



(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)



1-0031502

(51)⁷ A61K 31/4439; A61K 47/10; A61K 47/34; A61P 5/28; A61K 9/48; A61P 17/14; A61P 35/00; A61P 35/04; A61K 45/06; A61K 47/44 (13) B

(21) 1-2015-02502

(22) 09/01/2014

(86) PCT/US2014/010777 09/01/2014

(87) WO 2014/113260 A1 24/07/2014

(30) 61/752,842 15/01/2013 US

(45) 25/04/2022 409

(43) 25/01/2016 334A

(73) ARAGON PHARMACEUTICALS, INC. (US)

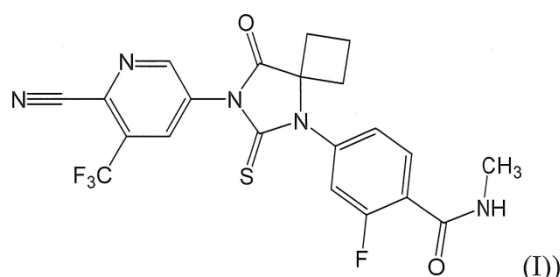
12780 E1 Camino Real, Suite 301 San Diego, CA 92130, United States of America

(72) CHEN, Isan (US); HAGER, Jeffrey H. (US); MANEVAL, Edna Chow (US);
HERBERT, Mark R. (US); SMITH, Nicholas D. (US).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ ANDROGEN

(57) Sáng chế đề xuất chất điều biến thụ thể androgen có công thức (I)



trong việc điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt kết hợp với các lựa chọn trị liệu khác và trong việc điều trị các bệnh hoặc các tình trạng bệnh mà có thể tuân theo để điều trị bằng chất điều biến thụ thể androgen, cũng như các dược phẩm và thuốc mà bao gồm hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến việc sử dụng chất điều biến thụ thể androgen 4-[7-(6-xyano-5-triflormethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid trong điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, chứng rụng lông phụ thuộc androgen, chứng rụng tóc androgen, u xơ tử cung, u mềm cơ trơn, ung thư nội mạc tử cung hoặc bệnh lạc nội mạc tử cung, một mình hoặc kết hợp với các chất điều trị khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể androgen (“androgen receptor - AR”) là protein điều hòa phiên mã kích hoạt phối tử mà làm trung gian cảm ứng một loạt hiệu ứng sinh học qua sự tương tác của nó bằng các androgen nội sinh. Các androgen nội sinh bao gồm các steroid như testosterone và dihydrotestosterone. Testosterone được chuyển hóa thành dihydrotestosterone bởi enzyme 5 alpha-reductase trong nhiều mô.

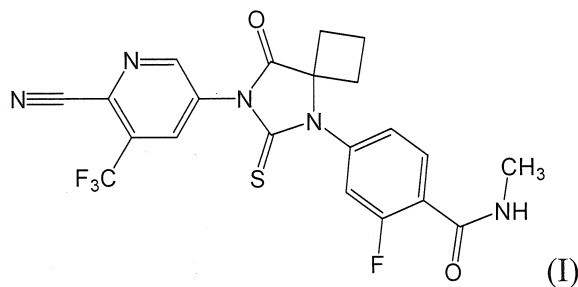
Các hoạt động của các androgen với các thụ thể androgen đã liên quan đến một số bệnh hoặc tình trạng bệnh, như ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, chứng rụng lông phụ thuộc androgen, chứng rụng tóc androgen, u xơ tử cung, u mềm cơ trơn, ung thư nội mạc tử cung hoặc bệnh lạc nội mạc tử cung. Chất điều biến thụ thể androgen 4-[7-(6-xyano-5-triflormethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid phát hiện việc sử dụng trong điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh này trong đó các thụ thể androgen đóng một vai trò.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, để giải quyết các vấn đề nêu trên đây, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflormethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt nghiêm trọng. Theo một số phương án, tuyến tiền liệt nghiêm trọng là ung thư tuyến tiền liệt mãn tính do cắt bỏ ung thư, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn, hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao. Theo một số phương án, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn là ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn. Theo một số phương án, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn là ung thư tuyến

tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn để điều trị bằng hóa trị liệu hoặc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn được điều trị trước bằng abirateron axetat.

4-[7-(6-Xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid có thể là cấu trúc có công thức (I), và có thể được sử dụng hoặc có sẵn như hoặc làm muối được dùng của chúng.



Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid để làm giảm các mức kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt ở nam giới mắc chứng ung thư tuyến tiền liệt nghiêm trọng với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn, hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao. Theo một số phương án, các mức kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt ở nam giới được giảm ít nhất là 50% từ lượng chuẩn sau khoảng 3 tháng dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid dựa trên phác đồ liều hàng ngày liên tục.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả hợp chất có công thức 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid để làm tăng sự tồn tại không được di căn (MFS) ở nam giới mắc ung thư tiền liệt tuyến với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt nghiêm trọng. Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp tạo ra lợi ích sống sót đối với nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt nghiêm trọng bao gồm việc dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt nghiêm trọng. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra sự trì hoãn các triệu chứng liên quan đến sự tiến triển bệnh ở nam giới mắc ung

thư tuyến tiền liệt nghiêm trọng bao gồm việc dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt nghiêm trọng. Theo một số phương án, tuyến tiền liệt nghiêm trọng là ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm do cắt bỏ ung thư, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn, hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao. Theo một số phương án, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn là ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn. Theo một số phương án, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn là ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn để điều trị bằng hóa trị liệu hoặc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn được điều trị trước bằng abirateron axetat.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp hợp chất có công thức 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid để điều trị ung thư vú, chứng rụng lông phụ thuộc androgen, chứng rụng tóc androgen, u xơ tử cung, u mềm cơ trơn, ung thư nội mạc tử cung hoặc bệnh lạc nội mạc tử cung ở người với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho người mắc ung thư vú, chứng rụng lông phụ thuộc androgen, chứng rụng tóc androgen, u xơ tử cung, u mềm cơ trơn, ung thư nội mạc tử cung hoặc bệnh lạc nội mạc tử cung.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng cho người ở dạng viên nang gel mềm.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng cho người ở dạng viên nang gel mềm với liều khoảng 180mg mỗi ngày đến 480mg mỗi ngày.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng cho người ở dạng viên nang gel mềm với liều khoảng 180mg mỗi ngày, khoảng 240mg mỗi ngày, khoảng 300mg mỗi ngày, khoảng 390mg mỗi ngày, hoặc khoảng 480mg mỗi ngày.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng cho người ở dạng viên nang gel mềm với liều khoảng 240mg mỗi ngày.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng cho người dựa trên phác đồ liều hàng ngày liên tục.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả hợp chất có công thức 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid để điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất ức chế phosphoinositit 3-kinaza (PI3K), chất ức chế TORC, hoặc chất ức chế PI3K/TORC kép. Theo một số phương án, phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới. Theo một số phương án, chất ức chế phosphoinositit 3-kinaza (PI3K), chất ức chế TORC, hoặc chất ức chế PI3K/TORC kép là everolimus, BEZ-235, BKM120, BGT226, BYL-719, GDC0068, GDC-0980, GDC0941, GDC0032, MK-2206, OSI-027, CC-223, AZD8055, SAR245408, SAR245409, PF04691502, WYE125132, GSK2126458, GSK-2636771, BAY806946, PF-05212384, SF1126, PX866, AMG319, ZSTK474, Cal101, PWT33597, LY-317615 (enzastaurin hydroclorua), CU-906, hoặc CUDC-907. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm. Theo một số phương

án, chất ức chế TORC là everolimus. Theo một số phương án, everolimus được dùng với liều nằm trong khoảng từ 5 đến 20mg mỗi ngày. Theo một số phương án, everolimus được dùng với liều khoảng 5mg mỗi ngày hoặc khoảng 10mg mỗi ngày.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả hợp chất có công thức 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid để điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất ức chế CYP17. Theo một số phương án, phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới. Theo một số phương án, chất ức chế CYP17 là abirateron axetat (Zytiga), TAK-700 (orteronel), TOK-001 (galeteron) hoặc VT-464. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm. Theo một số phương án, chất ức chế CYP17 là abirateron axetat (Zytiga). Theo một số phương án, abirateron axetat (Zytiga) được dùng với liều khoảng 500mg mỗi ngày đến 1000mg mỗi ngày. Theo một số phương án, abirateron axetat (Zytiga) được dùng với liều khoảng 1000mg mỗi ngày. Theo một số phương án, abirateron axetat được dùng kết hợp với prednison. Theo một số phương án, abirateron axetat được dùng một lần một ngày và prednison được dùng hai lần một ngày. Theo một số phương án, chất ức chế CYP17 là TAK-700 (orteronel). Theo một số phương án, TAK-700 (orteronel) được dùng với liều nằm trong khoảng 300mg 2 lần mỗi ngày đến 600mg 2 lần mỗi ngày. Theo một số phương án, TAK-700 (orteronel) được dùng

với liều nằm trong khoảng 300mg 2 lần mỗi ngày đến 600mg 2 lần mỗi ngày, cùng với prednison khoảng 5mg 2 lần mỗi ngày

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả hợp chất có công thức 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid để điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin. Hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) cũng đã biết như hormon giải phóng hormon lutein hóa (Luteinizing-hormone-releasing hormone - LHRH).

Theo một số phương án, chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin là Lupron, Zoladex (Goserelin), Degarelix, Ozarelix, ABT-620 (Elagolix), TAK-385 (Relugolix), EP-100 hoặc KLH-2109. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm. Theo một số phương án, chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin là Lupron. Theo một số phương án, Lupron được dùng để tiêm lưu trữ với liều khoảng 7,5mg 4 tuần một lần, hoặc 22,5mg 3 tháng một lần, hoặc khoảng 30mg 4 tháng một lần, hoặc khoảng 45mg 6 tháng một lần. Theo một số phương án, chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin là Zoladex (Goserelin). Theo một số phương án, Zoladex (Goserelin) được dùng để cấy dưới da với liều khoảng 3,6mg 4 tuần một lần hoặc khoảng 10,8mg 12 tuần một lần. Theo một số phương án, chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng

gonadotropin là Degarelix. Theo một số phương án, Degarelix được dùng để tiêm dưới da với liều khoảng 240mg sau đó là khoảng 80mg được dùng mỗi 4 tuần.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả hợp chất có công thức 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất bảo vệ xương. Theo một số phương án, phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới.

Theo một số phương án, chất bảo vệ xương là Denosumab, AMG-0007, CEP-37251, ALX-0141, Axit zoledronic, Natri alendronat (Fosamax), Pamidronat dinatri (Aredia), Axit neridronic (Nerixia), Axit minodronic (Recalbon) hoặc Risedronat natri (Actonel). Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm. Theo một số phương án, chất bảo vệ xương là Denosumab. Theo một số phương án, Denosumab được dùng bằng cách tiêm dưới da với liều nằm trong khoảng từ 60 đến 120mg 4 tuần một lần đến 6 tháng một lần. Theo một số phương án, chất bảo vệ xương là axit zoledronic. Theo một số phương án, axit zoledronic là được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều khoảng 4mg 4 tuần một lần đến 12 tuần một lần.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả hợp chất có công thức 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid để điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới với liều nằm trong

khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với xạ trị. Theo một số phương án, phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới. Theo một số phương án, xạ trị là Alpharadin, ^{177}Lu -J591, xạ trị bằng tia ngoài (bao gồm tia proton), hoặc liệu pháp phóng xạ. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm. Theo một số phương án, xạ trị là Alpharadin. Theo một số phương án, Alpharadin được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 25 đến 50 kBq/kg 4 tuần một lần. Theo một số phương án, xạ trị là ^{177}Lu -J591. Theo một số phương án, ^{177}Lu -J591 là được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 30mCi/m² đến 70 mCi/m².

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả hợp chất có công thức 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid để điều trị phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn được điều trị trước bằng abirateron axetat, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất ức chế kinaza. Theo một số phương án, phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải

phóng gonadotropin cho nam giới. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm. Theo một số phương án, chất ức chế kinaza mục tiêu là hình thành mạch hoặc di căn xương. Theo một số phương án, chất ức chế kinaza là chất ức chế MET hoặc VEGFR kinaza. Theo một số phương án, chất ức chế kinaza là Cabozantinib (XL184), PF-2341066 (Crizotinib), ARQ-197 (Tivantinib), MK-2461, JNJ-38877605, MK-8033, INCB-28060, BMS-777607, AMG-208, LY-2801653, EMD-1214063, EMD-1204831, AMG-337, HMPL-504 (Volitinib), SAR-125844, LY2875358, ABR-215050 (Tasquinimod), CHIR-258 (Dovitinib), EXEL-7647, OSI-930, BIBF-1120, BAY-73-4506 (Regorafenib), BMS-582664 (Brivanib), JNJ-26483327, AZD-2171 (Cediranib), Sorafenib, Aflibercept, Enzastaurin, AG-013736 (Axitinib), OSI-632, hoặc GSK-786034 (Pazopanib). Theo một số phương án, chất ức chế kinaza là Cabozantinib. Theo một số phương án, Cabozantinib được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 40 đến 100mg mỗi ngày. Theo một số phương án, chất ức chế kinaza là chất ức chế EGFR, MEK, hoặc SRC kinaza. Theo một số phương án, chất ức chế kinaza là Erlotinib, Cetuximab, Gefitinib, Canertinib, Panitumumab, Nimotuzumab, Lapatinib, Vandetanib, Afatinib, MP-412, AEE-788, Neratinib, XL-647, AC-480, Dacomitinib, AZD-8931, CUDC-101, AP-26113, CO-1686, Trametinib, Selumetinib, MEK-162, Refametinib, TAK-733, RO-5126766, BI-847325, AZD6244, GSK1120212, PF-5208763 (Bosutinib), hoặc AZD-0530 (Saracatinib). Theo một số phương án, chất ức chế kinaza là Erlotinib. Theo một số phương án, Erlotinib được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 100mg đến 150 mg. Theo một số phương án, chất ức chế kinaza là Gefitinib. Theo một số phương án, Gefitinib được dùng qua đường miệng với liều khoảng 250 mg. Theo một số phương án, chất ức chế kinaza là Trametinib. Theo một số phương án,

Trametinib được dùng qua đường miệng với liều khoảng từ 1mg đến 2 mg. Theo một số phương án, chất ức chế kinaza là chất ức chế AKT, RAF, FGFR, hoặc CDK4/6 kinaza. Theo một số phương án, chất ức chế kinaza là GDC0068, MK-2206, AT7867, GSK2110183, GSK2141795, GSK690693, Vemurafenib (PLX4032/RG7204), GSK2118436, Dabrafenib (GSK208436), LGX818, RAF265, LY2780301, Dovitinib (TKI258), BGJ398, AZD4547, PD-0332991 hoặc LEE011.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả hợp chất có công thức 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid để điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với Provenge, Prostavac, Ipilimumab, hoặc chất ức chế PD-1. Theo một số phương án, phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid được dùng kết hợp với Ipilimumab. Theo một số phương án, Ipilimumab được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 1,5 mg/Kg đến 3,0 mg/kg IV 3 tuần 1 lần trong khoảng tổng số 4 liều. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid được dùng kết hợp với chất ức chế PD-1. Theo một số phương án, chất

ức chế PD-1 là BMS-936558. Theo một số phương án, chất ức chế PD-1 là BMS-936558 và được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 1,0 mg/kg đến 10 mg/kg vào ngày thứ 1, 15 và 29 của chu kỳ tuần thứ 6. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng kết hợp với Provenge. Theo một số phương án, 3 liều Provenge được dùng trong khoảng thời gian là 2 tuần. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng kết hợp với Prostatevac. Theo một số phương án, Prostatevac được dùng bằng cách tiêm dưới da.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả hợp chất có công thức 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid để điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất ức chế taxan hoặc tubulin. Theo một số phương án, phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng kết hợp với Docetaxel. Theo một số phương án, Docetaxel được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 35 đến 75mg/m² trên 3 tuần 1 lần. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng kết hợp

với Cabazitaxel. Theo một số phương án, Cabazitaxel được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 13 đến 25mg/m² trên 3 tuần 1 lần.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới hợp chất có công thức 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với thể tiếp hợp của dược chất kháng thể kháng STEAP-1. Theo một số phương án, phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng kết hợp với thể tiếp hợp của dược chất kháng thể kháng STEAP-1. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng kết hợp với RG7450 (DSTP3086S).

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới hợp chất có công thức 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh

hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn tính hoàn toàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất điều biến quá trình protein sốc nhiệt 90 (HSP90) hoặc protein sốc nhiệt 27 (HSP27). Theo một số phương án, phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng kết hợp với OGX-011 (Custirsen), OGX-427, AUY922, HSP990, PF-04928473, PF-04929113 (SNX-5422), Retaspimycin hoặc AT13387. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng kết hợp với OGX-011 (Custirsen). Theo một số phương án, OGX-011 (Custirsen) được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 320mg đến 640mg mỗi tuần một lần. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng kết hợp với OGX-427. Theo một số phương án, OGX-427 được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều tải nằm trong khoảng từ 300 đến 600mg sau đó là liều nằm trong khoảng từ 500mg đến 1000mg mỗi tuần một lần.

Theo một khía cạnh, được mô tả ở đây là dược phẩm bao gồm dung dịch trên cơ sở lipid, khan, chứa 4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng viên nang gel mềm. Theo một số phương án, dung dịch trên cơ sở lipid, khan, chứa 4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid bao gồm: 4-[7-(6-

xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, vitamin E d- α -tocopheryl polyetylen glycol 1000 succinat NF (Vitamin E TPGS), polyetylen glycol 400 NF/EP (PEG 400), glyxerol monocaprylocaprat EP và caprylocaproyl macroglyxerit EP/NF. Theo một số phương án, dung dịch dựa trên lipit khan 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid bao gồm khoảng 3% 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid. Theo một số phương án, vỏ nang dạng gel mềm bao gồm gelatin NF/EP, hỗn hợp sorbitol/glyxerin ở tỷ lệ 50:50 USP/EP, và nước tinh khiết USP/EP. Theo một số phương án, một liều đơn vị của dược phẩm bao gồm khoảng 30mg 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid.

Theo bất kỳ phương án trong số các phương án điều trị được mô tả ở đây, các phương pháp điều trị còn bao gồm việc dùng chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin (GnRH). Theo một số phương án, chất chủ vận hoặc chất đối kháng GnRH là leuprolit, buserelin, nafarelin, histrelin, goserelin, hoặc deslorelin.

Theo bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên lượng có hiệu quả điều trị của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid là: (a) được dùng toàn thân cho nam giới; và/hoặc (b) được dùng qua đường miệng cho nam giới; và/hoặc (c) được dùng trong tĩnh mạch cho nam giới; và/hoặc (d) được dùng bằng cách tiêm cho nam giới.

Theo bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, lượng có hiệu quả điều trị của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng (i) một lần một ngày; hoặc (ii) nhiều lần trong khoảng thời gian 1 ngày. Theo một số phương án, lượng có hiệu quả điều trị của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng một lần một ngày, hai lần một ngày, ba lần một ngày hoặc bốn lần một ngày. Theo một số phương án, lượng có hiệu quả điều trị của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-

methylbenzamid được dùng theo thời gian khác, hai lần một tuần, một lần một tuần, hoặc hai tuần một lần.

Theo bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên lượng có hiệu quả điều trị của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid được dùng liên tục hoặc không liên tục. Theo một số phương án, lượng có hiệu quả điều trị của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid được dùng liên tục. Theo một số phương án, lượng có hiệu quả điều trị của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid được dùng hàng ngày.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid được dùng qua đường miệng.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid được dùng qua đường miệng cho người dựa trên phác đồ liều hàng ngày liên tục.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư ở động vật có vú bao gồm việc dùng cho động vật có vú lượng có hiệu quả điều trị của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid. Theo một số phương án, ung thư là ung thư phụ thuộc hormon. Theo một số phương án, ung thư phụ thuộc hormon là ung thư phụ thuộc thụ thể androgen. Theo một số phương án, ung thư là ung thư tuyến tiền liệt nghiêm trọng. Theo một số phương án, ung thư là ung thư tuyến tiền liệt kháng hormon. Theo một số phương án, ung thư là ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn. Theo một số phương án, ung thư là ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn. Theo một số phương án, ung thư là ung thư tuyến tiền liệt khu trú nguy cơ cao. Theo một số phương án, ung thư là thụ thể androgen positive ung thư vú. Theo một số phương án, phương pháp điều trị ung thư còn bao gồm việc dùng cho động vật có vú ít nhất một chất điều trị bổ sung. Theo một số phương án, chất điều trị bổ sung là chất kháng ung thư. Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất hoạt tính điều trị bổ sung mà không phải là 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid được chọn từ: Chất ức chế TORC, chất ức chế PI3K, chất ức chế

CYP17, chất chủ vận hoặc chất đối kháng GNRH, chất bảo vệ xương, chất ức chế Syk ; chất ức chế RANKL, chất ức chế MET, chất ức chế VEGFR, chất ức chế EGFR, FGFR, chất ức chế MEK, chất ức chế Src, chất ức chế AKT, chất ức chế RAF, chất ức chế CDK4, chất ức chế CDK6, chất ức chế mTOR; và các kháng thể (ví dụ, rituxan), corticosteroid, chất kháng gây nôn, chất làm thuyên giảm, taxan, chất ức chế tubulin, chất chống viêm, chất ức chế HSP90, chất ức chế histon deacetylaza (HDAC) hoặc chất hóa trị liệu khác bất kỳ.

Các vật dụng sản xuất, mà bao gồm nguyên liệu bao gói, 4-[7-(6-cyano-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamide trong nguyên liệu bao gói, và nhãn hiệu mà chỉ ra rằng 4-[7-(6-cyano-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamide hoặc chất phẩm của nó, hoặc muối được dùng, chất chuyển hóa hoạt động, được sử dụng để làm thuyên giảm, giảm bớt hoặc loại bỏ các ảnh hưởng của các thụ thể androgen, hoặc dùng để điều trị, ngăn chặn hoặc làm thuyên giảm một hoặc nhiều triệu chứng bệnh hoặc tình trạng bệnh mà sẽ có lợi từ việc giảm hoặc loại bỏ hoạt tính thụ thể androgen được tạo ra. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng này bệnh bao gồm, nhưng không giới hạn đến, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn tính kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn tính kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao, ung thư vú, chứng rụng lông phụ thuộc androgen, chứng rụng tóc androgen, u xơ tử cung, u mềm cơ trơn, ung thư nội mạc tử cung hoặc bệnh lạc nội mạc tử cung.

Mục đích, dấu hiệu, ưu điểm khác của hợp chất, các phương pháp và các chế phẩm được mô tả ở đây sẽ trở nên rõ ràng từ phần mô tả chi tiết sau đây. Tuy nhiên, nên hiểu rằng, phần mô tả chi tiết và các ví dụ cụ thể, trong khi xác định các phương án cụ thể, được đưa ra chỉ bằng cách minh họa, vì các thay đổi hoặc các biến đổi khác nhau trong phạm vi và tinh thần của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật từ phần mô tả chi tiết này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thụ thể androgen (Androgen receptor -AR) là thành phần của thụ thể steroid và hạt nhân liên họ. Trong số họ lớn này của các protein, chỉ năm thụ thể steroid có xương sống đã biết và bao gồm thụ thể androgen, thụ thể estrogen, thụ thể progesteron, thụ thể glucocorticoid, và thụ thể mineralocorticoid. AR là protein có thể hòa tan được mà các chức năng như yếu tố chuyển mã nội bào. Chức năng AR được điều chỉnh bằng cách liên kết các androgen, mà bắt đầu thay đổi hình dạng bên ngoài liên tục của thụ thể mà ảnh hưởng các tương tác thụ thể protein và các tương tác thụ thể ADN.

AR được biểu hiện chủ yếu trong các mô đích androgen, như tuyến tiền liệt, cơ xương, gan, và hệ thần kinh trung ương (central nervous system - CNS), có mức độ biểu hiện cao nhất được quan sát trong tuyến tiền liệt, tuyến trên thận, và mào tinh hoàn. AR có thể được hoạt hóa bằng cách liên kết các androgen nội sinh, bao gồm testosterone và 5 α -dihydrotestosterone (5 α -DHT).

Thụ thể androgen (AR), nằm trên Xq11-12, là thụ thể hạt nhân 110 kD mà nhờ sự hoạt hóa bởi các androgen qua trung gian sự phiên mã của gen đích mà điều biến sự sinh trưởng và sự biệt hóa của các tế bào biểu mô tuyến tiền liệt. Tương tự với các thụ thể steroid khác, AR không được liên kết được nằm chủ yếu trong bào tương và được kết hợp với phức của các protein sốc nhiệt (heat shock proteins -HSPs) thông qua sự tương tác với miền liên kết phối tử. Khi chất chủ vận liên kết, thì AR trải qua một loạt thay đổi về hình dạng bên ngoài: các protein sốc nhiệt phân ly từ AR, và AR được biến đổi trải qua sự nhị trùng hóa, sự phosphoryl hóa, và chuyển vị đến hạt nhân, mà qua trung gian bởi tín hiệu định vị hạt nhân. Sau đó thụ thể được chuyển vị liên kết với yếu tố đáp ứng androgen (androgen response element -ARE), mà đặc trưng bởi trình tự liên ứng tại nửa vị trí tại sáu nucleotit 5'-TGTTCT-3' được cách nhau bằng ba nucleotit ngẫu nhiên và được nằm trong vùng hoạt hóa hoặc vùng khuếch đại của các đích gen AR. Tuyển chọn các chất đồng điều hòa sự phiên mã khác (bao gồm các chất đồng hoạt hóa và các chất đồng ức chế) và máy phiên mã còn đảm bảo sự chuyển hoạt hóa của biểu hiện gen được điều hòa AR. Tất cả quá trình này được bắt đầu bởi sự thay đổi hình dáng bao gồm phối tử trong miền liên kết phối tử.

Sự truyền tín hiệu AR rất quan trọng cho sự phát triển và duy trì của các cơ quan sinh sản nam giới bao gồm tuyến tiền liệt, như tổn thất chứa gen giống đực của đột biến AR chức

năng và chuột được tạo ra bằng các khiếm khuyết AR không phát triển các tuyến tiền liệt hoặc ung thư tuyến tiền liệt. Sự phụ thuộc này của các tế bào tuyến tiền liệt trên sự truyền tín hiệu AR liên tục ngay cả khi biến đổi khối u. Sự suy giảm androgen (như bằng cách sử dụng chất chủ vận GNRH) liên tục chủ yếu điều trị ung thư tuyến tiền liệt. Tuy nhiên sự suy giảm androgen thường có hiệu quả trong khoảng thời gian giới hạn và ung thư tuyến tiền liệt tiến triển để thu hồi khả năng sinh trưởng mặc dù mức độ androgen tuần hoàn thấp. Ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn (Castration resistant prostate ung thư - CRPC) là kiểu hình gây chết và gần như toàn bộ bệnh nhân sẽ tử vong vì ung thư tuyến tiền liệt. Đáng quan tâm là, trong khi phần thiểu số rất nhỏ của CRPC bỏ qua sự yêu cầu với sự truyền tín hiệu AR, phần lớn CRPC, mặc dù thường xuyên được gọi là “ung thư tuyến tiền liệt độc lập androgen” hoặc “ung thư tuyến tiền liệt kháng hormon,” thì giữ lại sự phụ thuộc di truyền vào sự truyền tín hiệu AR.

Ung thư tuyến tiền liệt là nguyên nhân chung thứ hai gây ra tử vong do ung thư ở nam giới ở Mỹ, và khoảng một trong số sáu người đàn ông Mỹ sẽ được chuẩn đoán là mắc bệnh trong suốt cuộc đời của mình. Việc điều trị nhằm loại bỏ khối u không thành công ở 30% nam giới, mà phát triển bệnh tái phát thường biểu hiện đầu tiên như tăng trong kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt huyết tương (PSA) tiếp theo là lây lan đến các vị trí từ xa. Cho rằng các tế bào ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc vào thụ thể androgen (AR) đối với sự tăng sinh và sống sót của chúng, các nam giới này được điều trị bằng các chất mà chặn sản sinh testosterone (ví dụ chất chủ vận GNRH), một mình hoặc kết hợp với các chất kháng androgen (ví dụ bicalutamit), mà chống lại sự ảnh hưởng của testosterone còn sót lại bất kỳ trên AR. Phương pháp này là có hiệu quả như được chứng minh bằng giọt PSA và sự thoái hóa của khối u có thể nhìn thấy được (nếu có) ở một số bệnh nhân; tuy nhiên, cụ thể là sau đó sự tái sinh trưởng khi ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn (CRPC) mà hầu như các bệnh nhân cuối cùng là đều ngừng kháng. Các nghiên cứu gần đây dựa trên cơ sở phân tử của CRPC đã được chứng minh rằng CRPC tiếp tục phụ thuộc vào sự truyền tín hiệu AR và cơ chế chủ yếu của sức đề kháng có được là mức cao của AR protein (*Nat. Med.*, 2004, 10, 33-39). Các chất đích AR có hoạt tính ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn và miễn cảm cắt tinh hoàn đã đảm bảo chắc chắn trong việc điều trị bệnh gây chết này.

Tiến trình của ung thư tuyến tiền liệt từ khi chuẩn đoán đến khi tử vong tốt nhất là được phân loại như một loạt các tình trạng lâm sàng dựa trên mức độ của bệnh, tình trạng hormone, và có hoặc không có các di căn có thể phát hiện ra: bệnh khu trú, các mức tăng lên của kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (prostate-specific antigen - PSA) sau khi xạ trị hoặc phẫu thuật không có các di căn có thể phát hiện ra, và các di căn lâm sàng ở trạng thái không cắt bỏ hoặc cắt bỏ. Mặc dù phẫu thuật, bức xạ, hoặc kết hợp cả hai có thể trị bệnh cho bệnh nhân mắc bệnh khu trú, tỷ lệ đáng kể của các bệnh nhân này mắc bệnh tái phát như được chứng minh bằng các mức tăng lên của PSA, mà có thể dẫn đến phát triển các di căn, cụ thể là ở nhóm có nguy cơ cao – quá trình chuyển đổi thành kiểu hình gây chết của bệnh.

Sự suy giảm androgen là việc điều trị chuẩn với kết quả có thể dự đoán thông thường: suy giảm PSA, giai đoạn ổn định trong đó khối u does không phát triển, tiếp theo là làm tăng PSA và tái sinh trường khi bệnh kháng cắt tinh hoàn. Các nghiên cứu định hình phân tử của ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn thường thể hiện tăng biểu hiện thụ thể androgen (AR), mà có thể xảy ra thông qua sự khuếch đại gen AR hoặc các cơ chế khác.

Các chất kháng androgen là hữu dụng dùng để điều trị ung thư tuyến tiền liệt trong giai đoạn đầu của nó. Tuy nhiên, ung thư tuyến tiền liệt thường thúc đẩy trạng thái ‘kháng hormone’ mà bệnh tiến triển với sự có mặt của liệu pháp cắt bỏ androgen liên tục hoặc liệu pháp kháng androgen. Trường hợp của hội chứng kháng androgen rút cũng đã được báo cáo sau khi điều trị kéo dài bằng các chất kháng androgen. Hội chứng kháng androgen rút thường được quan sát lâm sàng và được xác định liên quan đến sự thoái hóa khối u hoặc làm giảm triệu chứng được quan sát khi ngừng liệu pháp kháng androgen. Các đột biến AR dẫn đến sự không phân biệt thụ thể và khả năng các chất kháng androgen này biểu hiện hoạt tính của chất chủ vận có thể ít nhất một phần giải thích cho hiện tượng này. Ví dụ, hoạt động của hydroxyflutamid và bicalutamit làm các chất chủ vận AR trong lần lượt đột biến T877A và W741L/W741C AR.

Theo sự thiết lập về các tế bào ung thư tuyến tiền liệt được tiến hành sự kháng cắt tinh hoàn thông qua sự quá biểu hiện của AR, đã được chứng minh rằng một vài hợp chất kháng androgen, như bicalutamit, có mẫu chất đối kháng/chất chủ vận được trộn (Science, 2009 có thể 8;324(5928): 787-90). Hoạt tính của chất chủ vận này giúp giải thích sự quan

sát lâm sàng, được gọi là hội chứng kháng androgen rút, do đó khoảng 30% nam giới mà tiến triển dựa trên các chất đối kháng AR biểu hiện sự giảm PSA huyết thanh khi liệu pháp bị gián đoạn (*J Clin Oncol*, 1993. 11(8): p. 1566-72).

Các giai đoạn ung thư tuyến tiền liệt

Trong các giai đoạn đầu của ung thư tuyến tiền liệt, ung thư nằm trong tuyến tiền liệt. Trong giai đoạn đầu này, việc điều trị thường bao gồm phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt hoặc xạ trị tuyến tiền liệt hoặc việc quan sát duy nhất không có liệu pháp can thiệp hoạt tính ở một số bệnh nhân. Trong các giai đoạn đầu, trong đó ung thư tuyến tiền liệt nằm trong và cần can thiệp, phẫu thuật hoặc xạ trị chữa bệnh bằng cách tiêu diệt các tế bào ung thư. Phương thức này mất khoảng 30% thời gian, và ung thư tuyến tiền liệt tiếp tục tiến triển, như thường được chứng minh bằng mức PSA tăng lên. Nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt đã tiến triển theo các chiến lược điều trị sớm này được cho là mắc ung thư tuyến tiền liệt nghiêm trọng hoặc tái phát.

Bởi vì các tế bào ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc vào thụ thể androgen (AR) cho sự tăng sinh và sống sót của chúng, nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt nghiêm trọng được điều trị bằng các chất mà chặn sự sản sinh testosterone (ví dụ, chất chủ vận GNRH), một mình hoặc kết hợp với các chất kháng androgen (ví dụ, bicalutamit), mà chống lại sự ảnh hưởng của testosterone còn sót lại bất kỳ trên AR. Việc điều trị này làm giảm huyết thanh testosterone xuống các mức cắt bỏ, mà thường làm chậm sự tiến triển bệnh trong một khoảng thời gian. Phương pháp này có hiệu quả như được chứng minh bằng giọt PSA và sự thoái hóa của khối u có thể nhìn thấy được ở một số bệnh nhân. Tuy nhiên, cuối cùng điều này là sự tái sinh trường liên quan đến ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn (CRPC), mà hầu hết các bệnh nhân cuối cùng là đều ngừng kháng.

Ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn (CRPC) được phân loại là không di căn hoặc di căn, phụ thuộc vào việc mắc hay không mắc ung thư tuyến tiền liệt đã di căn đến các phần khác của cơ thể.

Theo một số phương án, trước khi điều trị bằng chất kháng androgen thế hệ thứ hai (ví dụ 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamit) ở nam giới mắc CRPC không di căn được đặc trưng như sau:

1. Ung thư biểu mô tuyến được xác nhận về mặt mô học hoặc tế bào học của tuyến tiền liệt, có nguy cơ cao đối với sự phát triển của các di căn.

2. Ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn được chứng minh trong khi điều trị ức chế androgen liên tục (ADT)/sau thủ thuật cắt bỏ tinh hoàn. Ví dụ được xác định là 3 mức tăng liên tiếp của PSA, 2 lần 1 tuần, dẫn đến tăng 2 lần 50% so với điểm thấp nhất, với PSA cuối cùng > 2 ng/mL, với mức cắt bỏ testosterone (< 50 ng/dL [1,72 nmol/L]).

3. Không có di căn xa bằng cách chụp xương, chụp CT hoặc MRI.

Theo một số phương án, trước khi điều trị bằng chất kháng androgen thế hệ thứ hai (ví dụ 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid) ở nam giới mắc di căn CRPC được đặc trưng như sau:

1. Ung thư biểu mô tuyến được xác nhận về mặt mô học hoặc tế bào học của tuyến tiền liệt, với bệnh di căn tiến triển dựa trên bằng chứng PSA hoặc chụp X quang về sự tiến triển xương, chụp CT hoặc MRI.

2. Ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn được chứng minh trong khi điều trị ức chế androgen liên tục (ADT)/sau thủ thuật cắt bỏ tinh hoàn. Ví dụ được xác định là 3 mức tăng liên tiếp của PSA, 2 lần 1 tuần, dẫn đến tăng hai lần 50% so với mức thấp nhất, với PSA cuối cùng > 2 ng/mL, với mức cắt bỏ testosterone (< 50 ng/dL [1,72 nmol/L]).

Theo một số phương án, trước khi điều trị bằng chất kháng androgen thế hệ thứ hai (ví dụ 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid) ở nam giới mắc CRPC di căn được điều trị sau bằng abirateron axetat được đặc trưng như sau:

1. Ung thư biểu mô tuyến được xác nhận về mặt mô học hoặc tế bào học của tuyến tiền liệt, với bệnh di căn tiến triển dựa trên bằng chứng PSA hoặc chụp X quang về sự tiến triển trên xương, chụp CT hoặc MRI, sau đó ít nhất 6 tháng điều trị bằng abirateron axetat

2. Ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn được chứng minh trong khi điều trị ức chế androgen liên tục (ADT)/sau thủ thuật cắt bỏ tinh hoàn. Ví dụ được

xác định là 3 mức tăng liên tiếp của PSA, 2 lần 1 tuần, dẫn đến tăng hai lần 50% so với điểm thấp nhất, với PSA cuối cùng > 2 ng/mL, mức cắt bỏ testosterone (< 50 ng/dL [$1,72$ nmol/L]).

Theo một số phương án, trước khi điều trị bằng chất kháng androgen thế hệ thứ hai (ví dụ 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid) nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn được đặc trưng như sau:

1. Ung thư biểu mô tuyến được xác nhận về mặt mô học hoặc tế bào học của tuyến tiền liệt, với bệnh di căn dựa trên bằng chứng chụp X quang về xương, chụp CT hoặc MRI.
2. Ung thư tuyến tiền liệt vẫn đáp ứng đến liệu pháp ức chế androgen (androgen deprivation therapy - ADT).

Theo một số phương án, trước khi điều trị bằng chất kháng androgen thế hệ thứ hai (ví dụ 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid) nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn được đặc trưng như sau:

1. Ung thư biểu mô tuyến được xác nhận về mặt mô học hoặc tế bào học của tuyến tiền liệt, có nguy cơ cao đối với sự phát triển của các di căn.
2. Không có di căn xa bằng cách chụp xương, chụp CT hoặc MRI.
3. Ung thư tuyến tiền liệt vẫn đáp ứng đến liệu pháp ức chế androgen (androgen deprivation therapy - ADT).

Theo một số phương án, trước khi điều trị bằng chất kháng androgen thế hệ thứ hai (ví dụ 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid) nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao được đặc trưng như sau:

1. Không có di căn xa bằng cách chụp xương, chụp CT hoặc MRI.
2. Ung thư tuyến tiền liệt vùng cục bộ mà có nguy cơ cao tái phát bệnh sau khi điều trị cục bộ bằng cách phẫu thuật hoặc xạ trị.

Các chất kháng androgen

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “kháng androgen” nhằm để chỉ nhóm hợp chất đối kháng thụ thể hormon mà có khả năng ngăn chặn hoặc ức chế các ảnh hưởng sinh học của các androgen dựa trên các mô đáp ứng thông thường trong cơ thể. Theo một số phương án, kháng androgen là phân tử nhỏ. Theo một số phương án, kháng androgen là chất đối kháng AR. Theo một số phương án, kháng androgen là chất đối kháng đầy đủ AR. Theo một số phương án, kháng androgen là chất đối kháng thể hệ thứ nhất. Theo một số phương án, kháng androgen là chất kháng androgen thể hệ thứ hai.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất đối kháng AR” hoặc “chất ức chế AR” được sử dụng có thể hoán đổi cho nhau trong bản mô tả này và nhằm để chỉ chất mà ức chế hoặc làm giảm ít nhất một hoạt tính của polypeptit AR. Các hoạt tính AR minh họa bao gồm, nhưng không giới hạn đến, liên kết chất đồng hoạt hóa, liên kết ADN, liên kết phôi tử, hoặc sự chuyển vị hạt nhân.

Như được sử dụng ở đây, “chất đối kháng đầy đủ” nhằm để chỉ chất đối kháng mà ở nồng độ có hiệu quả, ức chế hoạt tính của polypeptit AR hoàn toàn về cơ bản. Như được sử dụng ở đây, “chất đối kháng cục bộ” nhằm để chỉ chất đối kháng mà có khả năng ức chế từng phần hoạt tính của polypeptit AR, nhưng thậm chí ở nồng độ cao nhất thì không có chất đối kháng đầy đủ. Bằng cách ức chế hoạt tính polypeptit AR ‘hoàn toàn về cơ bản’ nghĩa là ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98% ít nhất khoảng 99%, hoặc lớn hơn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất kháng androgen thể hệ thứ nhất” nhằm để chỉ chất mà biểu hiện chất đối kháng hoạt tính chống lại AR polypeptit kiểu hoang dã. Tuy nhiên, các chất kháng androgen thể hệ thứ nhất khác so với các chất kháng androgen thể hệ thứ hai trong đó các chất kháng androgen thể hệ thứ nhất có thể hoạt động tiềm năng làm các chất chủ vận trong ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn (CRPC). Các chất kháng androgen thể hệ thứ nhất minh họa bao gồm, nhưng không giới hạn đến, flutamit, nilutamit và bicalutamit.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất kháng androgen thể hệ thứ hai” nhằm để chỉ chất mà biểu hiện chất đối kháng đầy đủ hoạt tính chống lại AR polypeptit kiểu hoang dã. Các chất kháng androgen thể hệ thứ hai khác so với các chất kháng androgen thể hệ thứ

nhất trong đó các chất kháng androgen thế hệ thứ hai hoạt động làm các chất đối kháng đầy đủ trong các tế bào biểu hiện các mức cao của AR, như ví dụ, ở ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn (CRPC). Các chất kháng androgen thế hệ thứ hai minh họa bao gồm 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (cũng đã biết như ARN-509; CAS số 956104-40-8); 4-(3-(4-xyano-3-(triflometyl)phenyl)-5,5-dimetyl-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-flo-N-metylbenzamid (cũng đã biết như MDV3100 hoặc enzalutamit; CAS số 915087-33-1) và RD162 (CAS số 915087-27-3). Theo một số phương án, kháng androgen thế hệ thứ hai liên kết với polypeptit AR tại hoặc gần vị trí liên kết phối tử của polypeptit AR.

Theo một số phương án, kháng androgen được dự tính theo các phương pháp được mô tả ở đây ức chế chuyển vị hạt nhân AR, ADN liên kết với các yếu tố đáp ứng androgen, và tuyển chọn đồng hoạt hóa. Theo một số phương án, kháng androgen được dự tính theo các phương pháp được mô tả ở đây biểu hiện không có hoạt tính của chất chủ vận ở các tế bào tuyến tiền liệt quá biểu hiện ung thư AR.

4-[7-(6-Xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (I) là kháng androgen thế hệ thứ hai mà liên kết trực tiếp với miền liên kết phối tử của AR, làm suy yếu sự chuyển vị hạt nhân, AR liên kết với ADN và sự điều biến gen đích AR, nhờ đó ức chế sự sinh trưởng khối u và đẩy nhanh cơ chế tế bào chết theo chương trình. 4-[7-(6-Xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid liên kết với AR bằng ái lực lớn hơn so với bicalutamit, và gây ra sự thoái hóa khối u một phần hoặc toàn bộ trong mô hình ghép ngoại lai ung thư tuyến tiền liệt ở người kháng sự nhạy hormon không có castrat và bicalutamit (Clegg và các đồng tác giả Ung thư Res March 15, 2012 72; 1494). 4-[7-(6-Xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid thiếu một phần hoạt tính của chất chủ vận được thấy ở bicalutamit trong bối cảnh của sự quá biểu hiện AR.

Được bộc lộ ở đây là việc sử dụng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn ở người. Theo một số phương án, việc điều trị ung thư

tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn ở người bao gồm ít nhất một chất điều trị bổ sung ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (tức là liệu pháp kết hợp).

Được bộc lộ ở đây là việc sử dụng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn để điều trị bằng hóa trị liệu ở người. Theo một số phương án, việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn để điều trị bằng hóa trị liệu ở người bao gồm ít nhất một chất điều trị bổ sung ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (tức là liệu pháp kết hợp).

Được bộc lộ ở đây là việc sử dụng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn được điều trị trước bằng abirateron axetat ở người. Theo một số phương án, việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn được điều trị trước bằng abirateron axetat ở người bao gồm ít nhất một chất điều trị bổ sung ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (tức là liệu pháp kết hợp).

Được bộc lộ ở đây là việc sử dụng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn ở người. Theo một số phương án, việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn ở người bao gồm ít nhất một chất điều trị bổ sung ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (tức là liệu pháp kết hợp).

Được bộc lộ ở đây là việc sử dụng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn ở người. Theo một số phương án, việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn ở người bao gồm ít nhất một chất điều trị bổ sung ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (tức là liệu pháp kết hợp).

Được bộc lộ ở đây là việc sử dụng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao ở người. Theo một số phương án, việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao ở người bao gồm ít nhất một chất điều trị bổ sung ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (tức là liệu pháp kết hợp).

Được bộc lộ ở đây là việc sử dụng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn ở người. Theo một số phương án, việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn ở người bao gồm ít nhất một chất điều trị bổ sung ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (tức là liệu pháp kết hợp).

Được bộc lộ ở đây là việc sử dụng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn ở người. Theo một số phương án, việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn ở người bao gồm ít nhất một chất điều trị bổ sung ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (tức là liệu pháp kết hợp).

Được bộc lộ ở đây là việc sử dụng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn ở người. Theo một số phương án, việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn ở người bao gồm ít nhất một chất điều trị bổ sung ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (tức là liệu pháp kết hợp).

Được bộc lộ ở đây là việc sử dụng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong việc điều trị ung thư vú ở người. Theo một số phương án, việc điều trị ung thư vú ở người bao gồm ít nhất một chất điều trị bổ sung ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (tức là liệu pháp kết hợp).

Được bộc lộ ở đây là việc sử dụng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong việc điều trị chứng rậm lông phụ thuộc androgen ở người. Theo một số phương án, việc điều trị chứng rậm lông phụ thuộc androgen ở người bao gồm ít nhất một chất điều trị bổ sung ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (tức là liệu pháp kết hợp).

Được bộc lộ ở đây là việc sử dụng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong việc điều trị chứng rụng tóc androgen ở người. Theo một số phương án, việc điều trị chứng rụng tóc androgen ở người bao gồm ít nhất một chất điều trị bổ sung ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (tức là liệu pháp kết hợp).

Được bộc lộ ở đây là việc sử dụng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong việc điều trị u xơ tử cung ở người. Theo một số phương án, việc điều trị u xơ tử cung ở người bao gồm ít nhất một chất điều trị bổ sung ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (tức là liệu pháp kết hợp).

Được bộc lộ ở đây là việc sử dụng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong việc điều trị u mềm cơ trơn ở người. Theo một số phương án, việc điều trị u mềm cơ trơn ở người bao gồm ít nhất một chất điều trị bổ sung ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (tức là liệu pháp kết hợp).

Được bộc lộ ở đây là việc sử dụng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong việc điều trị ung thư nội mạc tử cung ở người. Theo một số phương án, việc điều trị ung thư nội mạc tử cung ở người bao gồm ít nhất một chất điều trị bổ sung ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (tức là liệu pháp kết hợp).

Được bộc lộ ở đây là việc sử dụng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong việc điều trị bệnh lạc nội

mạc tử cung ở người. Theo một số phương án, việc điều trị bệnh lạc nội mạc tử cung ở người bao gồm ít nhất một chất điều trị bổ sung ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (tức là liệu pháp kết hợp).

Trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II của các nam giới mắc CRPC không di căn nguy cơ cao, CRPC di căn dễ điều trị và di căn CRPC mà tiến triển sau khi điều trị trước bằng abirateron axetat (Zytiga®), được dùng 240mg 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid qua đường miệng dựa trên phác đồ liều hàng ngày liên tục được dung nạp rất tốt và dẫn đến các phản ứng PSA mạnh mẽ và bền, cũng như chứng minh của các phản ứng mục tiêu. Toàn bộ 25 bệnh nhân mắc CRPC di căn dễ điều trị bằng hóa trị liệu và abirateron axetat mà đã có tiến triển dựa trên điều trị ức chế androgen tiêu chuẩn (nhóm dễ điều trị (TN)) và 21 bệnh nhân mà có tiến triển sau khi điều trị bằng abirateron axetat (nhóm PA) được dùng 240mg 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid qua đường miệng dựa trên phác đồ liều hàng ngày liên tục. Mục tiêu chủ yếu là đánh giá hoạt tính chống khối u và động học PSA như được xác định bằng chỉ tiêu của nhóm làm việc thử nghiệm lâm sàng ung thư tuyến tiền liệt (PCWG2). Các kết quả sơ bộ đã được chứng minh rằng PSA trong khoảng 12 tuần các lượng giảm $\geq 50\%$ hoặc lớn hơn so với lượng cơ bản ở lần lượt 88% và 29% của nhóm TN và PA. Thời gian trung bình tiến triển PSA là không có được đối với nhóm TN trong khi trong khoảng 12 tuần sơ bộ, và 16 tuần ở nhóm PA. Ngoài ra, tốc độ phản ứng mục tiêu (bằng RECIST) là 63% ở bệnh nhân TN mắc bệnh có thể đo được ở lượng chuẩn, ngoài ra chứng minh hoạt tính chống khối u 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid.

Toàn bộ 47 bệnh nhân mắc CRPC không di căn được dùng 240mg 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid qua đường miệng dựa trên phác đồ liều hàng ngày liên tục. Trong khoảng 12 tuần điều trị, 91% bệnh nhân có PSA với lượng giảm $\geq 50\%$ so với lượng chuẩn. Trong khoảng 24 tuần, phần trăm bệnh nhân mà có PSA với lượng giảm $\geq 50\%$ được duy trì 91% và phần trăm bệnh nhân mà có PSA với lượng giảm $\geq 90\%$ là 55%, còn xác nhận độ bền

phản ứng với 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid. Thời gian trung bình tiến triển PSA không có được trong khoảng thời gian quan sát này.

4-[7-(6-Xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid thích hợp với liệu pháp đơn và liệu pháp kết hợp dùng cho ung thư tuyến tiền liệt nghiêm trọng, cũng như bệnh hoặc tình trạng bệnh khác được mô tả ở đây.

Thuật ngữ đã biết

Thuật ngữ “ung thư” như được sử dụng ở đây nhằm để chỉ sự sinh trưởng bất kỳ của các tế bào mà có xu hướng phát triển theo cách không kiểm soát và, trong một số trường hợp, có di căn (lây truyền).

Thuật ngữ “ung thư tuyến tiền liệt” như được sử dụng ở đây nhằm để chỉ ung thư biểu mô tuyến được xác nhận về mặt mô học hoặc tế bào học của tuyến tiền liệt.

Thuật ngữ “liệu pháp androgen thiếu thốn (ADT)” nhằm để chỉ sự giảm các mức androgen ở bệnh nhân mắc ung thư tuyến tiền liệt xuống mức cắt bỏ testosterone (< 50 ng/dL). Việc điều trị này có thể bao gồm thủ thuật cắt bỏ tinh hoàn hoặc việc sử dụng các chất chủ vận hoặc các chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin.

Thuật ngữ “ung thư tuyến tiền liệt nghiêm trọng cục bộ” nhằm để chỉ ung thư tuyến tiền liệt mà tất cả các tế bào hoạt tính đều dường như đều được gắn với tuyến tiền liệt và các cơ quan liên hợp hoặc các cơ quan liên kề (ví dụ túi tinh, cổ bàng quang và trực tràng).

Thuật ngữ “ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao” nhằm để chỉ ung thư tuyến tiền liệt nghiêm trọng cục bộ mà có xác suất phát triển các di căn hoặc bệnh tái phát sau khi điều trị ban đầu bằng mục đích chữa bệnh. Theo một số phương án, có nguy cơ cao đối với sự phát triển các di căn được xác định là thời gian nhân đôi kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSADT) ≤ 20 tháng, ≤ 19 tháng, ≤ 18 tháng, ≤ 17 tháng, ≤ 16 tháng, ≤ 15 tháng, ≤ 14 tháng, ≤ 13 tháng, ≤ 12 tháng, hoặc ≤ 11 tháng, ≤ 10 tháng, ≤ 9 tháng, ≤ 8 tháng, ≤ 7 tháng, ≤ 6 tháng, ≤ 5 tháng, ≤ 4 tháng, ≤ 3 tháng, ≤ 2 tháng, hoặc ≤ 1 tháng. Theo một số phương án, có nguy cơ cao đối với sự phát triển của các di căn được xác định là thời gian nhân đôi kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSADT) ≤ 10 tháng. Theo một số phương

án, có nguy cơ cao đối với sự phát triển của các di căn được xác định là có chỉ số Gleason cao hoặc khối u lớn.

Thuật ngữ “ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn” nhằm đề chỉ ung thư mà đáp ứng đến liệu pháp androgen thiếu thốn (ADT) như bệnh khu trú, tái phát sinh hóa hoặc trong việc điều chỉnh di căn.

Thuật ngữ “ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn” nhằm đề chỉ ung thư mà đã lan truyền (được di căn) đến xương, các hạch bạch huyết hoặc các phần khác của cơ thể ở nam giới, và đáp ứng đến liệu pháp androgen thiếu thốn (ADT).

Thuật ngữ “ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn” nhằm đề chỉ ung thư mà chưa lan truyền (được di căn) ở nam giới, và đáp ứng đến liệu pháp androgen thiếu thốn (ADT). Theo một số phương án, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn được đánh giá bằng cách chụp xương và chụp cắt lớp vi tính (computed tomography -CT) hoặc chụp hình ảnh cộng hưởng từ (magnetic resonance imaging -MRI).

Thuật ngữ “CRPC” như được sử dụng ở đây nhằm đề chỉ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn. CRPC là ung thư tuyến tiền liệt mà tiếp tục sinh trưởng mặc dù sự chặn hormon ở nam giới gây ra sự sinh trưởng của các tế bào ung thư tuyến tiền liệt.

Thuật ngữ “ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn” nhằm đề chỉ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn đã di căn với các phần khác của cơ thể người.

Thuật ngữ “NM-CRPC” như được sử dụng ở đây nhằm đề chỉ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn. Theo một số phương án, NM-CRPC được đánh giá bằng cách chụp xương và chụp cắt lớp vi tính (CT) hoặc chụp hình ảnh cộng hưởng từ (MRI).

Thuật ngữ “ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn dễ điều trị bằng hóa trị liệu” nhằm đề chỉ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn mà đã không được điều trị trước bằng chất hóa trị liệu.

Thuật ngữ “ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn được điều trị trước bằng abirateron axetat” nhằm đề chỉ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn mà đã được điều trị bằng abirateron axetat.

Thuật ngữ “NM-CRPC có nguy cơ cao” như được sử dụng ở đây nhằm đề chỉ xác suất nam giới mắc các di căn phát triển NM-CRPC. Theo một số phương án, có nguy cơ cao

đối với sự phát triển của các di căn được xác định là thời gian nhân đôi kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSADT) ≤ 20 tháng, ≤ 19 tháng, ≤ 18 tháng, ≤ 17 tháng, ≤ 16 tháng, ≤ 15 tháng, ≤ 14 tháng, ≤ 13 tháng, ≤ 12 tháng, hoặc ≤ 11 tháng, ≤ 10 tháng, ≤ 9 tháng, ≤ 8 tháng, ≤ 7 tháng, ≤ 6 tháng, ≤ 5 tháng, ≤ 4 tháng, ≤ 3 tháng, ≤ 2 tháng, hoặc ≤ 1 tháng. Theo một số phương án, có nguy cơ cao đối với sự phát triển của các di căn được xác định là thời gian nhân đôi kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSADT) ≤ 10 tháng. Theo một số phương án, có nguy cơ cao đối với sự phát triển của các di căn được xác định là có sự tái phát vùng cục bộ (ví dụ mô bao bọc khối u chính, cổ bàng quang, vùng nổi, các hạch bạch huyết trong chậu hông).

Các thuật ngữ “dùng đồng thời” hoặc các thuật ngữ tương tự, như được sử dụng ở đây, nghĩa là bao hàm việc dùng các chất điều trị được chọn cho một bệnh nhân, và nhằm bao gồm các chế độ trị liệu điều trị mà trong đó các chất được dùng bằng cách lộ trình dùng giống hoặc khác nhau hoặc tại thời điểm giống hoặc khác nhau.

Thuật ngữ “được phẩm” như được sử dụng ở đây, nghĩa là sản phẩm mà thu được từ hỗn hợp hoặc sự kết hợp của nhiều hơn một hoạt chất và bao gồm cả hai sự kết hợp của các hoạt chất được ổn định hoặc không được ổn định. Thuật ngữ “sự kết hợp ổn định” nghĩa là các hoạt chất, ví dụ 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và đồng chất, cả hai đều được dùng cho bệnh nhân một cách đồng thời ở dạng vật thể hoặc liều đơn. Thuật ngữ “sự kết hợp không được ổn định” nghĩa là các hoạt chất, ví dụ 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và đồng chất, được dùng cho bệnh nhân as các vật thể riêng rẽ hoặc đồng thời, đồng thời hoặc tuần tự không có giới hạn thời gian can thiệp cụ thể, trong đó việc dùng này tạo ra các mức hiệu quả của hai hợp chất trong cơ thể của bệnh nhân. Sau đó cũng áp dụng đối với liệu pháp kết hợp, ví dụ việc dùng ba hoặc nhiều hơn ba hoạt chất.

Các thuật ngữ “lượng có hiệu quả” hoặc “lượng có hiệu quả điều trị,” như được sử dụng ở đây, nhằm để chỉ lượng đủ của kháng androgen được dùng mà sẽ làm thuyên giảm xuống một số mức độ của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều trị. Có thể kết quả là giảm và/hoặc giảm nhẹ các dấu hiệu, các triệu chứng, hoặc nguyên

nhân gây bệnh, hoặc bất kỳ sự thay đổi mong muốn khác của hệ sinh học. Ví dụ, lượng có hiệu quả của kháng androgen là lượng kháng androgen sau khi dùng trong khoảng 3 tháng cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt cung cấp PSA50 hoặc PSA90 hoặc chứng minh sự ức chế AR mạnh (như $\geq 90\%$) (ví dụ bằng FDHT-PET). Theo một số phương án, lượng có hiệu quả của kháng androgen là lượng kháng androgen mà sau khi dùng trong khoảng 6 tháng cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt cung cấp PSA50 hoặc PSA90. Theo một số phương án, lượng có hiệu quả của kháng androgen là lượng kháng androgen mà sau khi dùng trong khoảng 6 tháng cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt làm chậm sự tiến triển của ung thư tuyến tiền liệt. Theo một số phương án, lượng có hiệu quả của kháng androgen là lượng kháng androgen mà sau khi dùng trong khoảng 6 tháng cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt làm tăng tỷ lệ sống sót của nam giới. Theo một số phương án, kháng androgen được dùng dựa trên phác đồ liều hàng ngày liên tục. Lượng “có hiệu quả” thích hợp trong bất kỳ trường hợp riêng lẻ có thể được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật, như nghiên cứu tăng liều.

Thuật ngữ “FDHT-PET” nhằm để chỉ chụp xạ hình cắt lớp Positron 18F-16 β -flo-5 α -dihydrotestosteron và kỹ thuật mà sử dụng chất chỉ thị dựa trên dihydrotestosteron, và cho phép đánh giá bằng thị giác phối tử liên kết với thụ thể androgen ở bệnh nhân. Có thể được sử dụng để đánh giá các dược lực học của liệu pháp định hướng thụ thể androgen

Thuật ngữ “phác đồ liều hàng ngày liên tục” nhằm để chỉ việc dùng chất điều trị cụ thể mà không có ngày nghỉ dùng thuốc từ chất điều trị cụ thể. Theo một số phương án, phác đồ liều hàng ngày liên tục của chất điều trị cụ thể bao gồm việc dùng chất điều trị cụ thể hàng ngày trong khoảng cùng thời gian mỗi ngày.

Các thuật ngữ “điều trị,” “việc điều trị” hoặc “cách điều trị,” như được sử dụng ở đây, bao gồm việc làm thuyên giảm, giảm bớt hoặc cải thiện ít nhất một triệu chứng bệnh hoặc tình trạng bệnh, các triệu chứng bổ sung ngăn chặn, ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh, ví dụ, làm chậm sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh, làm thuyên giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh, gây ra sự thoái hóa bệnh hoặc tình trạng bệnh, làm trì hoãn sự tiến triển của tình trạng bệnh, làm thuyên giảm tình trạng bệnh gây ra bởi bệnh hoặc tình trạng bệnh, hoặc làm dừng các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh hoặc phòng và/hoặc điều trị bệnh. Theo một

số phương án, trong bối cảnh của việc dùng kháng androgen cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt, treating bao gồm bất kỳ một hoặc sự kết hợp sau: cung cấp PSA50 hoặc PSA90 ở nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt so với giả dược trong khoảng 3 tháng; cung cấp PSA50 hoặc PSA90 ở nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt so với giả dược trong khoảng 6 tháng; chứng minh tính ưu việt ở sự tồn tại không có di căn (metastangung trệ-free survival -MFS) của nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt so với giả dược (tức là không dùng kháng androgen thể hệ thứ hai); làm tăng sự sống thêm toàn bộ (overall survival - OS) của men mắc ung thư tuyến tiền liệt so với giả dược; làm tăng thời gian để di căn (time to sự di căn - TTM) ở nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt so với giả dược; làm tăng sự sống không tiến triển (progression-free survival PFS) ở nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt so với giả dược; làm tăng thời gian tiến triển PSA (TTPP) ở nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt so với giả dược; làm tăng chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe và các triệu chứng cụ thể ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt so với giả dược. Theo một số phương án, ung thư tuyến tiền liệt là ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao.

Thuật ngữ “sự tồn tại không có di căn” hoặc “MFS” nhằm để chỉ phần trăm các đối tượng trong nghiên cứu đã sống sót mà không mắc ung thư lây truyền trong khoảng thời gian xác định hoặc sự tử vong được. MFS thường được báo cáo là thời gian từ khi bắt đầu kết nạp, ngẫu nhiên hoặc điều trị trong nghiên cứu. MFS được báo cáo cho cá thể hoặc quần thể nghiên cứu. Trong bối cảnh điều trị CRPC bằng kháng androgen, sự tăng sống sót không có di căn là thời gian bổ sung được thấy không mắc ung thư đã lây truyền hoặc tử vong, whichever occurs first, so với treatment with giả dược. Theo một số phương án, sự tăng ở sự tồn tại không có di căn trong khoảng 1 tháng, khoảng 2 tháng, khoảng 3 tháng, khoảng 4 tháng, khoảng 5 tháng, khoảng 6 tháng, khoảng 7 tháng, khoảng 8 tháng, khoảng 10 tháng, khoảng 11 tháng, khoảng 12 tháng, khoảng 13 tháng, khoảng 14 tháng, khoảng 15 tháng, khoảng 16 tháng, khoảng 17 tháng, khoảng 18 tháng, khoảng 19 tháng, khoảng 20 tháng, hoặc lớn hơn 20 tháng.

Thuật ngữ “giả dược” như được sử dụng ở đây nghĩa là việc dùng dược phẩm mà liệu không bao gồm kháng androgen thể hệ thứ hai. Trong bối cảnh điều trị CRPC, nam giới được dùng kháng androgen hoặc giả dược sẽ cần điều trị liên tục để duy trì mức cắt bỏ của testosterone bằng cách dùng đồng thời chất chủ vận/chất đối kháng GnRH hoặc thủ thuật cắt bỏ tinh hoàn.

Thuật ngữ “lợi ích sống sót” như được sử dụng ở đây nghĩa là sự tăng khả năng sống sót của bệnh nhân từ thời gian ngẫu nhiên trong thử nghiệm thuốc được dùng để tử vong. Theo một số phương án, lợi ích sống sót là khoảng 1, khoảng 2, khoảng 3, khoảng 4, khoảng 5, khoảng 6, khoảng 7, khoảng 8, khoảng 9, khoảng 10, khoảng 15, khoảng 20, khoảng 25, khoảng 30, khoảng 35, khoảng 40, khoảng 45, khoảng 50, khoảng 55, khoảng 60, khoảng 80, khoảng 100 tháng hoặc lớn hơn 100 tháng.

Thuật ngữ “tri hoãn các triệu chứng liên quan đến sự tiến triển bệnh” như được sử dụng ở đây nghĩa là sự tăng thời gian tiến triển của các triệu chứng như chứng đau, bí tiểu và chất lượng cuộc sống xem xét từ thời gian ngẫu nhiên trong thử nghiệm thuốc được dùng.

Thuật ngữ ‘ngẫu nhiên’ nhằm để chỉ thử nghiệm lâm sàng nhằm để chỉ thời gian khi bệnh nhân được xác nhận thích hợp cho thử nghiệm lâm sàng và được chỉ định cho bác sĩ điều trị.

Các thuật ngữ “bộ” và “vật dụng sản xuất” được sử dụng như các từ đồng nghĩa.

Thuật ngữ “đối tượng” và “bệnh nhân” và “người” được sử dụng có thể hoán đổi cho nhau.

Lộ trình dùng và các dược phẩm

Các chất điều trị được mô tả ở đây được dùng theo cách thích hợp hoặc chế phẩm thích hợp bất kỳ. Lộ trình thích hợp dùng các chất điều trị bao gồm, nhưng không giới hạn đến, dùng qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, dùng trong tĩnh mạch, dùng dưới da, dùng trong cơ). Tất cả các chế phẩm trong các liệu thích hợp dùng cho người. Bản tóm lược các dược phẩm có thể được tìm thấy, ví dụ, trong Remington: The Science và Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. và Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms,

Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; và Pharmaceutical Dosage Forms và Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn đến phần mô tả này.

Lượng có hiệu quả điều trị của các chất điều trị mà được dùng có thể biến đổi phụ thuộc vào tính nghiêm trọng của bệnh, độ tuổi và liên quan đến sức khỏe của đối tượng, tiềm năng của chất điều trị được sử dụng và các yếu tố khác.

Thuật ngữ “có thể chấp nhận” đối với chế phẩm, chế phẩm hoặc thành phần, như được sử dụng ở đây, nghĩa là không ảnh hưởng có hại kéo dài đối với sức khỏe nói chung của nam giới được điều trị.

Như được mô tả ở đây, 4-[7-(6-xyano-5-triflormetylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluor-N-methylbenzamid được dùng qua đường miệng cho người. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflormetylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluor-N-methylbenzamid được dùng qua đường miệng cho người ở dạng viên nang. Theo một số phương án, viên nang này là viên nang gel mềm. Các dược phẩm được mô tả ở đây cho phép dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflormetylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluor-N-methylbenzamid toàn thân.

Viên nang gel mềm (còn được gọi là gelatin mềm hoặc chất dẻo mềm) bao gồm vỏ mềm được bọc kín bằng một thành phần. Theo một số phương án, viên nang gelatin mềm được bào chế bằng cách bổ sung chất làm mềm dẻo, như glyxerin hoặc rượu polyhydric (ví dụ, sorbitol) vào gelatin. Chất làm mềm dẻo làm gelatin dẻo. Viên nang gelatin mềm trở nên có các hình dạng khác nhau như hình cầu, hình elip, và hình thuôn. Chúng có thể chứa các chất lỏng hoặc dung dịch không chứa nước.

Theo một số phương án, viên nang gel mềm bao gồm các thành phần từ thành phần #1 và thành phần #2:

Thành phần #1: Vỏ nang gel mềm - Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn đến, gelatin, starch, và carrageenan.

Thành phần #2: Gel mềm Capsule Chất làm mềm dẻo - Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn đến, sorbitol, glyxerin, xyloza, maltitol, và polyetylen glycol (PEG).

Theo một số phương án, vỏ nang dạng gel mềm bao gồm gelatin NF/EP, Hỗn hợp sorbitol/glyxerin ở tỷ lệ 50:50 USP/EP, và nước tinh khiết USP/EP.

Theo một số phương án, vỏ bên ngoài bao gồm các thành phần tùy ý như các chất phụ gia tạo màu hoặc các chất phụ gia tạo hương.

Có ba loại nguyên liệu độn bên trong cho viên nang gel mềm: chất nền nguyên chất, dung dịch độn và chất độn huyền phù.

Chất nền nguyên chất thích hợp dùng cho các chất lỏng có dầu.

Dung dịch độn chứa hoạt chất hòa tan trong chất mang. Các chất mang bao gồm, nhưng không giới hạn đến, các dầu (như dầu đậu nành và Miglyol 812 (dầu trung tính, triglycerit của các axit béo chuỗi trung gian)), các polyetylen glycol (ví dụ PEG 400 – 600), bất kỳ tá dược lỏng lỏng khác mà không gây rã hoặc hòa tan vỏ gelatin (dimetyl isosorbit, chất hoạt động bề mặt, dietylen glycol monoethyl v.v.). Các thành phần tùy ý bao gồm, nhưng không giới hạn đến, nước hoặc rượu (lên đến 10% trọng lượng, nếu cần cho khả năng hòa tan), glyxerin (nằm trong khoảng từ 1 đến 4% trọng lượng để làm chậm quá trình di chuyển của glyxerin ra ngoài vỏ vào chất độn), polyvinylpyrrolidon (lên đến 10% trọng lượng được sử dụng kết hợp với PEG, có thể làm tăng khả năng hòa tan thuốc, và có cải thiện độ ổn định bằng cách ức chế sự kết tinh thuốc).

Chất độn huyền phù chứa hoạt chất được phân tán trong chất mang. Các chất mang bao gồm, nhưng không giới hạn đến hỗn hợp có dầu, polyetylen glycol, và glyxerit. Các hỗn hợp có dầu bao gồm, nhưng không giới hạn đến, các hỗn hợp có dầu truyền thống như dầu đậu nành có sáp ong (nằm trong khoảng từ 4 đến 10% trọng lượng) và lexitin (nằm trong khoảng từ 2 đến 4% trọng lượng); dầu đặc (ví dụ Geloil® SC), có sẵn để sử dụng hệ thống bao gồm dầu đậu nành, chất huyền phù, và chất làm ẩm. Polyetylen glycol bao gồm, nhưng không giới hạn đến, PEG 800 -1000 dùng cho các chất độn bán rắn, PEG 10,000 -100,000 dùng cho các chất độn rắn, hoặc các hỗn hợp của chúng. Các glyxerit bao gồm, nhưng không giới hạn đến, các glyxerit của các axit béo chuỗi dài. Các thành phần tùy ý bao gồm, nhưng không giới hạn đến, chất hoạt động bề mặt (ví dụ các dẫn xuất sorbitan như polysorbat 80 hoặc lexitin).

Được phẩm 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid nhằm để chỉ hỗn hợp của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid với các thành phần hóa học khác (tức là các hoạt chất được dùng). Theo một số phương án, được phẩm dạng viên nang gel mềm 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid bao gồm ít nhất một trong số các tá dược sau: a. gelatin; b. chất hóa dẻo (chất làm mềm dẻo) (ví dụ sorbitol, xyloza, maltitol, glyxerin, PEG, nước); c. các chất bảo quản (ví dụ metyl paraben, propyl paraben, hy-droxyanilin được butylat hóa, EDTA, natri benzoat); d. thuốc nhuộm, chất nhuộm màu (ví dụ titan oxit, oxit sắt); e. các tá dược lỏng có cực (ví dụ glyxerin, PEG, PEG 400, PEG 3350, etanol, PPG, nước); f. các tá dược lỏng không có cực (ví dụ sáp ong, dầu dừa, triglyxerin, dầu ngô, dầu khoáng, dầu đậu nành, D,L- α -tocopherol); g. chất phụ gia điều chỉnh độ pH; h. chất tạo mùi và chất tạo hương; i. chất chống đóng vón (ví dụ silicon dioxit); j. chất hút ẩm (ví dụ polyol).

Theo một khía cạnh, được mô tả ở đây là được phẩm bao gồm dung dịch dựa trên lipit khan 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid ở dạng viên nang gel mềm.

Theo một số phương án, dung dịch dựa trên lipit khan 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid bao gồm: 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, vitamin E d- α -tocopheryl polyetylen glycol 1000 succinat NF (Vitamin E TPGS), polyetylen glycol 400 NF/EP (PEG 400), glyxerol monocaprylocaprat EP (Capmul MCM) và caprylocaproyl macroglyxerit EP/NF (Acconon MC8-2).

Theo một số phương án, dung dịch dựa trên lipit khan 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid bao gồm khoảng 3% 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid.

Theo một số phương án, một liều đơn vị dược phẩm bao gồm khoảng 30mg 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid. Theo một số phương án, đa liều của dược phẩm liều đơn vị đơn bao gồm khoảng 30mg 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng cho người.

Theo một số phương án, một liều đơn vị dược phẩm bao gồm 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và ít nhất một trong số các hợp chất sau đây: 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-N-metylbenzamid, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-thioxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, metyl 4-(7-(6-xyano-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-2-flobenzoat, 4-(7-(6-xyano-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-2-flobenzoic acid, 4-(7-(6-xyano-5-(diflometyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-2-flo-N-metylbenzamid, 4-(7-(6-xyano-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-2-flo-N-metylbenzothioamid, 2-chloro-4-(7-(6-xyano-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-N-metylbenzamid, 5-amino-3-(triflometyl)picolinonitril, axit 1-((4-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)xyclobutancarboxylic hoặc axit 1-(3-flo-4-(metylcarbamoyl)phenylamino)xyclobutancarboxylic.

Theo một số phương án, một liều đơn vị dược phẩm bao gồm khoảng 30mg 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và ít nhất một trong số các hợp chất sau đây: 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-N-metylbenzamid, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-thioxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, metyl 4-(7-(6-xyano-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-2-flobenzoat, axit 4-(7-(6-xyano-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-2-flobenzoic, 4-(7-(6-xyano-5-(diflometyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-2-flo-N-

metylbenzamid, 4-(7-(6-xyano-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-2-flo-N-metylbenzothioamid, 2-chloro-4-(7-(6-xyano-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-N-metylbenzamid, 5-amino-3-(triflometyl)picolinonitril, axit 1-((4-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)xyclobutancarboxylic hoặc axit 1-(3-flo-4-(metylcarbamoyl)phenylamino)xyclobutancarboxylic.

Theo một số phương án, một liều đơn vị được phẩm bao gồm khoảng 30mg 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và ít nhất một trong số các hợp chất sau đây: 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-N-metylbenzamid, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-thioxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, metyl 4-(7-(6-xyano-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-2-flobenzoat, 4-(7-(6-xyano-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-2-flobenzoic acid, 4-(7-(6-xyano-5-(diflometyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-2-flo-N-metylbenzamid, 5-amino-3-(triflometyl)picolinonitril, axit 1-((4-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)xyclobutancarboxylic hoặc axit 1-(3-flo-4-(metylcarbamoyl)phenylamino)xyclobutancarboxylic.

Theo một khía cạnh, được mô tả ở đây là được phẩm gel mềm bao gồm viên nang gel mềm mà được đệm bằng dung dịch trên cơ sở lipid, khan, chứa 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-N-metylbenzamid.

Theo một khía cạnh, được mô tả ở đây là được phẩm gel mềm bao gồm viên nang gel mềm mà được đệm bằng dung dịch trên cơ sở lipid, khan, chứa 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-thioxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid.

Theo một khía cạnh, được mô tả ở đây là dược phẩm gel mềm bao gồm viên nang gel mềm mà được đệm bằng dung dịch trên cơ sở lipid, khan, chứa 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và metyl 4-(7-(6-xyano-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-2-flobenzoat.

Theo một khía cạnh, được mô tả ở đây là dược phẩm gel mềm bao gồm viên nang gel mềm mà được đệm bằng dung dịch trên cơ sở lipid, khan, chứa 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và axit 4-(7-(6-xyano-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-2-flobenzoic.

Theo một khía cạnh, được mô tả ở đây là dược phẩm gel mềm bao gồm viên nang gel mềm mà được đệm bằng dung dịch trên cơ sở lipid, khan, chứa 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và 4-(7-(6-xyano-5-(diflometyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-2-flo-N-metylbenzamid.

Theo một khía cạnh, được mô tả ở đây là dược phẩm gel mềm bao gồm viên nang gel mềm mà được đệm bằng dung dịch trên cơ sở lipid, khan, chứa 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và axit 1-((4-(metylcarbamoil)phenyl)amino)xyclobutancarboxylic.

Theo một khía cạnh, được mô tả ở đây là dược phẩm gel mềm bao gồm viên nang gel mềm mà được đệm bằng dung dịch trên cơ sở lipid, khan, chứa 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và axit 1-(3-flo-4-(metylcarbamoil)phenylamino)xyclobutancarboxylic.

Các chế phẩm này được bào chế theo kỹ thuật bào chế thông thường. Có một vài quy trình để bào chế viên nang gelatin mềm, như quy trình tạo phiến, quy trình khuôn quay, và quy trình khuôn xoay chiều. Theo một số phương án, viên nang gel mềm 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được bào chế như được nêu trong các ví dụ.

Tất cả các chế phẩm để dùng qua đường miệng ở các liều lượng thích hợp đối với việc dùng này.

Theo một khía cạnh, được mô tả là hợp chất axit 1-(3-(6-xyano-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1-(3-flo-4-(metylcarbamoyl)phenyl)ureido)-xyclobutancarboxylic. Theo một số phương án, được mô tả là muối được dụng của axit 1-(3-(6-xyano-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1-(3-flo-4-(metylcarbamoyl)phenyl)ureido)-xyclobutancarboxylic. Theo một số phương án, được mô tả là được phẩm bao gồm axit 1-(3-(6-xyano-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1-(3-flo-4-(metylcarbamoyl)phenyl)ureido)-xyclobutancarboxylic, hoặc muối được dụng của chúng.

Theo khía cạnh khác, được mô tả là hợp chất 4-(7-(6-xyano-5-(diflometyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-2-flo-N-metylbenzamidit. Theo một số phương án, được mô tả là muối được dụng của 4-(7-(6-xyano-5-(diflometyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-2-flo-N-metylbenzamidit. Theo một số phương án, được mô tả là được phẩm bao gồm 4-(7-(6-xyano-5-(diflometyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-2-flo-N-metylbenzamidit, hoặc muối được dụng của chúng.

Theo bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamidit được thể bằng axit 1-(3-(6-xyano-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1-(3-flo-4-(metylcarbamoyl)phenyl)ureido)-xyclobutancarboxylic, hoặc muối được dụng của chúng.

Theo bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamidit được thể bằng 4-(7-(6-xyano-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-6,8-dioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-2-flo-N-metylbenzamidit, hoặc muối được dụng của chúng.

Theo bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamidit được thể bằng 4-(7-(6-xyano-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-2-flobenzamidit, hoặc muối được dụng của chúng.

Theo bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được thể bằng 4-(7-(6-xyano-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-2-flobenzoic acid, hoặc muối được dụng của chúng.

Theo bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được thể bằng 4-(7-(6-xyano-5-(diflometyl)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-yl)-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng.

Các phương pháp định lượng và các chế độ trị liệu điều trị

Theo một khía cạnh, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng hàng ngày cho người cần điều trị bằng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng cho người. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng một lần một ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng hai lần một ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng ba lần một ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng theo thời gian khác. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng hai lần một tuần. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng mỗi tuần 1 lần. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng theo thời gian khác.

Nhìn chung, các liều của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được mô tả ở đây ở người thường nằm trong khoảng từ 10mg đến 1000mg mỗi ngày. Theo một phương án, liều mong muốn được thể hiện một cách thuận tiện ở liều đơn hoặc ở các liều được phân chia được dùng một cách đồng thời (hoặc trên khoảng thời gian ngắn) hoặc ở các khoảng thời gian thích hợp, ví dụ như hai, ba, bốn hoặc nhiều hơn các liều phụ mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được thể hiện một cách thuận tiện ở các liều được phân chia mà được dùng một cách đồng thời (hoặc trên khoảng thời gian ngắn) một lần một ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được thể hiện một cách thuận tiện ở các liều được phân chia mà được dùng các phần bằng nhau hai lần một ngày.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng hàng ngày cho người. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng cho người. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng cho người với liều khoảng 30mg mỗi ngày đến 960mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng cho người với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng cho người với liều khoảng 180mg mỗi ngày đến 480mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng cho người với liều khoảng 30mg mỗi ngày, khoảng 60mg mỗi ngày, khoảng 90mg mỗi ngày, khoảng 120mg mỗi ngày, khoảng 180mg mỗi ngày, khoảng 240mg mỗi ngày, khoảng 300mg mỗi ngày, khoảng 390mg mỗi ngày, khoảng 480mg mỗi ngày, khoảng 600mg mỗi ngày, khoảng 780mg mỗi ngày, hoặc

khoảng 960mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamidit được dùng qua đường miệng cho người với liều khoảng 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, lớn hơn 240mg 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamidit mỗi ngày được dùng cho người. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamidit được dùng qua đường miệng cho người dựa trên phác đồ liều hàng ngày liên tục.

Theo một số phương án, lượng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamidit được dùng một lần một ngày. Theo một số phương án khác, lượng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamidit được dùng hai lần một ngày.

Theo một vài phương án trong đó sự cải thiện tình trạng bệnh hoặc tình trạng ở người không được quan sát, liều 4-(3-(4-xyano-3-(triflometyl)phenyl)-5,5-dimetyl-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-flo-N-metylbenzamidit hàng ngày được tăng. Theo một số phương án, phác đồ liều một lần một ngày được thay đổi thành phác đồ liều hai lần một ngày. Theo một số phương án, phác đồ liều ba lần một ngày được dùng để là tăng lượng 4-(3-(4-xyano-3-(triflometyl)phenyl)-5,5-dimetyl-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-flo-N-metylbenzamidit được dùng.

Theo một số phương án, lượng 4-(3-(4-xyano-3-(triflometyl)phenyl)-5,5-dimetyl-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-flo-N-metylbenzamidit được đưa ra cho người biến đổi phụ thuộc vào các yếu tố như, nhưng không giới hạn đến, tình trạng và tính nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh, và tính đồng nhất (ví dụ, cân nặng) của người, và các chất điều trị bổ sung cụ thể được dùng (nếu thích hợp).

Các liệu pháp kết hợp

Trong một vài trường hợp, thích hợp để dùng kháng androgen thế hệ thứ hai (ví dụ 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamidit), kết hợp với chất điều trị khác.

Theo một phương án cụ thể, kháng androgen thế hệ thứ hai được dùng đồng thời với chất điều trị bổ sung, trong đó kháng androgen thế hệ thứ hai và chất điều trị bổ sung điều biến các phương diện khác nhau của bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều trị, nhờ đó tạo ra lợi ích tổng thể lớn hơn so với việc dùng chất điều trị một mình.

Theo trường hợp bất kỳ, không phân biệt bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được điều trị, lợi ích tổng thể được biểu hiện bởi bệnh nhân có thể chỉ là chất phụ gia của hai chất điều trị hoặc bệnh nhân có thể biểu hiện lợi ích hiệp đồng.

Được hiểu rằng chế độ trị liệu liều lượng để điều trị, ngăn chặn, hoặc làm thuyên giảm các tình trạng bệnh mà giảm được tìm thấy, được biến đổi thích hợp với sự thay đổi của các yếu tố. Các yếu tố này bao gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh mà đối tượng mắc, cũng như độ tuổi, cân nặng, giới tính, chế độ ăn uống, và tình trạng bệnh của đối tượng. Do đó, trong một số trường hợp, chế độ trị liệu liều lượng thậm chí được dùng các liều biến đổi và, theo một số phương án, lệch so với các chế độ trị liệu liều lượng được nêu ở đây.

Trong các liệu pháp kết hợp, nhiều chất điều trị (một trong số chất điều trị này là một trong số hợp chất được mô tả ở đây) được dùng theo thứ tự hoặc thậm chí đồng thời. Các liệu pháp kết hợp không bị giới hạn đến việc sử dụng chỉ có hai chất điều trị; việc sử dụng nhiều sự kết hợp liệu pháp cũng được thấy.

Theo một số phương án, các phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt được mô tả ở đây bao gồm việc dùng kháng androgen thế hệ thứ hai cho người kết hợp với ít nhất một chất điều trị bổ sung. Theo một số phương án, ung thư là ung thư tuyến tiền liệt nghiêm trọng. Theo phương án khác, ung thư là mãn cảm cắt tinh hoàn. Theo phương án khác, ung thư là ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn. Theo phương án khác, ung thư là ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao. Theo một số phương án, liệu pháp kết hợp nhằm dùng cho bệnh nhân được chỉ định mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn (castration-resistant prostate cancer -CRPC) mà biểu hiện sức đề kháng bên trong hoặc có được đối với abirateron axetat và/hoặc MDV-3100.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-cyano-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid được sử dụng để điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở người kết hợp với chất điều trị khác. Theo một phương án, ung thư tuyến tiền liệt

là ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao. Đưa ra vai trò chính của AR trong sự phát triển và sự tiến triển ung thư tuyến tiền liệt, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid là hữu ích trong việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt nghiêm trọng, một mình hoặc kết hợp với các chất khác mà có thể điều biến các đường giới hạn khác trong ung thư tuyến tiền liệt, bao gồm nhưng không giới hạn đến IGF1R đích, trục PI3K/AKT/mTOR, hoặc HSP90.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid hoặc được phẩm của nó được dùng kết hợp với chất điều trị bổ sung bao gồm nhưng không giới hạn đến: Chất ức chế PI3K, chất ức chế TORC, chất ức chế CYP17, chất chủ vận/chất đối kháng GNRH/LHRH, chất bảo vệ xương, bức xạ, chất ức chế kinaza (ví dụ MET, VEGFR, EGFR, MEK, SRC, AKT, RAF, FGFR, CDK4/6), miễn dịch trị liệu, taxan, chất ức chế tubulin, liên hợp thuốc kháng thể STEAP-1 (ADC), chất điều biến con đường HSP90 / HSP27.

Trong một vài trường hợp, thích hợp để dùng kháng androgen thế hệ thứ hai (ví dụ 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid), kết hợp với chất ức chế TORC, chất ức chế PI3K, chất ức chế CYP17, chất chủ vận GNRH hoặc chất đối kháng, chất bảo vệ xương, chất ức chế Syk, chất ức chế RANKL, chất ức chế MET, chất ức chế VEGFR, chất ức chế EGFR, chất ức chế FGFR, chất ức chế MEK, chất ức chế Src, chất ức chế AKT, chất ức chế RAF, chất ức chế CDK4, hoặc chất ức chế CDK6.

Trong một vài trường hợp, thích hợp để dùng kháng androgen thế hệ thứ hai (ví dụ 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid), kết hợp với abirateron axetat, Everolimus, GDC-0980, GDC-0068, (GDC-0980+GDC-0068), GSK-2636771, BEZ-235, BKM120, BGT226, BYL-719, GDC0941, GDC0032, INK1117, MK-2206, OSI-027, CC-223, AZD8055, SAR245408, SAR245409, PF04691502, WYE125132, GSK2126458, BAY806946, PF-05212384,

SF1126, PX866, AMG319, ZSTK474, Cal101, PWT33597, LY-317615 (Enzastaurin hydroclorua), CU-906, CUDC-907, Abi, TAK700, TOK-001 (Galeteron), VT-464, Lupron, Zoladex (Goserelin-LHRH chất chủ vận), Degarelix (chất đối kháng GNRH), Ozarelix, ABT-620 (Elagolix), TAK-385 (Relugolix), TAK-448, EP-100, KLH-2109, Denosumab (RANKL Ab), axit zolendronic (bisphosphonat), OCIF (OPG), AMG-0007, CEP-37251, ALX-0141, Natri alendronat (Fosamax), Pamidronat natri (Aredia), Axit neridronic (Nerixia), Axit minodronic (Recalbon), Risedronat natri (Actonel), Alpharadin, 177Lu-J59 (PSMA monoclonal AbJ591-phóng xạimmunoconjugat), External beam xạ trị, liệu pháp phóng xạ, Cabozantinib (XL184) Met/VEGR2, PF-2341066 (Crizotinib), ARQ-197 (Tivantinib), MK-2461, JNJ-38877605, MK-8033, INCB-28060, BMS-777607, AMG-208, LY-2801653, EMD-1214063, EMD-1204831, AMG-337, HM-5016504 (Volitinib), SAR-125844, LY2875358, ABR-215050 (Tasquinimod), CHIR-258 (Dovitinib), EXEL-7647, OSI-930, BIBF-1120, BAY-73-4506, BAY-73-4506, BMS-582664 (Brivanib), RO-4929097, JNJ-26483327, AZD-2171 (Cediranib), Sorafenib, Aflibercept, Enzastaurin, AG-013736 (Axitinib), GSK-786034 (Pazopanib), GSK-786034 (Pazopanib), AP-23573, BMS-354825 (Dasatinib), Provenge, Prostate-VF, Ipilimumab, chất ức chế CTLA4, chất ức chế PD-1, chất ức chế ChK, Docetaxel, Cabazitaxel, taxan, chất ức chế tubulin, ADC STEAP1 kháng, STEAP-1, Tarceva (EGFRi), Trametinib (chất ức chế MEK GSK), Cetuximab, Gefitinib, Canertinib, Panitumumab, Nimotuzumab, OSI-632, Lapatinib, Vandetanib, Afatinib, MP-412, AEE-788, Neratinib, XL-647, AC-480, Dacomitinib, AZD-8931, CUDC-101, AP-26113, CO-1686, Selumetinib, MEK-162, Refametinib, TAK-733, RO-5126766, BI-847325, AZD6244, GSK1120212, PF-5208763 (Bosutinib), AZD-0530 (Saracatinib), OGX-11 (Custirsén, anti-clusterin), OGX-427 (HSP27 kháng), AUY922, HSP990, AT13387, GDC0068, MK-2206, AT7867, GSK2110183, GSK2141795, GSK690693, PLX4032/RG7204, GSK2118436, GSK208436, LGX818, RAF265, LY2780301, LY2584702, Dovitinib (TKI258), BGJ398, AZD4547, PD-0332991 hoặc LEE011; hoặc sự kết hợp của chúng.

Trong một vài trường hợp, thích hợp để dùng kháng androgen thế hệ thứ hai (ví dụ 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-

flo-N-metylbenzamid), kết hợp với estrogen kháng (ví dụ, tamoxifen), kháng androgen (ví dụ, bicalutamit, flutamit), hệ mô hình hóa hormon tiết ra từ gonadotropin (ví dụ, leuprolit).

Trong một vài trường hợp, thích hợp để dùng kháng androgen thế hệ thứ hai (ví dụ 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid), kết hợp với chất kháng gây nôn để điều trị buồn nôn hoặc nôn, mà có thể thu được từ việc sử dụng chất kháng androgen thế hệ thứ hai, các chất kháng ung thư và/hoặc xạ trị. Chất kháng gây nôn bao gồm, nhưng không giới hạn đến: các chất đối kháng thụ thể neurokinin-1, chất đối kháng thụ thể 5HT₃ (như ondansetron, granisetron, tropisetron, Palonosetron, và zatisetron), các chất chủ vận thụ thể GABA_B (như baclofen), corticosteroid (như dexamethason, prednison, prednisolon, hoặc các chất khác), các chất đối kháng dopamin (như, nhưng không giới hạn đến, domperidon, droperidol, haloperidol, chlorpromazin, promethazin, prochlorperazin, metoclopramid), các chất kháng histamin (các chất đối kháng thụ thể histamin H₁, như nhưng không giới hạn đến, xyclizin, diphenhydramin, dimenhydrinat, meclizin, promethazin, hydroxyzin), các cannabinoid (như nhưng không giới hạn đến, cannabis, marinol, dronabinol), và các chất khác (như, nhưng không giới hạn đến, trimethobenzamid; gừng, emetrol, propofol).

Kết hợp với chất ức chế PI3K/TORC

Theo một số phương án, bệnh nhân mắc tuyến tiền liệt có thể biểu hiện sức đề kháng bên trong hoặc có được đối với liệu pháp kháng hormon thế hệ thứ hai như abirateron axetat, MDV-3100 & 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid. Ở cả sức đề kháng endocrin bên trong và có được, tín hiệu thông qua các đường giới hạn khác được cho là yếu tố quyết định quan trọng của kiểu hình kháng. Sự phi điều tiết hóa đường PI3K (ví dụ thiếu hụt PTEN) là một trong những biến đổi phổ biến nhất được phát hiện ở ung thư tuyến tiền liệt. Gần đây, sự hoạt hóa đường PI3K đã được thể hiện để tạo ra sức đề kháng bên trong to liệu pháp hormon trong mô hình PTEN KO của ung thư tuyến tiền liệt (Carver và các đồng tác giả “quy chế phản hồi thuận nghịch của Tín hiệu thụ thể PI3K và androgen trong ung thư tuyến tiền liệt thiếu hụt PTEN.” Cancer Cell. 2011 có thể 17;19(5):575-86; Mulholland và các đồng tác giả “vai trò tự sinh tế bào của PTEN trong việc điều tiết sự sinh trưởng ung thư tuyến tiền liệt

kháng cắt tinh hoàn.” Cancer Cell. 2011 Jun 14;19(6):792-804). Theo một số phương án, kết hợp sự ức chế androgen hoàn toàn (Complete Androgen Blockade - CAB) (GNRH + 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid) + sự ức chế con đường PI3K ở bệnh nhân CRPC có tiền năng vượt quá cả sức đề kháng bên trong và bên ngoài so với liệu pháp hormon thể hệ thứ hai.

Theo một số phương án, sự quá biểu hiện của thụ thể androgen loại hoang dã từ 3 đến 5 lần trong Dòng tế bào LNCaP (LNCaP/AR) tạo ra kiểu hình kháng cắt tinh hoàn cả *in vitro* và *in vivo*. Theo một số phương án, được quan sát rằng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid với liều nằm trong khoảng từ 10 đến 30 mg/kg/ngày gây thoái hóa gần như hoàn toàn tất cả các khối u LNCaP/AR được xử lý, trong khi với liều 1 mg/kg/ngày dẫn đến phản ứng trung bình của ngưng trệ khối u. Theo một số phương án, việc điều trị bằng chất ức chế PI3K SAR245408 hoặc BKM120 hoặc chất ức chế everolimus TORC1 (tất cả hoặc gần như liều có hiệu quả tối đa tương ứng của nó) biểu hiện vùng hiệu quả từ sự ức chế sinh trưởng khối u đến sự ngưng trệ khối u. Theo một số phương án, kết hợp 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid 1 mg/kg/ngày + sự ức chế con đường PI3K thông qua các hợp chất được lưu ý nêu trên dẫn đến làm tăng hiệu quả (sự hồi quy khối u) so với chỉ một trong hai chất.

Theo một số phương án, ở mô hình chuột được tạo ra gen PTEN KO của ung thư tuyến tiền liệt, sự ức chế androgen được kết hợp hoặc CAB (cắt bỏ + MDV3100 hoặc cắt bỏ + 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid) biểu hiện tính hiệu quả tối thiểu. Theo một số phương án, liệu pháp đơn có sự ức chế con đường pan-PI3K bằng BEZ-235 cũng có hoạt tính chống khối u. Ngược lại, theo một số phương án sự kết hợp của CAB với BEZ-235 dẫn đến sự giảm đáng kể thể tích khối u ở tất cả các động vật được điều trị.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới bao gồm việc dùng kháng androgen thể hệ thứ hai cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn được điều trị trước bằng abirateron axetat, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn,

ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất ức chế phosphoinositit 3-kinaza (PI3K), chất ức chế TORC, hoặc chất ức chế PI3K/TORC kép. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là MDV-3100 hoặc 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là MDV-3100. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới hợp chất có công thức 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn được điều trị trước bằng abirateron axetat, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất ức chế phosphoinositit 3-kinaza (PI3K), chất ức chế TORC, hoặc chất ức chế PI3K/TORC kép. Theo một số phương án, phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới.

Theo một số phương án, chất ức chế phosphoinositit 3-kinaza (PI3K), chất ức chế TORC, hoặc chất ức chế PI3K/TORC kép là everolimus, BEZ-235, BKM120, BGT226, BYL-719, GDC0068, GDC-0980, GDC0941, GDC0032, MK-2206, OSI-027, CC-223, AZD8055, SAR245408, SAR245409, PF04691502, WYE125132, GSK2126458, GSK-2636771, BAY806946, PF-05212384, SF1126, PX866, AMG319, ZSTK474, Cal101, PWT33597, LY-317615 (enzastaurin hydroclorua), CU-906, hoặc CUDC-907.

Theo một số phương án, chất ức chế TORC là everolimus. Theo một số phương án, everolimus được dùng với liều nằm trong khoảng từ 5 đến 20mg mỗi ngày. Theo một số

phương án, everolimus được dùng với liều khoảng 5mg mỗi ngày hoặc khoảng 10mg mỗi ngày.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm.

Kết hợp với chất ức chế CYP17

Theo một số phương án, sự chặn con đường chuẩn hóa hoặc đích không hoàn toàn có thể dẫn đến làm giảm đáp ứng điều trị tối ưu. Một cách để khắc phục điều này và hệ quả điều trị tối ưu ức chế nhiều nút trong phạm vi con đường được đưa ra. Theo một số phương án, việc điều trị hormon trong ung thư tuyến tiền liệt bao gồm chất chủ vận GNRH (ví dụ Lupron) kết hợp với kháng androgen (bicalutamit, MDV3100 hoặc 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid). Theo một số phương án, sự chặn hơn nữa các mức androgen xuống dưới các mức cắt bỏ bao gồm sự kết hợp chất ức chế CYP17 có chất chủ vận GNRH và kháng androgen.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới hợp chất có công thức kháng androgen thế hệ thứ hai cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất ức chế CYP17. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là MDV-3100 hoặc 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là MDV-3100. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là 4-[7-(6-xyano-

5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới hợp chất có công thức 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất ức chế CYP17.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới.

Theo một số phương án, chất ức chế CYP17 là abirateron axetat (Zytiga), TAK-700 (orteronel), TOK-001 (galeteron) hoặc VT-464.

Theo một số phương án, chất ức chế CYP17 là abirateron axetat (Zytiga). Theo một số phương án, abirateron axetat (Zytiga) được dùng với liều khoảng 500mg mỗi ngày đến 1000mg mỗi ngày. Theo một số phương án, abirateron axetat (Zytiga) được dùng với liều khoảng 1000mg mỗi ngày. Theo một số phương án, abirateron axetat được dùng kết hợp với prednison. Theo một số phương án, abirateron axetat được dùng một lần một ngày và prednison được dùng hai lần một ngày.

Theo một số phương án, chất ức chế CYP17 là TAK-700 (orteronel). Theo một số phương án, TAK-700 (orteronel) được dùng với liều khoảng 300mg 2 lần mỗi ngày đến 600mg 2 lần mỗi ngày.

Theo một số phương án, TAK-700 (orteronel) được dùng với liều khoảng 300mg 2 lần mỗi ngày đến 600mg 2 lần mỗi ngày, cùng với prednison khoảng 5mg 2 lần mỗi ngày.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-

methylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm.

Kết hợp với chất chủ vận hoặc chất đối kháng GNRH

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới bao gồm việc dùng kháng androgen thế hệ thứ hai cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là MDV-3100 hoặc 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là MDV-3100. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới hợp chất có công thức 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin.

Hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) cũng đã biết như Hormon giải phóng hormon lutein hóa (LHRH).

Theo một số phương án, chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin là Lupron, Zoladex (Goserelin), Degarelix, Ozarelix, ABT-620 (Elagolix), TAK-385 (Relugolix), EP-100 hoặc KLH-2109.

Theo một số phương án, chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin là Lupron. Theo một số phương án, Lupron được dùng để tiêm lưu trữ với liều khoảng 7,5mg 4 tuần một lần, hoặc 22,5mg 3 tháng một lần, hoặc khoảng 30mg 4 tháng một lần, hoặc khoảng 45mg 6 tháng một lần.

Theo một số phương án, chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin là Zoladex (Goserelin). Theo một số phương án, Zoladex (Goserelin) được dùng để cấy dưới da với liều khoảng 3,6mg 4 tuần một lần hoặc khoảng 10,8mg 12 tuần một lần.

Theo một số phương án, chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin là Degarelix. Theo một số phương án, Degarelix được dùng để tiêm dưới da với liều khoảng 240mg sau đó là khoảng 80mg được dùng mỗi 4 tuần.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm.

Kết hợp với chất bảo vệ xương

Tỷ lệ mắc bệnh về xương thông qua di căn xương là nguyên nhân chính gây tử vong ở bệnh nhân mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn. Ngoài ra, các kết quả điều trị ức chế androgen lâu dài làm giảm mật độ khoáng xương và tăng khả năng gãy xương. Theo một số phương án, chất bảo vệ xương ngăn chặn/làm chậm các biến cố xương ở nam giới dựa trên liệu pháp ức chế androgen (androgen deprivation therapy - ADT) và có tiềm năng ngăn chặn/làm chậm các biến cố xương ở nam giới dựa trên ADT + 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid. Hủy cốt bào, thông qua các tác dụng paracrin, có thể ảnh hưởng đến sự sinh trưởng kết cấu xương. Theo một số phương án, kết hợp kháng androgen thế hệ thứ hai bằng

chất bảo vệ xương có thể ngăn chặn sự hình thành của các di căn xương và/hoặc sự sinh trưởng đã di căn xương được tạo thành.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới bao gồm việc dùng kháng androgen thế hệ thứ hai cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất bảo vệ xương. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là MDV-3100 hoặc 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là MDV-3100. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới hợp chất có công thức 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao bằng chất bảo vệ xương.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới.

Theo một số phương án, chất bảo vệ xương là Denosumab, AMG-0007, CEP-37251, ALX-0141, Axit zoledronic, Natri alendronat (Fosamax), Pamidronat dinatri (Aredia), Axit neridronic (Nerixia), Axit minodronic (Recalbon) hoặc Risedronat natri (Actonel).

Theo một số phương án, chất bảo vệ xương là Denosumab. Theo một số phương án, Denosumab được dùng bằng cách tiêm dưới da với liều nằm trong khoảng từ 60 đến 120mg 4 tuần một lần to 6 tháng một lần.

Theo một số phương án, chất bảo vệ xương là axit zoledronic. Theo một số phương án, axit zoledronic là được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều khoảng 4mg 4 tuần một lần đến 12 tuần một lần.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm.

Kết hợp với xạ trị

Bức xạ gây ra sự chết của tế bào khối u thông qua sự cảm ứng sau đó do tổn thương ADN của cơ chế tế bào chết theo chương trình. Sự cảm ứng của cơ chế tế bào chết theo chương trình trong biểu mô tuyến tiền liệt và các tế bào ung thư tuyến tiền liệt thông qua sự ức chế con đường tín hiệu androgen cũng được tạo thành ở cả hai các mô hình tiền lâm sàng và ở bệnh nhân. Gần đây, đã được chứng minh rằng thụ thể androgen có thể điều hòa cơ chế hồi phục ADN và do đó sự kết hợp của bức xạ và sự ức chế AR có tiềm năng to tăng cơ chế tế bào chết theo chương trình qua trung gian gây tổn thương ADN và do đó hiệu quả chống khối u.

Kỹ thuật cung cấp bức xạ đến các tế bào ung thư là đặt các mô cấy phóng xạ trực tiếp trong khoang khối u hoặc cơ thể. Kỹ thuật này được gọi là xạ trị nội bộ (liệu pháp phóng xạ, xạ trị trong hốc, và xạ trị trong khoang là các kiểu xạ trị nội bộ). Bằng cách sử dụng xạ trị nội bộ, bức xạ được tập chung trong một vùng nhỏ.

Thuật ngữ “xạ trị” hoặc “bức xạ ion hóa” bao gồm toàn bộ các dạng của bức xạ, bao gồm nhưng không giới hạn đến α , β , và γ bức xạ và tia cực tím.

Cách khác cung cấp bức xạ bằng cách sử dụng các thuốc có phóng xạ dùng để chuẩn đoán bệnh. Các thuốc có phóng xạ dùng để chuẩn đoán bệnh gây ra sự chết của tế bào khối u thông qua Sự tổn thương ADN và sự cảm ứng tiếp theo của cơ chế tế bào chết theo chương

trình. Alpharadin (Radium-223 Clorua) là bộ phát xạ hạt anpha mà hoạt động như canxi vị hệt và do đó có xu hướng đến đích rồi đến xương và do đó gần với di căn xương. Đã được chứng minh để kéo dài sự sống ở các bệnh nhân mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn theo nghiên cứu pha 3 được hoàn thành gần đây. ^{177}Lu -J591 là kháng thể đơn dòng mất miễn dịch đặc hiệu đối với miền ngoại bào của kháng nguyên màng tuyến tiền liệt (PSMA) được liên hợp với ^{177}Lu tium kim loại phóng xạ (bộ phát xạ beta). Mô hình biểu hiện hạn chế của PSMA dẫn đến sự cung cấp có chọn lọc ^{177}Lu tium đến các tế bào ung thư tuyến tiền liệt và do đó làm tăng hiệu quả và làm giảm các tác dụng phụ.

Tín hiệu thụ thể androgen tạo ra các tế bào ung thư tuyến tiền liệt bằng tín hiệu tồn tại cần thiết cho sự sinh trưởng khối u chính và di căn. Liệu pháp kháng androgen đã được thể hiện để tăng khối u cơ chế tế bào chết theo chương trình trong các mô hình khởi đầu của CRPC và biểu hiện hiệu quả chống khối u ở nam giới. Giảm tín hiệu tồn tại thông qua việc điều trị kháng androgen sẽ hạ ngưỡng apoptotic, làm tăng các tác dụng gây chết tế bào của các thuốc có phóng xạ dùng để chuẩn đoán bệnh. Theo một số phương án, kết hợp kháng androgen bằng ^{177}Lu -J591 có lợi ích bổ sung trong PSMA dưới sự kiểm soát phiên mã tiêu cực của thụ thể androgen (với sự có mặt của các mức androgen PSMA tăng). Do đó, việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt bằng kháng androgen thế hệ thứ hai sẽ làm tăng các mức protein PSMA do đó liên kết ^{177}Lu -J591 hơn trên mỗi tế bào và do đó tiềm năng là làm tăng bức xạ gây chết tế bào.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới bao gồm việc dùng kháng androgen thế hệ thứ hai cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với xạ trị. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là MDV-3100 hoặc 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-methylbenzamid. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là MDV-3100. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là 4-[7-(6-xyano-5-

triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả hợp chất có công thức 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid để điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với xạ trị.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới.

Theo một số phương án, xạ trị là Alpharadin, ^{177}Lu -J591, xạ trị bằng tia ngoài (bao gồm Tia proton), hoặc liệu pháp phóng xạ.

Theo một số phương án, xạ trị là Alpharadin. Theo một số phương án, Alpharadin được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 25 đến 50 kBq/kg 4 tuần một lần.

Theo một số phương án, xạ trị là ^{177}Lu -J591. Theo một số phương án, ^{177}Lu -J591 được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 30mCi/m² đến 70 mCi/m².

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm.

Kết hợp với chất ức chế kinaza

Các con đường tín hiệu yếu tố sinh trưởng như EGFR và RAS/RAF/Mek là các con đường trung gian sinh trưởng và tồn tại tế bào khối u. Theo một số phương án, các con đường này không được điều hòa trong ung thư tuyến tiền liệt (hoặc ít nhất là một nhóm phụ) và chức năng đồng thời với tín hiệu thụ thể androgen để thúc đẩy sự tiến triển bệnh. Theo một số phương án, ức chế đồng thời sự truyền tín hiệu AR và tín hiệu yếu tố sinh trưởng làm tăng hiệu quả của việc điều trị thông qua quang phổ của bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Di căn đến xương ở bệnh nhân mắc ung thư tuyến tiền liệt được liên quan đến sự đau và tử vong đáng kể. cMet được bao hàm trong cả tín hiệu tăng trưởng tế bào khối u, sống sót và di căn và VEGFR2 thúc đẩy khối u hình thành mạch. Theo một số phương án, kết hợp kháng androgen thế hệ thứ hai với chất ức chế kinaza thích hợp sẽ ức chế một cách đồng thời hoạt tính của thụ thể androgen và tín hiệu cMet trong khối u, và VEGFR2 trong màng trong khối u, có tiềm năng dẫn đến ức chế mạnh mẽ cả sự hình thành ung thư tuyến tiền liệt kết hợp với di căn xương cũng như sự sinh trưởng của di căn xương được tạo thành

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới bao gồm việc dùng kháng androgen thế hệ thứ hai cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn được điều trị trước bằng abirateron axetat, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất ức chế kinaza. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là MDV-3100 hoặc 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là MDV-3100. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả hợp chất có công thức 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid để điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn

được điều trị trước bằng abirateron axetat, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất ức chế kinaza.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới.

Theo một số phương án, chất ức chế kinaza mục tiêu là hình thành mạch hoặc di căn xương. Theo một số phương án, chất ức chế kinaza là chất ức chế MET hoặc VEGFR kinaza. Theo một số phương án, chất ức chế kinaza là Cabozantinib (XL184), PF-2341066 (Crizotinib), ARQ-197 (Tivantinib), MK-2461, JNJ-38877605, MK-8033, INCB-28060, BMS-777607, AMG-208, LY-2801653, EMD-1214063, EMD-1204831, AMG-337, HMPL-504 (Volitinib), SAR-125844, LY2875358, ABR-215050 (Tasquinimod), CHIR-258 (Dovitinib), EXEL-7647, OSI-930, BIBF-1120, BAY-73-4506 (Regorafenib), BMS-582664 (Brivanib), JNJ-26483327, AZD-2171 (Cediranib), Sorafenib, Aflibercept, Enzastaurin, AG-013736 (Axitinib), OSI-632, hoặc GSK-786034 (Pazopanib). Theo một số phương án, chất ức chế kinaza là Cabozantinib. Theo một số phương án, Cabozantinib được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 40 đến 100mg mỗi ngày.

Theo một số phương án, chất ức chế kinaza là chất ức chế EGFR, MEK, hoặc SRC kinaza. Theo một số phương án, chất ức chế kinaza là Erlotinib, Cetuximab, Gefitinib, Canertinib, Panitumumab, Nimotuzumab, Lapatinib, Vandetanib, Afatinib, MP-412, AEE-788, Neratinib, XL-647, AC-480, Dacomitinib, AZD-8931, CUDC-101, AP-26113, CO-1686, Trametinib, Selumetinib, MEK-162, Refametinib, TAK-733, RO-5126766, BI-847325, AZD6244, GSK1120212, PF-5208763 (Bosutinib), hoặc AZD-0530 (Saracatinib).

Theo một số phương án, chất ức chế kinaza là Erlotinib. Theo một số phương án, Erlotinib được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 100mg đến 150 mg.

Theo một số phương án, chất ức chế kinaza là Gefitinib. Theo một số phương án, Gefitinib được dùng qua đường miệng với liều khoảng 250 mg.

Theo một số phương án, chất ức chế kinaza là Trametinib. Theo một số phương án, Trametinib được dùng qua đường miệng với liều khoảng từ 1mg đến 2 mg.

Theo một số phương án, chất ức chế kinaza là chất ức chế AKT, RAF, FGFR, hoặc CDK4/6 kinaza. Theo một số phương án, chất ức chế kinaza là GDC0068, MK-2206, AT7867, GSK2110183, GSK2141795, GSK690693, Vemurafenib (PLX4032/RG7204), GSK2118436, Dabrafenib (GSK208436), LGX818, RAF265, LY2780301, Dovitinib (TKI258), BGJ398, AZD4547, PD-0332991 hoặc LEE011.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm.

Kết hợp với miễn dịch trị liệu

Tăng các đáp ứng tế bào xytotoxic T là nền tảng của hầu hết các liệu pháp miễn dịch. Sự cắt bỏ androgen đã được chứng minh để thu được sự điều biến chức năng miễn dịch mà do đó có thể làm tăng thêm khối u nhằm mục đích điều trị miễn dịch. Các ảnh hưởng này bao gồm, nhưng không giới hạn đến: tăng tế bào CD4+T xâm nhập vào tuyến tiền liệt; Tăng số lượng tế bào CD8+ T và đại thực bào trong tuyến tiền liệt; tăng sự sản sinh tuyến ức của tế bào T và nâng cao tổng thể miễn dịch trị liệu trong các mô hình động vật khác nhau. Theo một số phương án, sự kết hợp kháng androgen thế hệ thứ hai (ngoài sự cắt bỏ androgen) có thể còn làm tăng sự cắt bỏ androgen gây ra các ảnh hưởng miễn dịch làm tăng hiệu quả của liệu pháp miễn dịch. Ngoài ra, cho rằng chức năng của liệu pháp miễn dịch thông qua đáp ứng tế bào xytotoxic T dẫn đến cảm ứng cơ chế tế bào chết theo chương trình của tế bào khối u, hoạt tính gây chết tế bào theo chương trình của kháng androgen thế hệ thứ hai nên hạ thấp xuống ngưỡng cơ chế tế bào chết theo chương trình của các đáp ứng tế bào T dựa trên miễn dịch trị liệu.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới bao gồm việc dùng kháng androgen thế hệ thứ hai cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với Provenge, Prostavac, Ipilimumab, hoặc chất ức chế PD-1. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là MDV-3100 hoặc 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là MDV-3100. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả hợp chất có công thức 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid để điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với Provenge, Prostavac, Ipilimumab, hoặc chất ức chế PD-1.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng kết hợp với Ipilimumab. Theo một số phương án, Ipilimumab được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 1,5 mg/Kg đến 3,0 mg/kg IV 3 tuần 1 lần trong khoảng tổng số 4 liều.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng kết hợp với PD-1 chất ức chế. Theo một số phương án, chất ức chế PD-1 là BMS-936558. Theo một số phương án,

chất ức chế PD-1 là BMS-936558 và được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 1,0 mg/kg đến 10 mg/kg vào ngày thứ 1, 15 và 29 của chu kỳ tuần thứ 6.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng kết hợp với Provenge. Theo một số phương án, 3 liều Provenge được dùng trong khoảng thời gian là 2 tuần.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng kết hợp với Prostvac. Theo một số phương án, Prostvac được dùng bằng cách tiêm dưới da.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm.

Kết hợp với chất ức chế taxan hoặc tubulin

Taxan như Docetaxel và Cabazitaxel là các thuốc chống phân bào mà ức chế sự tăng sinh tế bào khối u và cũng gây ra cơ chế tế bào chết theo chương trình của tế bào khối u. Theo một số phương án, sự kết hợp kháng androgen thế hệ thứ hai với chất ức chế taxan hoặc tubulin làm tăng đáp ứng cơ chế tế bào chết theo chương trình và kìm hãm phân chia trong CRPC dẫn đến làm tăng đáp ứng chống khối u để điều trị.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới bao gồm việc dùng kháng androgen thế hệ thứ hai cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất ức chế taxan hoặc tubulin. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là MDV-3100 hoặc 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid. Theo một số phương án, chất kháng

androgen thể hệ thứ hai là MDV-3100. Theo một số phương án, chất kháng androgen thể hệ thứ hai là 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả hợp chất có công thức 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid để điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất ức chế taxan hoặc tubulin.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng kết hợp với Docetaxel. Theo một số phương án, Docetaxel được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 35 đến 75mg/m² 3 tuần 1 lần.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng kết hợp với Cabazitaxel. Theo một số phương án, Cabazitaxel được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 13 đến 25mg/m² 3 tuần 1 lần.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm.

Kết hợp với thể tiếp hợp của dược chất kháng thể kháng STEAP-1

Thể tiếp hợp của dược chất kháng thể kháng STEAP1(ADC) phân chia một cách chọn lọc chất chống phân bào với các tế bào tuyến tiền liệt biểu hiện STEAP1. Điều này dẫn đến tăng khối u có chọn lọc theo cơ chế tế bào chết theo chương trình của tế bào khối u.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới bao gồm việc dùng kháng androgen thế hệ thứ hai cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với thể tiếp hợp của dược chất kháng thể kháng STEAP-1. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là MDV-3100 hoặc 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là MDV-3100. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả hợp chất có công thức 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid để điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với thể tiếp hợp của dược chất kháng thể kháng STEAP-1 .

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng kết hợp với thể tiếp hợp của dược chất kháng thể kháng STEAP-1 . Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng kết hợp với RG7450 (DSTP3086S).

Theo một số phương án, phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm.

Kết hợp với chất ức chế HSP

Họ protein sốc nhiệt là chất điều hòa quan trọng cho sự tăng trưởng và sự tồn tại tế bào khối u thông qua sự điều hòa chức năng protein khách thể của nó. Các protein khách thể này bao gồm các gen sinh ung thư như HER2 và Raf cũng như thụ thể androgen (AR), tất cả trong số chúng đều là chất kích thích ung thư tuyến tiền liệt sự sinh trưởng và sự tồn tại.

Theo một số phương án, liệu pháp kết hợp của chất ức chế HSP90/HSP27 (OGX-427) với kháng androgen thế hệ thứ hai dẫn đến ức chế sự truyền con đường tín hiệu AR ở 2 nút riêng biệt và do đó có tiềm năng làm tăng các hệ quả điều trị thông qua quang phổ của CRPC.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới bao gồm việc dùng kháng androgen thế hệ thứ hai cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất điều biến quá trình protein sốc nhiệt 90 (HSP90) hoặc protein sốc nhiệt 27 (HSP27). Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là MDV-3100 hoặc 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid. Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là MDV-3100.

Theo một số phương án, chất kháng androgen thế hệ thứ hai là 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả hợp chất có công thức 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid để điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất điều biến quá trình protein sốc nhiệt 90 (HSP90) hoặc protein sốc nhiệt 27 (HSP27).

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng kết hợp với OGX-011 (Custirsen), OGX-427, AUY922, HSP990, PF-04928473, PF-04929113 (SNX-5422), Retaspimycin hoặc AT13387.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng kết hợp với OGX-011 (Custirsen). Theo một số phương án, OGX-011 (Custirsen) được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 320mg đến 640mg mỗi tuần một lần.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng kết hợp với OGX-427. Theo một số phương án, OGX-427 được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều tải nằm trong khoảng từ 300 đến 600mg tiếp theo là khoảng từ 500 đến 1000mg mỗi tuần một lần.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới.

Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-

triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày. Theo một số phương án, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm.

Chiến lược kết hợp khác

Theo một khía cạnh, được bộc lộ ở đây là việc sử dụng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong việc điều trị ung thư vú ở người kết hợp với ít nhất một lựa chọn điều trị bổ sung đối với ung thư vú. Theo một số phương án, ít nhất một lựa chọn điều trị bổ sung bao gồm ung thư vú phẫu thuật. Theo một số phương án, ung thư vú phẫu thuật bao gồm cắt bỏ khối u vú, cắt bỏ vú, nút sinh thiết dự phòng, hoặc bóc tách nút bạch huyết nách. Theo một số phương án, ít nhất một lựa chọn điều trị bổ sung bao gồm xạ trị. Theo một số phương án, bức xạ bao gồm bức xạ tia bên ngoài hoặc liệu pháp phóng xạ. Theo một số phương án, ít nhất một lựa chọn điều trị bổ sung bao gồm liệu pháp hormon (tức là liệu pháp chặn hormon). Theo một số phương án, liệu pháp hormon bao gồm việc sử dụng chất điều biến estrogen thụ thể có chọn lọc (selective estrogen receptor modulator - SERM) (ví dụ tamoxifen), chất ức chế aromataza (ví dụ anastrozol (Arimidex), letrozole (Femara) và exemestan (Aromasin)), hoặc fulvestrant (Faslodex). Theo một số phương án, ít nhất một lựa chọn điều trị bổ sung bao gồm phẫu thuật để loại bỏ buồng trứng hoặc các trị liệu để ngăn chặn buồng trứng khởi tạo ra estrogen. Theo một số phương án, ít nhất một lựa chọn điều trị bổ sung bao gồm việc sử dụng trastuzumab (Herceptin), lapatinib (Tykerb), hoặc bevacizumab (Avastin). Theo một số phương án, ít nhất một lựa chọn điều trị bổ sung bao gồm việc sử dụng các thuốc tạo xương để ngăn chặn tái phát ung thư vú (ví dụ axit zoledronic (Reclast, Zometa)).

Theo một khía cạnh, được bộc lộ ở đây là việc sử dụng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong việc điều trị u xơ tử cung ở người kết hợp với ít nhất một lựa chọn điều trị bổ sung cho u xơ tử cung. Theo một số phương án, ít nhất một lựa chọn điều trị bổ sung

bao gồm việc sử dụng chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin (GnRH), dụng cụ đặt trong tử cung giải phóng progestin (intrauterine device - IUD), androgen, thuốc kháng viêm không có steroid (nonsteroidal anti-inflammatory drug - NSAIDs), thủ thuật cắt bỏ tử cung, hoặc thủ thuật cắt bỏ u cơ.

Theo một khía cạnh, được bộc lộ ở đây là việc sử dụng 4-[7-(6-cyano-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamide trong việc điều trị bệnh lạc nội mạc tử cung ở người kết hợp với ít nhất một lựa chọn điều trị bổ sung đối với bệnh lạc nội mạc tử cung. Theo một số phương án, ít nhất một lựa chọn điều trị bổ sung bao gồm việc sử dụng các trị liệu gây đau, và/hoặc các liệu pháp hormon. Theo một số phương án, các liệu pháp hormon bao gồm thuốc tránh thai hormon, chất chủ vận và chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin (Gn-RH), Danazol, medroxyprogesteron (Depo-Provera) và các chất ức chế aromatase.

Các kit/các vật dụng sản xuất

Để việc sử dụng theo các phương pháp điều trị sử dụng được mô tả ở đây, các kit và các vật dụng sản xuất cũng được mô tả ở đây. Các kit này bao gồm bao gói hoặc vật chứa mà được chia thành ngăn để đựng một hoặc nhiều liều được phẩm được bộc lộ ở đây. Các vật chứa thích hợp bao gồm, ví dụ, chai. Theo một phương án, các vật chứa được tạo ra từ các nguyên liệu khác nhau như thủy tinh hoặc nhựa.

Các vật dụng sản xuất được đề xuất ở đây chứa các nguyên liệu bao gói. Các nguyên liệu bao gói dùng để sử dụng để bao gói các dược phẩm bao gồm, ví dụ, bằng sáng chế Mỹ số 5,323,907, 5,052,558 và 5,033,252. Các ví dụ các nguyên liệu được bao gói bao gồm, nhưng không giới hạn đến, vỉ thuốc, chai, ống, túi, vật chứa và các nguyên liệu bao gói bất kỳ thích hợp dùng cho chế phẩm được chọn và chế độ dùng và điều trị có mục đích.

Kit thường bao gồm các nhãn liệt kê các hàm lượng và/hoặc hướng dẫn sử dụng, và bao gói được dán hướng dẫn sử dụng. Bản ghi hướng dẫn cũng thường được bao gồm.

Theo một phương án, nhãn hiệu trên hoặc được gắn với vật chứa. Theo một phương án, nhãn hiệu trên vật chứa khi chữ, số hoặc các ký tự khác tạo ra nhãn hiệu được gắn, được ép hoặc được khắc lên chính vật chứa; nhãn hiệu được gắn với vật chứa khi nó có trong khoang chứa hoặc vật mang mà giữ vật chứa, ví dụ, bao bì. Theo một phương án, nhãn hiệu

được sử dụng chỉ ra rằng các hàm lượng được sử dụng cho ứng dụng điều trị cụ thể. Nhãn hiệu cũng chỉ ra các hướng sử dụng các hàm lượng, như theo các phương pháp được mô tả ở đây.

Theo một vài phương án, các dược phẩm được đặt trong bao gói hoặc thiết bị phân phối mà chứa một hoặc nhiều dạng liều đơn vị chứa hợp chất được tạo ra ở đây. Bao gói, ví dụ, chứa kim loại hoặc lá chất dẻo, như bao bì xộp. Theo một phương án, bao gói hoặc thiết bị phân phối được kèm theo các hướng dẫn sử dụng. Theo một phương án, bao gói hoặc thiết bị định lượng cũng được kèm theo tờ lưu ý được gắn với vật chứa ở dạng được quy định bởi cơ quan chính phủ điều chỉnh việc sản xuất, việc sử dụng, hoặc việc bán các dược phẩm, mà tờ lưu ý phản ánh sự phê chuẩn bởi cơ quan về sự tạo thành của thuốc dùng cho người hoặc thú y. Tờ lưu ý này, ví dụ, là việc ghi nhãn được phê chuẩn bởi Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ dùng cho các đơn thuốc, hoặc bổ sung sản phẩm được chấp thuận. Theo một phương án, các chế phẩm chứa hợp chất được đề xuất ở đây được tạo ra trong chất mang được tương hợp cũng được điều chế, được đặt trong vật chứa thích hợp, và được dán nhãn điều trị tình trạng bệnh được chỉ định.

Các chất chỉ thị sinh học

Theo một số phương án, hiệu quả điều trị bằng kháng androgen thế hệ thứ hai (ví dụ 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid) được đánh giá bằng cách phân tích bất kỳ một trong số điểm sau: các tế bào khối u di chuyển (circulating tumor cell's -CTC's); [18F]-flodihydrotestosteron—chụp xạ hình cắt lớp Positron (FDHT-PET); các động học PSA; sự điều biến gen đích AR trong khối u chính (các nghiên cứu tá dược mới/trước phẫu thuật), các sinh thiết khối u và trong CTC; Ki67, TUNEL và các chất chỉ thị khác của sự tăng sinh và cơ chế tế bào chết theo chương trình trong khối u chính (các nghiên cứu tá dược mới/trước phẫu thuật), các sinh thiết khối u và trong các CTC; transmembran proteaza, (TMPRSS2:dung hợp ERG) dung hợp serin 2 (TMPRSS2)—v-ets erythroblastosis virus E26 oncogen homolog (ERG); hoặc sự có trước bất kỳ trong khối u chính khi cắt bỏ tuyến tiền liệt toàn phần hoặc trong các sinh thiết dẫn CT.

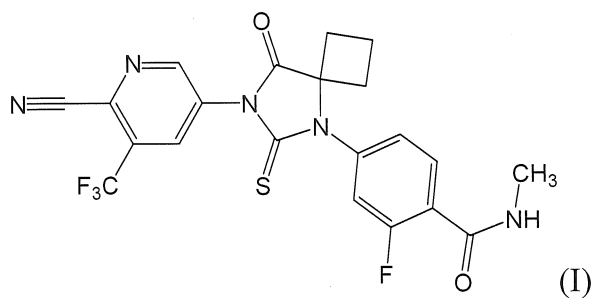
Theo một số phương án, sự đếm của bản thân các tế bào khối u di chuyển (circulating tumor cell's -CTC's) là một chất chỉ thị sinh học và có thể đoán trước kết quả. Số CTC ở lượng chuẩn và lượng thay đổi trên khoảng thời gian bất lợi (≥ 5 CTC/7,5 ml của máu) đến thuận lợi (< 5 CTC/7,5 ml của máu) đã được chứng minh có tương quan với sự tồn tại được cải thiện về mặt thống kê ở bệnh nhân mắc di căn CRPC. Số CTC ở lượng chuẩn cũng đã liên quan đến nguy cơ tử vong. Số CTC cao hơn ở lượng chuẩn tương quan với nguy cơ tử vong cao vì ung thư tuyến tiền liệt. Theo một số phương án, bằng cách sử dụng CTC's để xác định PTEN/PI3K, PHLPP1, hoặc tình trạng AR, được sử dụng để phân lớp bệnh nhân cũng như sự chỉ định kết quả. Theo một số phương án, truy vấn CTC đối với sự biến đổi gen có thể thực hiện được. Theo một số phương án, đánh giá PTEN/PI3K và hoặc tình trạng AR ở lượng chuẩn có tiền năng đối với kế hoạch điều trị cá thể hóa đối với bệnh nhân mắc ung thư tuyến tiền liệt di căn bằng cách tạo ra liệu pháp kết hợp thích hợp (ví dụ có chất ức chế PI3K trong bệnh nhân mắc mất PTEN trong khối u) hoặc lựa chọn điều trị khác cho bệnh nhân bằng sự biến đổi AR mà làm cho chúng khó có thể đáp ứng đến chất kháng androgen thế hệ thứ hai (ví dụ 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flu-N-metylbenzamid).

FDHT-PET đã được chứng minh là chất chỉ thị sinh học được hữu dụng dùng cho các thuốc kháng androgen. Theo một số phương án, có thể chỉ dẫn mức liều tối thiểu mà sẽ dẫn đến sự ức chế androgen mạnh bởi kháng androgen thế hệ thứ hai (ví dụ 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flu-N-metylbenzamid).

Tương tự với CTC, những thay đổi trong động học PSA trong khi điều trị ung thư tuyến tiền liệt có thể yếu tố tiên lượng đối với lợi ích lâm sàng. Nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt di căn có các mức PSA là 4ng/ml hoặc nhỏ hơn sau 7 tháng dựa trên liệu pháp hormon đã được chứng minh là có sự tồn tại lâu hơn và 30 % PSA declin trong khoảng 3 tháng của hóa trị liệu đã được kết hợp với sự tồn tại lâu hơn.

Liệt kê các phương án sau đây nhằm bổ sung, chứ không phải biến đổi hoặc thay thế các phần mô tả nêu trên.

Phương án 1. Phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt nghiêm trọng ở nam giới bao gồm việc dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flu-N-metylbenzamid (I), hoặc muối được dụng của chúng, với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn, hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao.



Phương án 2. Phương pháp theo phương án 1, trong đó ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn là ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn.

Phương án 3. Phương pháp theo phương án 2, trong đó ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn là ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn dễ điều trị bằng hóa trị liệu hoặc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn được điều trị trước bằng abirateron axetat.

Phương án 4. Phương pháp làm giảm các mức kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt ở nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt nghiêm trọng bao gồm việc dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flu-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn, hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao.

Phương án 5. Phương pháp theo phương án 4, trong đó các mức kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt ở nam giới được giảm ít nhất là 50% từ lượng chuẩn sau khoảng 3 tháng dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flu-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, dựa trên phác đồ liều hàng ngày liên tục.

Phương án 6. Phương pháp điều trị ung thư vú, chứng rậm lông phụ thuộc androgen, chứng rụng tóc androgen, u xơ tử cung, u mềm cơ trơn, ung thư nội mạc tử cung hoặc bệnh lạc nội mạc tử cung ở người bao gồm việc dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho người mắc ung thư vú, chứng rậm lông phụ thuộc androgen, chứng rụng tóc androgen, u xơ tử cung, u mềm cơ trơn, ung thư nội mạc tử cung hoặc bệnh lạc nội mạc tử cung.

Phương án 7. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 6, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, được dùng qua đường miệng cho người ở dạng viên nang gel mềm.

Phương án 8. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 7, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, được dùng qua đường miệng cho người ở dạng viên nang gel mềm với liều khoảng 180mg mỗi ngày đến 480mg mỗi ngày.

Phương án 9. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 8, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, được dùng qua đường miệng cho người ở dạng viên nang gel mềm với liều khoảng 180mg mỗi ngày, khoảng 240mg mỗi ngày, khoảng 300mg mỗi ngày, khoảng 390mg mỗi ngày, hoặc khoảng 480mg mỗi ngày.

Phương án 10. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 1 to 8, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, được dùng qua đường miệng cho người ở dạng viên nang gel mềm với liều khoảng 240mg mỗi ngày.

Phương án 11. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 7 to 10, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, được dùng qua đường miệng cho người dựa trên phác đồ liều hàng ngày liên tục.

Phương án 12. Phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới bao gồm việc dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, được điều trị trước bằng abirateron axetat, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất ức chế phosphoinositit 3-kinaza (PI3K), Chất ức chế TORC, hoặc chất ức chế PI3K/TORC kép.

Phương án 13. Phương pháp theo phương án 12, còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới.

Phương án 14. Phương pháp theo phương án 12 hoặc phương án 13, trong đó chất ức chế phosphoinositit 3-kinaza (PI3K), Chất ức chế TORC, hoặc chất ức chế PI3K/TORC kép là everolimus, BEZ-235, BKM120, BGT226, BYL-719, GDC0068, GDC-0980, GDC0941, GDC0032, MK-2206, OSI-027, CC-223, AZD8055, SAR245408, SAR245409, PF04691502, WYE125132, GSK2126458, GSK-2636771, BAY806946, PF-05212384, SF1126, PX866, AMG319, ZSTK474, Cal101, PWT33597, LY-317615 (enzastaurin hydroclorua), CU-906, hoặc CUDC-907.

Phương án 15. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 12 đến 14, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày.

Phương án 16. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 12 đến 15, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày.

Phương án 17. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 12 đến 16, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-

flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm.

Phương án 18. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 12 đến 17, trong đó chất ức chế TORC là everolimus.

Phương án 19. Phương pháp theo phương án 18, trong đó everolimus được dùng với liều nằm trong khoảng từ 5 đến 20mg mỗi ngày.

Phương án 20. Phương pháp theo phương án 18, trong đó everolimus được dùng với liều khoảng 5mg mỗi ngày hoặc khoảng 10mg mỗi ngày.

Phương án 21. Phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới bao gồm việc dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất ức chế CYP17.

Phương án 22. Phương pháp theo phương án 21, còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới.

Phương án 23. Phương pháp theo phương án 21 hoặc phương án 22, trong đó chất ức chế CYP17 là abirateron axetat (Zytiga), TAK-700 (orteronel), TOK-001 (galeteron) hoặc VT-464.

Phương án 24. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 21 đến 23, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày.

Phương án 25. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 21 đến 24, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày.

Phương án 26. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 21 đến 25, trong đó 4-[7-(6-cyano-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm.

Phương án 27. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án từ 21 đến 26, trong đó chất ức chế CYP17 là abirateron axetat (Zytiga).

Phương án 28. Phương pháp theo phương án 27, trong đó abirateron axetat (Zytiga) được dùng với liều khoảng 500mg đến 1000mg mỗi ngày cùng với prednison với liều khoảng 5mg 2 lần mỗi ngày.

Phương án 29. Phương pháp theo phương án 28, trong đó abirateron axetat (Zytiga) được dùng với liều khoảng 1000mg mỗi ngày.

Phương án 30. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án từ 21 đến 26, trong đó chất ức chế CYP17 là TAK-700 (orteronel).

Phương án 31. Phương pháp theo phương án 30, TAK-700 (orteronel) được dùng với liều khoảng 300mg 2 lần mỗi ngày đến 600mg 2 lần mỗi ngày.

Phương án 32. Phương pháp theo phương án 30 hoặc phương án 31, mà TAK-700 (orteronel) được dùng với liều khoảng 300mg 2 lần mỗi ngày đến 600mg 2 lần mỗi ngày, cùng với prednison khoảng 5mg 2 lần mỗi ngày

Phương án 33. Phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới bao gồm việc dùng 4-[7-(6-cyano-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin.

Phương án 34. Phương pháp theo phương án 33, trong đó chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin là Lupron, Zoladex (Goserelin), Degarelix, Ozarelix, ABT-620 (Elagolix), TAK-385 (Relugolix), EP-100 hoặc KLH-2109.

Phương án 35. Phương pháp theo phương án 33 hoặc phương án 34, trong đó 4-[7-(6-cyano-5-triflormethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid, hoặc muối được dùng của chúng, được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày.

Phương án 36. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 33 đến 35, trong đó 4-[7-(6-cyano-5-triflormethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid, hoặc muối được dùng của chúng, được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày.

Phương án 37. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 33 đến 36, trong đó 4-[7-(6-cyano-5-triflormethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid, hoặc muối được dùng của chúng, được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm.

Phương án 38. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 33 đến 37, trong đó chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin là Lupron.

Phương án 39. Phương pháp theo phương án 38, trong đó Lupron được dùng để tiêm lưu trữ với liều khoảng 7,5mg 4 tuần một lần, hoặc 22,5mg 3 tháng một lần, hoặc khoảng 30mg 4 tháng một lần, hoặc khoảng 45mg 6 tháng một lần.

Phương án 40. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 33 đến 37, trong đó chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin là Zoladex (Goserelin).

Phương án 41. Phương pháp theo phương án 40, trong đó Zoladex (Goserelin) được dùng để cấy dưới da với liều khoảng 3,6mg 4 tuần một lần hoặc khoảng 10,8mg 12 tuần một lần.

Phương án 42. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án 33 đến 37, trong đó chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin là Degarelix.

Phương án 43. Phương pháp theo phương án 42, trong đó Degarelix được dùng để tiêm dưới da với liều khoảng 240mg sau đó là khoảng 80mg được dùng mỗi 4 tuần.

Phương án 44. Phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới bao gồm việc dùng 4-[7-(6-cyano-5-triflormethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid, hoặc muối được dùng của chúng, với liều nằm trong khoảng từ

30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất bảo vệ xương.

Phương án 45. Phương pháp theo phương án 44, còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới.

Phương án 46. Phương pháp theo phương án 44 hoặc phương án 45, trong đó chất bảo vệ xương là Denosumab, AMG-0007, CEP-37251, ALX-0141, Axit zoledronic, Natri alendronat (Fosamax), Pamidronat dinatri (Aredia), Axit neridronic (Nerixia), Axit minodronic (Recalbon) hoặc Risedronat natri (Actonel).

Phương án 47. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 44 đến 46, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày.

Phương án 48. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 44 đến 47, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày.

Phương án 49. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án 44 đến 48, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm.

Phương án 50. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án 44 to 49, trong đó chất bảo vệ xương là Denosumab.

Phương án 51. Phương pháp theo phương án 50, trong đó Denosumab được dùng bằng cách tiêm dưới da với liều nằm trong khoảng từ 60 đến 120mg 4 tuần một lần đến 6 tháng một lần.

Phương án 52. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án 44 đến 49, trong đó chất bảo vệ xương là axit zoledronic.

Phương án 53. Phương pháp theo phương án 52, trong đó Axit zoledronic là được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều khoảng 4mg 4 tuần một lần đến 12 tuần một lần.

Phương án 54. Phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới bao gồm việc dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với xạ trị.

Phương án 55. Phương pháp theo phương án 54, còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới.

Phương án 56. Phương pháp theo phương án 54 hoặc phương án 55, trong đó xạ trị là Alpharadin, ^{177}Lu -J591, xạ trị bằng tia ngoài (bao gồm tia proton), hoặc liệu pháp phóng xạ.

Phương án 57. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án 54 đến 56, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày.

Phương án 58. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án 54 đến 57, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày.

Phương án 59. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án 54 đến 58, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-

flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm.

Phương án 60. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 54 đến 59, trong đó xạ trị là Alpharadin.

Phương án 61. Phương pháp theo điểm 60, trong đó Alpharadin được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 25 đến 50 kBq/kg 4 tuần một lần.

Phương án 62. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án 54 đến 59, trong đó xạ trị là ^{177}Lu -J591.

Phương án 63. Phương pháp theo phương án 62, trong đó ^{177}Lu -J591 được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 30mCi/m² đến 70 mCi/m².

Phương án 64. Phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới bao gồm việc dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn được điều trị trước bằng abirateron axetat, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất ức chế kinaza.

Phương án 65. Phương pháp theo phương án 64, còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới.

Phương án 66. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án 64 hoặc phương án 65, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày.

Phương án 67. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 64 đến 66, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày.

Phương án 68. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 64 đến 67, trong đó 4-[7-(6-cyano-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamide, hoặc muối được dùng của chúng, được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm.

Phương án 69. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 64 đến 68, trong đó chất ức chế kinase mục tiêu là hình thành mạch hoặc di căn xương.

Phương án 70. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 64 đến 69, trong đó chất ức chế kinase là chất ức chế MET hoặc VEGFR kinase.

Phương án 71. Phương pháp theo phương án 70, trong đó chất ức chế kinase là Cabozantinib (XL184), PF-2341066 (Crizotinib), ARQ-197 (Tivantinib), MK-2461, JNJ-38877605, MK-8033, INCB-28060, BMS-777607, AMG-208, LY-2801653, EMD-1214063, EMD-1204831, AMG-337, HMPL-504 (Volitinib), SAR-125844, LY2875358, ABR-215050 (Tasquinimod), CHIR-258 (Dovitinib), EXEL-7647, OSI-930, BIBF-1120, BAY-73-4506 (Regorafenib), BMS-582664 (Brivanib), JNJ-26483327, AZD-2171 (Cediranib), Sorafenib, Aflibercept, Enzastaurin, AG-013736 (Axitinib), OSI-632, hoặc GSK-786034 (Pazopanib).

Phương án 72. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án từ 64 đến 71, trong đó chất ức chế kinase là Cabozantinib.

Phương án 73. Phương pháp theo phương án 72, trong đó Cabozantinib được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 40 đến 100mg mỗi ngày.

Phương án 74. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án từ 64 đến 69, trong đó chất ức chế kinase là chất ức chế EGFR, MEK, hoặc SRC kinase.

Phương án 75. Phương pháp theo phương án 74, trong đó chất ức chế kinase là Erlotinib, Cetuximab, Gefitinib, Canertinib, Panitumumab, Nimotuzumab, Lapatinib, Vandetanib, Afatinib, MP-412, AEE-788, Neratinib, XL-647, AC-480, Dacomitinib, AZD-8931, CUDC-101, AP-26113, CO-1686, Trametinib, Selumetinib, MEK-162, Refametinib, TAK-733, RO-5126766, BI-847325, AZD6244, GSK1120212, PF-5208763 (Bosutinib), hoặc AZD-0530 (Saracatinib).

Phương án 76. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 64 đến 69, 74 hoặc 75, trong đó chất ức chế kinaza là Erlotinib.

Phương án 77. Phương pháp theo phương án 76, trong đó Erlotinib được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 100mg đến 150 mg.

Phương án 78. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 64 đến 69, 74 hoặc 75, trong đó chất ức chế kinaza là Gefitinib.

Phương án 79. Phương pháp theo phương án 78, trong đó Gefitinib được dùng qua đường miệng với liều khoảng 250 mg.

Phương án 80. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 64 đến 69, 74 hoặc 75, trong đó chất ức chế kinaza là Trametinib.

Phương án 81. Phương pháp theo phương án 80, trong đó Trametinib được dùng qua đường miệng với liều khoảng từ 1mg đến 2 mg.

Phương án 82. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án từ 64 đến 69, trong đó chất ức chế kinaza là chất ức chế AKT, RAF, FGFR, hoặc CDK4/6 kinaza.

Phương án 83. Phương pháp theo phương án 82, trong đó chất ức chế kinaza là GDC0068, MK-2206, AT7867, GSK2110183, GSK2141795, GSK690693, Vemurafenib (PLX4032/RG7204), GSK2118436, Dabrafenib (GSK208436), LGX818, RAF265, LY2780301, Dovitinib (TKI258), BGJ398, AZD4547, PD-0332991 hoặc LEE011.

Phương án 84. Phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới bao gồm việc dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với Provenge, Prostatevac, Ipilimumab, hoặc chất ức chế PD-1.

Phương án 85. Phương pháp theo phương án 84, còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới.

Phương án 86. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án 84 hoặc phương án 85, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày.

Phương án 87. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án 84 to 86, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày.

Phương án 88. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án 84 to 87, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm.

Phương án 89. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án từ 84 đến 88, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng kết hợp với Ipilimumab.

Phương án 90. Phương pháp theo phương án 89, trong đó Ipilimumab được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 1,5 mg/Kg đến 3,0 mg/kg IV 3 tuần 1 lần trong khoảng tổng số 4 liều.

Phương án 91. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án từ 84 đến 88, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng kết hợp với chất ức chế PD-1.

Phương án 92. Phương pháp theo phương án 91, trong đó chất ức chế PD-1 là BMS-936558 và được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 1,0 mg/kg đến 10 mg/kg vào ngày thứ 1, 15 và 29 của chu kỳ tuần thứ 6.

Phương án 93. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án từ 84 đến 88, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng kết hợp với Provenge.

Phương án 94. Phương pháp theo phương án 93, trong đó 3 liều Provence được dùng trong khoảng thời gian là 2 tuần.

Phương án 95. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án từ 84 đến 88, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng kết hợp với Prostavac.

Phương án 96. Phương pháp theo phương án 95, trong đó Prostavac được dùng bằng cách tiêm dưới da.

Phương án 97. Phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới bao gồm việc dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất ức chế taxan hoặc tubulin.

Phương án 98. Phương pháp theo phương án 97, còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới.

Phương án 99. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án 97 hoặc phương án 98, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày.

Phương án 100. Phương án theo bất kỳ trong số kỳ trong số các phương án 84 đến 88, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày.

Phương án 101. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 97 đến 100, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm.

Phương án 102. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án từ 97 đến 101, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng kết hợp với Docetaxel.

Phương án 103. Phương pháp theo phương án 102, trong đó Docetaxel được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều khoảng 35mg/m² đến 75mg/m² 3 tuần 1 lần.

Phương án 104. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án từ 97 đến 101, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng kết hợp với Cabazitaxel

Phương án 105. Phương pháp theo điểm 104, trong đó Cabazitaxel được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều khoảng 13 đến 25mg/m² 3 tuần 1 lần.

Phương án 106. Phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới bao gồm việc dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với thể tiếp hợp của dược chất kháng thể kháng STEAP-1 .

Phương án 107. Phương pháp theo phương án 106, còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới.

Phương án 108. Phương pháp theo phương án 106 hoặc phương án 107, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày.

Phương án 109. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án từ 106 đến 108, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày.

Phương án 110. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án từ 106 đến 109, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm.

Phương án 111. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 106 đến 110, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, được dùng kết hợp với thể tiếp hợp của dược chất kháng thể kháng STEAP-1.

Phương án 112. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án từ 106 đến 111, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, được dùng kết hợp với RG7450 (DSTP3086S).

Phương án 113. Phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới bao gồm việc dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, với liều nằm trong khoảng từ 30 đến 480mg mỗi ngày cho nam giới mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao kết hợp với chất điều biến con đường HSP90 hoặc HSP27.

Phương án 114. Phương pháp theo phương án 113, còn bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin cho nam giới.

Phương án 115. Phương pháp theo phương án 113 hoặc phương án 114, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 120 đến 240mg mỗi ngày.

Phương án 116. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án từ 113 đến 115, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-

yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, được dùng qua đường miệng với liều khoảng 240mg mỗi ngày.

Phương án 117. Phương án theo bất kỳ trong số các phương án từ 113 đến 116, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, được dùng qua đường miệng ở dạng viên nang gel mềm.

Phương án 118. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án từ 113 đến 117, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, được dùng kết hợp với OGX-011 (Custirsen), OGX-427, AUY922, HSP990, PF-04928473, PF-04929113 (SNX-5422), Retaspimycin hoặc AT13387.

Phương án 119. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án từ 113 đến 118, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, được dùng kết hợp với OGX-011 (Custirsen).

Phương án 120. Phương pháp theo phương án 119, trong đó OGX-011 (Custirsen) được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 320mg đến 640mg mỗi tuần một lần.

Phương án 121. Phương pháp theo bất kỳ trong số các phương án từ 113 đến 118, trong đó 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, được dùng kết hợp với OGX-427.

Phương án 122. Phương pháp theo phương án 121, trong đó OGX-427 được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều tải nằm trong khoảng từ 300 đến 600mg tiếp theo là khoảng từ 500 đến 1000mg mỗi tuần một lần.

Phương án 123. Dược phẩm bao gồm dung dịch trên cơ sở lipid, khan, chứa 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối dược dụng của chúng, ở dạng viên nang gel mềm.

Phương án 124. Dược phẩm theo Phương án 123, trong đó dung dịch trên cơ sở lipid, khan, chứa 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, bao gồm: 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, vitamin E d- α -tocopheryl polyetylen glycol 1000 succinat NF (Vitamin E TPGS), polyetylen glycol 400 NF/EP (PEG 400), glyxerol monocaprylocaprat EP và caprylocaproyl macroglyxerit EP/NF.

Phương án 125. Dược phẩm theo phương án 123 hoặc phương án 124, trong đó dung dịch trên cơ sở lipid, khan, chứa 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng, bao gồm khoảng 3% 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án 126. Dược phẩm theo bất kỳ một trong số các phương án từ 123 đến 125, trong đó vỏ nang dạng gel mềm bao gồm gelatin NF/EP, Hỗn hợp sorbitol/glyxerin ở tỷ lệ 50:50 USP/EP, và nước tinh khiết USP/EP.

Phương án 127. Dược phẩm theo bất kỳ một trong số các phương án từ 123 đến 126, trong đó một liều đơn vị bao gồm khoảng 30mg 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, hoặc muối được dụng của chúng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ này được đề xuất chỉ dùng cho mục đích minh họa và không giới hạn phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ được đề xuất ở đây.

Ví dụ 1: Chế phẩm dựa trên lipid khan

Theo một phương án, chế phẩm dựa trên lipid khan của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được điều chế có các thành phần liệt kê dưới đây:

Bảng 1: Chế phẩm dựa trên lipid khan

Thành phần	Nồng độ cuối cùng
------------	-------------------

4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid	3 - 30mg/mL
Capmul MCM	45 % trọng lượng
PEG-400	30 % trọng lượng
Vit E-TPGS	15 % trọng lượng
Acconon MC8-2	10 % trọng lượng

Theo một số phương án, dung dịch dựa trên lipid được đổ vào viên nang gelatin cứng dùng qua đường miệng.

Ví dụ 2: Chế phẩm dạng viên nang gel mềm

4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được điều chế làm dung dịch dựa trên lipid khan được đổ đầy vào viên nang gel mềm hình thuôn cỡ 18 để dùng qua đường miệng. Dung dịch độn bao gồm 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong vitamin E d- α -tocopheryl polyetylen glycol 1000 succinat NF (Vitamin E TPGS), polyetylen glycol 400 NF/EP (PEG 400), glyxerol monocaprylocaprat EP (Capmul MCM), và caprylocaproyl macroglyxerit EP/NF (Acconon MC8-2). Vỏ nang dạng gel mềm, chứa gelatin NF/EP, hỗn hợp sorbitol/glyxerin ở tỷ lệ 50:50 USP/EP, và nước tinh khiết USP/EP. Viên nang gel mềm (trong đó mỗi viên nang bao gồm 30mg 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid) được đóng gói trong các chai 30-ct, 100 cc HDPE có các nắp chống trẻ em và các phần bịt kín cảm ứng nhiệt chống nén ép.

Bảng 2: Chế phẩm dạng viên nang gel mềm

Thành phần	Lượng trên đơn vị (mg/1 viên nang)	w/w (%)
4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid	30,00	3,00
PEG 400	291,00	29,10
Capmul MCM	436,50	43,65
Acconon MC8-2	97,00	9,70
Vitamin E TPGS	144,50	14,55

Thành phần	Lượng trên đơn vị (mg/1 viên nang)	w/w (%)
Vỏ nang gel mềm	viên nang gel mềm hình thuôn cỡ 18	N/A
Tổng trọng lượng chế phẩm đầy	1000,00	100,00

Quy trình sản xuất viên nang gel mềm:

Sản xuất chế phẩm đầy

Polyetylen glycol 400 NF/EP (PEG 400) và caprylocaproyl macroglyxerit EP/NF (Acconon MC8-2) được chuyển vào máy trộn và máy đồng hóa 30 L Becomix (30°C) được làm nóng sơ bộ dưới chân không. Hỗn hợp được làm ấm đến 35°C bằng cách khuấy và trộn dưới chân không. Vitamin E d- α -tocopheryl polyetylen glycol 1000 succinat NF (vitamin E TPGS) được làm ấm từ 35 đến 45°C trong bình sắt không gỉ sau đó được chuyển vào 30 L Becomix dưới chân không. Hỗn hợp được lắc và được trộn dưới chân không ở 35°C trong khoảng NLT 15 phút. 4-[7-(6-Xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và một phần ba trên tổng số lượng glyxerol monocaprylocaprat EP (Capmul MCM) được chuyển vào túi găng được làm sạch bằng nitơ. 4-[7-(6-Xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được chuyển vào cái cốc sắt không gỉ và được làm ấm bằng Capmul MCM (aliquot 1) tạo ra huyền phù. Hỗn hợp được trộn quá 15 phút tạo ra huyền phù mịn mà không có chất kết tụ. Huyền phù được loại bỏ khỏi túi găng sau đó được chuyển vào 30 L Becomix dưới chân không. Bình không gỉ chứa 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và Capmul MCM được rửa bằng một phần ba thứ hai của Capmul MCM (aliquot 2) sau đó được chuyển vào 30 L Becomix dưới chân không. Quy trình này được lặp lại bằng một phần ba cuối cùng của Capmul MCM (aliquot 3). Hỗn hợp được lắc và được trộn dưới chân không ở 35°C quá 60 phút. Khi thu được dung dịch sạch, máy đồng hóa được tắt và dung dịch được loại bỏ khí dưới chân không bằng cách khuấy ở 35°C trong khoảng NLT 60 phút. Sau đó dung dịch được lọc qua bộ lọc dòng thép không gỉ 75 mm và được chuyển vào vật chứa bảo quản theo

quy trình. Dung dịch đầy 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid cuối cùng được cân và được hòa trộn.

Bọc kín viên nang gel mềm

Dung dịch đầy 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và khối gel mềm (Gelatin) được chuyển vào máy bọc kín gel mềm. Khối gel mềm được đúc thành hai dải trong khi sôi trơn. Các dải gel mềm được sôi trơn được đi qua giữa các khuôn xoay và dung dịch đầy 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được cấp liệu bằng trọng lực để bơm bao kín dưới khí nitơ NF. Bơm hoạt động bằng cách di chuyển thuận hướng và đưa trọng lượng độn đầy đích thông qua cái nêm làm đầy được làm nóng (30°C) giữa các khuôn quay dẫn đến sự giãn nở của các dải gel tạo ra kích cỡ 18, hình thuôn viên nang gel mềm. Các khuôn tạo ra các phần bít kín và cắt các viên nang ra từ dải theo quá trình quy trình bít kín liên tục. Tiếp theo là quy trình bọc kín, viên nang gel mềm 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được làm khô bằng không khí trong máy làm khô bằng cách nhào trộn sau đó được chuyển vào các khay làm khô thấp. Viên nang gel mềm được tách thành một lớp trong các khay làm khô và được làm khô trong các ống được làm khô được kiểm soát về phương diện môi trường. Sau khi làm khô, viên nang gel mềm được chuyển vào các khay giữ cao. Viên nang gel mềm được xử lý thông qua quy trình hoàn thiện để loại bỏ chất sôi trơn bề mặt được sử dụng trong quá trình bọc kín và giúp giảm sự biến đổi kích cỡ ở sản phẩm đã hoàn thành trước khi đóng gói bằng tay thành bìa cattong bảo quản dạng hình khối chứa hai lớp lót polyetylen. Viên nang gel mềm được cân, được hòa trộn và được bảo quản dưới các điều kiện được làm lạnh (nằm trong khoảng từ 2 đến 8°C) cho đến khi đóng gói lâm sàng được thực hiện.

Đóng gói viên nang gel mềm

Viên nang gel mềm 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được đóng gói trong các chai HDPE 100 cc với số lượng là 30, có nắp chống trẻ em (CRC). Mômen thích hợp được áp dụng để đệm kín mỗi chai, đệm kín cảm ứng được hoạt động và nắp được tạo mômen để thu được vùng dịch

chuyển tức thời nằm trong khoảng từ 10 đến 16 in-sơ-pao. Nhãn chai được dán lên các chai được bít kín, được độn đầy. Các chai được hòa trộn, được kiểm tra và được bảo quản dưới các điều kiện được làm lạnh [từ 2°C đến 8°C (từ 36°F đến 46°F)].

Ví dụ 3: MDA MB 453: Thử nghiệm ghép ngoại lai ung thư vú

Các viên giải phóng theo thời gian (12,5mg 5 α -Dihydrotestosteron/60 ngày) được cấy dưới da chuột nhắt giống cái SCID Hairless Outbred (SHO). Các tế bào MDA MB 453 được sinh trưởng trong RPMI chứa 10% FBS, 10 μ g/ml insulin, 10mM Natri Pyruvat, 10mM axit amin không thiết yếu với 5% CO₂ ở nhiệt độ 37 °C. Các tế bào được lắng xuống và được tạo huyền phù lại theo 50% RPMI (không có huyết thanh) và 50% Matrigel (BD, phenol đỏ có nồng độ cao) ở 1 x 10⁷ tế bào/ml. Các tế bào MDA MB 453 được tiêm dưới da (100 μ l/ 1 động vật) vào hông bên phải 2-3 ngày sau khi cấy viên. Thể tích khối u (chiều dài x chiều rộng²/2) được kiểm tra hai tuần một lần. Khi các khối u đạt được thể tích trung bình là ~350 mm³, các động vật được ngẫu nhiên hóa và việc điều trị được bắt đầu. Các động vật được điều trị bằng tá dược lỏng hoặc 4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid hàng ngày trong khoảng 28 ngày. Thể tích khối u và cơ thể cân nặng được kiểm tra hai tuần một lần suốt quá trình nghiên cứu. Khi kết thúc thời gian điều trị; các mẫu huyết tương và khối u được tiến hành phân tích lần lượt được động học và được lực học.

Bảng 3. Các kết quả thử nghiệm ghép ngoại lai ung thư vú

Hợp chất	Số khối u hồi quy
Tá dược lỏng (+ 5 α -Dihydrotestosteron (DHT))	1/8
Tá dược lỏng (-DHT)	3/8
4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid 30 mg/kg/ngày (-DHT)	5/10
4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid 30 mg/kg/ngày (+DHT)	9/9

Ví dụ 4: Mô hình chứng rậm lông

Mua chuột đồng vàng syri giống cái khoảng 11 tuần tuổi [Lak: LVG (SYR) (Outbred)]. Vào mỗi ngày trong số 5 ngày liên tiếp, lông ở lưng trên và xung quang bộ phận hông của mười động vật được cắt bằng kéo điện tử, và lông tơ được loại bỏ bằng kem Surgex Hair Remover. Chuột đồng được gây mê bằng ete trong suốt quá trình này, cũng như trong quá trình điều trị tiếp theo. Mỗi nhóm trong số 10 con chuột đồng tiếp nhận một trong số liều testosterone propionat (TP) dưới đây trên một động vật ở 0,05 ml dầu đậu phụng được tiêm dưới da ở vùng cổ phía lưng hoặc xương vai: 400 µg, 135 µg, 45 µg, 15 µg, 0 µg. Việc tiêm được thực hiện hàng ngày, loại trừ cuối tuần, trong khoảng 3 tuần. Chuột đồng được kết thúc vào ngày thứ 22 sau ngày điều trị đầu tiên bằng cacbon dioxit inhalation. Toàn bộ lông thú khoảng 1 cm của bộ phận hông được mọc lại được cắt càng sát với da càng tốt bằng kéo sắc. Lông của bộ phận hông được kích thích bởi TP, được phân biệt bởi độ cứng và màu của nó so với lông thú, sau đó được nhổ bằng sáo. Lông được mọc lại bằng cách hòa tan sáo trong xylen và làm bết lông trên các bộ lọc sợi thủy tinh được trải nhựa được cân bằng độ ẩm. Sau khi lông đã được rửa không có sáo và xylen dư đã được làm bay hơi, lông và bộ lọc được cân bằng độ ẩm và được cân lại. Chuột đồng được sử dụng để xác định tác dụng của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid tại chỗ dựa trên sự sinh trưởng của lông ở bộ phận hông ở các động vật 12 tuần tuổi được kích thích bởi TP khi bắt đầu thử nghiệm. Các con chuột đồng này được kích thích bằng cách tiêm dưới da 200 µg TP hàng ngày, trong khoảng 3 tuần, liều được ước lượng bằng cách phân tích probit để tạo ra ít nhất gấp đôi lượng lông ở bộ phận hông ở các động vật thử nghiệm. Ngay lập tức tiêm sau đó, mỗi con chuột đồng tiếp nhận việc điều trị tại chỗ bằng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid trong chất mang như axeton trên một bộ phận hông và kiểm soát (tức là chỉ axeton) trên bộ phận hông đối diện. Nhóm kiểm soát được tiếp nhận không có TP và chỉ có tá dược lông axeton. Lông từ các nhóm điều trị và kiểm soát được mọc lại như được mô tả trên đây và được cân.

Ví dụ 5: Các nghiên cứu u mềm cơ trơn tử cung

Chuột Eker giống đực khỏe mạnh ở 12 tháng tuổi được ngẫu nhiên hóa thành vật phẩm nghiên cứu và các nhóm tá dược lông để nghiên cứu tác dụng của 4-[7-(6-xyano-5-

triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid dựa trên u mềm cơ trơn tử cung. Trong nhóm điều trị 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được định lượng hàng ngày ở chuột mười hai tháng tuổi và bốn mươi tháng tuổi. Các động vật được điều trị bằng 4-[7-(6-Xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được đánh dấu riêng bằng cách sử dụng bộ tiếp sóng được đặt dưới da khi giải phẫu. Phân tích thông kê về dữ liệu liên thuộc khối u được thực hiện bằng cách sử dụng phân tích chi-bình phương và so sánh kích thước khối u giữa các nhóm được thực hiện bằng cách phân tích bảng ngẫu nhiên bằng cách sử dụng phương pháp đúng Fisher. Hai giờ trước khi chết, chuột của mỗi nhóm được tiêm 5'-bromo-2'-deoxyuridin (BrdU) ở 100 mg/kg. Các động vật được gây chết không đau bằng CO₂ (g) và được kiểm tra đối với các khối u quan sát tổng thể của đường sinh sản. Âm đạo, buồng trứng, và tử cung được cố định trong 10%, formalin trung tính (neutral-buffered formalin - NBF). Các phép đo về các khối u tử cung quan sát tổng thể được thực hiện và vùng khối u được cố định trong 10%, NBF. Các phần khối u có kích thước đủ được làm lạnh nhanh trong nitơ lỏng. Các mô còn lại 10%, NBF trong khoảng 48 giờ và paraffin được nhúng theo các phương pháp thông thường. Toàn bộ các mẫu được cắt và được nhuộm bằng hematoxylin và eosin. Các thương tổn vi thể của tử cung được ghi lại và tất cả các khối u được phân loại dựa trên các lam kính hình thái mô của chúng được mã hóa và được đọc bởi hai nhà nghiên cứu bệnh học độc lập.

Ví dụ 6: Thử nghiệm lâm sàng ung thư vú

Ví dụ không giới hạn về thử nghiệm lâm sàng ung thư vú ở người bao gồm việc sử dụng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được mô tả sau đây.

Mục đích: Các mục đích của nghiên cứu này là đánh giá hiệu quả của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid là một chất hoặc kết hợp, làm chất điều trị ung thư vú dòng thứ nhất hoặc thứ hai trong đó AR có thể là chất kích thích sự sinh trưởng khối u, các dữ liệu thu thập về

bất kỳ tác dụng phụ của hợp chất có thể gây ra bởi một chất hoặc trong sự kết hợp, và đánh giá các đặc tính dược động học của hợp chất là một chất hoặc kết hợp.

Can thiệp: Bệnh nhân được dùng lên đến 480mg 4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluor-N-metylbenzamid mỗi ngày là một chất hoặc kết hợp.

Kết quả đo: Kết quả đo ban đầu: đáp ứng khối u và/hoặc kiểm soát bệnh.

Kết quả đo thứ hai: (a) các tác dụng phụ; (b) các đặc tính dược động học; (c) thời gian tiến triển và sự tồn tại tổng thể; và (d) các chất chỉ thị sinh học dự đoán đáp ứng lâm sàng.

Mô tả chi tiết: Bệnh nhân sẽ được uống 4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluor-N-metylbenzamid qua đường miệng một lần một ngày là một chất hoặc kết hợp. Trước mỗi chu kỳ dùng thuốc, kiểm tra vật lý, hoạt động của máu và đánh giá bất kỳ tác dụng phụ sẽ được thực hiện. Từ 8 đến 12 tuần một lần bệnh ung thư của bệnh nhân sẽ được đánh giá lại bằng cách chụp CT hoặc MRI để xác định liệu việc điều trị có hiệu quả hay không. Việc tham gia vào nghiên cứu này sẽ kéo dài cho đến khi tiến triển bệnh hoặc độc tố không thể nhận được.

Tính thích hợp: Các đối tượng giống cái 18 tuổi và già hơn.

Tiêu chuẩn bao gồm: Mô học hoặc tế bào học được xác nhận chuẩn đoán của ung thư vú xâm lấn, bệnh ở giai đoạn IV; ít nhất một tổn thương đích đo được như được xác định bằng RECIST mà đã không được điều trị trước bằng liệu pháp cục bộ; tình trạng sau mãn kinh; ung thư vú AR dương tính; ung thư vú âm tính HER2 hoặc ung thư vú dương tính HER2 (điều trị sau đây bằng các chất điều trị đích HER-2); thực hiện một liệu pháp hormon trước đối với các bệnh nghiên trọng hoặc di căn; tình trạng hiệu suất ECOG 0-1; tuổi thọ dự tính > 12 tuần; chức năng gan và tủy xương thích hợp: AST < 2,5 x ULN; Bilirubin < 1,5 x ULN; ANC > 1,500/ul; đếm tiểu cầu > 100,000/ul; PT và PTT bình thường; ít nhất 2 tuần kể từ bức xạ trước và được phục hồi từ độc tố lên quan đến điều trị.

Tiêu chuẩn bao gồm: Chế độ hóa trị liệu trước cho bệnh di căn; tiền sử của, hoặc có các di căn não; việc điều trị bằng thuốc nghiên cứu đồng thời; tiền sử của khối u ác tính khác trong khoảng 5 năm trước, không bao gồm ung thư biểu bì được điều trị bằng thuốc tại chỗ ung thư cổ hoặc ung thư da không có u menalin; sự nhiễm trùng không được kiểm soát; chảy

máu hoạt tính, hoặc tiền sử sự truyền máu cần thiết; bệnh tim hoạt tính; bệnh hiểm nghèo hoặc bệnh tâm thần.

Ví dụ 7: Thử nghiệm lâm sàng ung thư nội mạc tử cung

Ví dụ không giới hạn về thử nghiệm lâm sàng ung thư nội mạc tử cung ở người bao gồm việc sử dụng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được mô tả sau đây.

Mục đích: Các mục đích nghiên cứu này để đánh giá hiệu quả của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid là một chất hoặc kết hợp trong việc điều trị ung thư nội mạc tử cung nghiêm trọng hoặc di căn, các dữ liệu thu thập dựa trên bất kỳ tác dụng phụ của hợp chất là một chất hoặc kết hợp có thể gây ra, và đánh giá các đặc tính dược động học của hợp chất là một chất hoặc kết hợp.

Can thiệp: Bệnh nhân được dùng lên đến 480mg 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid mỗi ngày là một chất hoặc kết hợp.

Kết quả đo: Kết quả đo ban đầu: đáp ứng khối u và/hoặc kiểm soát bệnh kết quả đo thứ hai: (a) các tác dụng phụ; (b) các đặc tính dược động học; (c) thời gian tiến triển và sự tồn tại tổng thể; và (d) các chất chỉ thị sinh học dự đoán đáp ứng lâm sàng.

Mô tả chi tiết: Bệnh nhân sẽ được uống 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid qua đường miệng một lần một ngày là một chất hoặc kết hợp. Trước mỗi chu kỳ dùng thuốc, kiểm tra vật lý, hoạt động của máu và đánh giá bất kỳ tác dụng phụ sẽ được thực hiện. Từ 8 đến 12 tuần một lần bệnh ung thư của bệnh nhân sẽ được đánh giá lại bằng cách chụp CT hoặc MRI để xác định liệu việc điều trị có hiệu quả hay không. Việc tham gia vào nghiên cứu này sẽ kéo dài cho đến khi sự tiến triển bệnh hoặc độc tố không thể nhận được.

Tính thích hợp: Các đối tượng giống cái 18 tuổi và già hơn.

Tiêu chuẩn bao gồm: Mô học hoặc tế bào học được xác nhận chuẩn đoán ung thư nội mạc tử cung nghiêm trọng hoặc di căn; ít nhất một tổn thương đích đo được như được xác định bằng RECIST mà đã không được điều trị trước bằng liệu pháp cục bộ; ung thư nội mạc

tử cung dương tính thụ thể hormon; Tình trạng hiệu suất ECOG 0-1; tuổi thọ dự tính > 12 tuần; chức năng gan và tủy xương thích hợp: AST < 2,5 x ULN; Bilirubin < 1,5 x ULN; ANC > 1,500/ul; đếm tiểu cầu > 100,000/ul; PT và PTT bình thường; ít nhất 2 tuần từ khi bức xạ trước và được phục hồi từ phẫu thuật trước hoặc độc tố liên quan đến điều trị.

Tiêu chuẩn bao gồm: Tiền sử của, hoặc có các di căn não; việc điều trị bằng thuốc nghiên cứu đồng thời; tiền sử của khối u ác tính khác trong khoảng 5 năm trước, không bao gồm chữa bệnhly-treated ung thư biểu bì tại chỗ cổ hoặc non-u melanin skin ung thư; sự nhiễm trùng không được kiểm soát; chảy máu hoạt tính, hoặc tiền sử của sự truyền máu cần thiết; bệnh tim hoạt tính; bệnh hiểm nghèo hoặc bệnh tâm thần.

Ví dụ 8: Bệnh lạc nội mạc tử cung Thử nghiệm lâm sàng

Ví dụ không giới hạn về bệnh lạc nội mạc tử cung thử nghiệm lâm sàng ở người bao gồm việc sử dụng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được mô tả sau đây.

Mục đích: Các mục đích nghiên cứu này để đánh giá hiệu quả của hợp chất 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid là một chất hoặc kết hợp trong việc điều trị bệnh nhân mắc triệu chứng/bệnh lạc nội mạc tử cung nghiên trọng, các dữ liệu thu thập dựa trên bất kỳ tác dụng phụ của hợp chất có thể gây ra bởi một chất hoặc trong sự kết kết hợp, và đánh giá các đặc tính dược động học của hợp chất là một chất hoặc kết hợp.

Can thiệp: Bệnh nhân được dùng lên đến 480mg 4-[7-(6-Xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid mỗi ngày là một chất hoặc kết hợp.

Kết quả đo: Kết quả đo nghiên cứu này là sự thuyên giảm các triệu chứng và/hoặc sự giảm đau, lượng máu kinh nguyệt mất, và sự co rút của mô nội mạc tử cung.

Mô tả chi tiết: Bệnh nhân sẽ được uống 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid qua đường miệng once hoặc hai lần một ngày là một chất hoặc kết hợp. Trước mỗi chu kỳ dùng thuốc, kiểm tra vật lý, hoạt động của máu và đánh giá bất kỳ tác dụng phụ sẽ được thực hiện.

Tính thích hợp: Các đối tượng giống cái 18 tuổi và già hơn.

Tiêu chuẩn bao gồm: Chuẩn đoán triệu chứng bệnh lạc nội mạc tử cung; trước hoặc gần tình trạng mãn kinh; tình trạng hiệu suất ECOG 0-1; chức năng gan và tủy xương thích hợp: AST < 2,5 x ULN; Bilirubin < 1,5 x ULN; ANC > 1,500/ul; đếm tiểu cầu > 100,000/ul; PT và PTT bình thường; ít nhất 2 tuần từ khi phẫu thuật trước hoặc độc tố liên qua đến điều trị.

Tiêu chuẩn bao gồm: Mang thai hoặc cho con bú; tiền sử của khối u ác tính khác trong khoảng 5 năm trước, không bao gồm ung thư biểu bì được điều trị bằng thuốc tại chỗ ung thư cổ tử cung hoặc ung thư da không có u melanin; việc điều trị bằng thuốc nghiên cứu đồng thời; sự nhiễm trùng không được kiểm soát; bệnh tim hoạt tính; bệnh hiểm nghèo hoặc bệnh tâm thần.

Ví dụ 9: Thử nghiệm lâm sàng u mềm cơ trơn tử cung

Ví dụ không giới hạn thử nghiệm lâm sàng u mềm cơ trơn tử cung ở người bao gồm việc sử dụng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid được mô tả sau đây.

Mục đích: Các mục đích nghiên cứu này để đánh giá hiệu quả của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid là một chất hoặc kết hợp trong việc điều trị bệnh nhân mắc triệu chứng u mềm cơ trơn tử cung, các dữ liệu thu thập dựa trên bất kỳ tác dụng phụ của hợp chất có thể gây ra bởi một chất hoặc trong sự kết kết hợp, và đánh giá các đặc tính dược động học của hợp chất là một chất hoặc kết hợp.

Can thiệp: Bệnh nhân được dùng 480mg 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid mỗi ngày là một chất hoặc kết hợp.

Kết quả đo: Kết quả đo nghiên cứu này là sự thuyên giảm các triệu chứng và/hoặc sự giảm đau và sự co rút của các u mềm cơ trơn.

Mô tả chi tiết: Bệnh nhân sẽ được uống 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid qua đường miệng một lần hoặc hai lần một ngày là một chất hoặc kết hợp. Trước mỗi chu kỳ dùng thuốc, kiểm tra vật lý, hoạt động của máu và đánh giá bất kỳ tác dụng phụ sẽ được thực hiện.

Tính thích hợp: Các đối tượng giống cái 18 tuổi và già hơn.

Tiêu chuẩn bao gồm: Chuẩn đoán triệu chứng u mềm cơ trơn tử cung; tình trạng trước hoặc gần mãn kinh; tình trạng hiệu suất ECOG 0-1; chức năng gan và tủy xương thích hợp: AST < 2,5 x ULN; Bilirubin < 1,5 x ULN; ANC > 1,500/ul; đếm tiểu cầu > 100,000/ul; PT và PTT bình thường; ít nhất 2 tuần từ khi phẫu thuật trước hoặc độc tố liên quan đến điều trị.

Tiêu chuẩn bao gồm: Mang thai hoặc cho con bú; tiền sử của khối u ác tính khác trong khoảng 5 năm trước, không bao gồm ung thư biểu bì được điều trị bằng thuốc tại chỗ ung thư cổ tử cung hoặc ung thư da không có u melanin; việc điều trị bằng thuốc nghiên cứu đồng thời; sự nhiễm trùng không được kiểm soát; bệnh tim hoạt tính; bệnh hiểm nghèo hoặc bệnh tâm thần.

Ví dụ 10: Mô hình LNCaP/AR dùng cho các nghiên cứu ghép ngoại lai ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn trong liệu pháp kết hợp

Chuột nhất giao phối xa không có lông SCID giống đực từ sáu đến bảy tuần tuổi (SHO, Charles Rivers Laboratories) trải qua thủ thuật cắt bỏ tinh hoàn hai bên dưới thuốc gây mê đường hô hấp. Các tế bào LNCaP/AR được sinh trưởng trong RPMI ở 5% CO₂, 37°C. Các tế bào được lắng xuống và được tạo huyền phù lại trong 50% RPMI không có huyết thanh và 50% Matrigel với 1×10^7 tế bào/ml. Các tế bào LNCaP/AR được tiêm dưới da (100 µl/ 1 động vật) vào hông bên phải 3-5 ngày trước khi cắt bỏ. Thể tích khối u (chiều dài x chiều rộng²/2) được kiểm tra hàng tuần. Khi các khối u đạt được thể tích trung bình của các động vật ~200 mm³ được ngẫu nhiên hóa vào nhóm điều trị. Trong khi thể tích khối u trước điều trị được kiểm tra hai tuần một lần. Khi kết thúc nghiên cứu, các khối u được thu gom và được bảo quản để phân tích thêm. Tất cả các hợp chất được dùng hàng ngày bằng cách uống qua đường miệng. Các phân tích thông kê được thực hiện bằng cách sử dụng Graphpad Prism.

Bằng cách ví dụ, theo một phương án, 4-[7-(6-cyano-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamide (ARN-509) được dùng kết hợp với BKM120 (chất ức chế PI3K cũng đã biết như 5-(2,6-dimorpholinopyrimidin-4-yl)-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine) trong mô hình LNCaP/AR của CRPC này.

Bảng 4. Kết hợp với hắt ức chế PI3K

Hợp chất 1	Hợp chất 2	Lượng thoái hóa > 50%
4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid 3 mg/kg/ngày	-	2/10
BKM120 20 mg/kg	-	1/10
BKM120 40 mg/kg	-	0/9
4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid 3 mg/kg/ngày	BKM120 20 mg/kg	0/9
4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid 3 mg/kg/ngày	BKM120 40 mg/kg	5/10

Theo phương án khác, 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (ARN-509) được dùng kết hợp với Everolimus trong mô hình LNCaP/AR của CRPC này.

Bảng 5. Kết hợp với hắt ức chế TORC

Hợp chất 1	Hợp chất 2	Lượng thoái hóa > 50%
4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid 3 mg/kg/ngày	-	1/10
Everolimus 5 mg/kg /ngày	-	0/8
Everolimus 10 mg/kg /ngày	-	2/10
4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid	Everolimus 5 mg/kg /ngày	4/9

Hợp chất 1	Hợp chất 2	Lượng thoái hóa > 50%
3 mg/kg/ngày		
4-[7-(6-cyano-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamide 3 mg/kg/ngày	Everolimus 10 mg/kg /ngày	6/10

Ví dụ 11: Mô hình PTEN KO của ung thư tuyến tiền liệt

Chuột nhắt Ptenlox/lox; PB-Cre (từ 6 đến 8 tháng tuổi) được tạo ảnh bằng lõi tạo ảnh MRI động vật nhỏ trước khi và khi kết thúc điều trị. Toàn bộ chuột nhắt được cắt bỏ. Phẫu thuật cắt bỏ được thực hiện dưới sự gây mê bằng isofluran. Chuột nhắt được theo dõi hậu phẫu để phục hồi.

Chuột nhắt được dùng tá được kiểm soát hoặc vật dụng thử nghiệm bằng uống qua đường miệng hàng ngày theo lịch trình là từ thứ hai đến thứ sáu trong tổng số 35 ngày. Thử nghiệm các khối u MRI được báo cáo đối với mỗi chuột nhắt tại thời điểm ban đầu (T0) lúc bắt đầu nghiên cứu và thời điểm 35 ngày (T35) lúc hoàn thành nghiên cứu. Sự biến đổi về thể tích các khối u nằm trong khoảng từ T0 đến T35 được tính đối với từng con chuột nhắt riêng biệt và được báo cáo theo biểu đồ hình thác nước. Vào cuối nghiên cứu, chuột nhắt được gây chết do ngạt khí CO₂, và mô được thu gom dùng để nghiên cứu mô, phân tích mRNA, phân tích protein và các phân tích khác.

Ví dụ 12: Thử nghiệm lâm sàng dùng để kết hợp chất kháng androgen với chất ức chế PI3K, chất ức chế TORC, hoặc chất ức chế PI3K/TORC kép

Ví dụ không giới hạn thử nghiệm lâm sàng ung thư tuyến tiền liệt ở người bao gồm sự kết hợp của 4-[7-(6-cyano-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid và chất ức chế PI3K, chất ức chế TORC, hoặc chất ức chế PI3K/TORC kép được mô tả sau đây.

Mục đích: Các mục đích nghiên cứu này đánh giá sự toàn và tính hiệu quả của sự kết hợp của 4-[7-(6-cyano-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid và chất ức chế PI3K, chất ức chế TORC, hoặc chất ức chế PI3K/TORC kép ở người mắc ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn được điều trị trước bằng abirateron axetat, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao), các dữ liệu thu thập dựa trên bất kỳ tác dụng phụ liệu pháp kết hợp có thể gây ra, và đánh giá các đặc tính dược động học của các hợp chất trong bối cảnh của liệu pháp kết hợp.

Can thiệp: Bệnh nhân được dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflormetylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid với liều là 240mg mỗi ngày. Tuy nhiên, việc điều chỉnh liều 4-[7-(6-xyano-5-triflormetylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid (nằm trong khoảng từ 120mg đến 480mg mỗi ngày) sẽ được xem xét trong quá trình thử nghiệm nếu thấy cần thiết. Chất ức chế TORC everolimus sẽ được dùng với liều là 5mg mỗi ngày. Tuy nhiên, việc điều chỉnh liều everolimus (nằm trong khoảng từ 5mg đến 20mg mỗi ngày) sẽ được xem xét trong quá trình thử nghiệm nếu thấy cần thiết.

Kết quả đo: Phản ứng toàn phần và phản ứng PSA tuần thứ 12 (giảm PSA $\geq$ 50% so với lượng chuẩn); thời gian tiến triển PSA; sự tồn tại tổng thể (OS); PFS (sự tồn tại không tiến triển bằng chất chỉ thị CT/MRI/phóng xạ); chất lượng cuộc sống (QOL); các tác dụng phụ; các dược động học (PK); đáp ứng khối u và/hoặc kiểm soát bệnh; tỷ lệ bệnh nhân mà có đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn hoặc bệnh ổn định tại các thời điểm được xác định; các chất chỉ thị sinh học dự đoán đáp ứng lâm sàng.

Tính thích hợp: Các đối tượng giống cái 18 tuổi và già hơn.

Tiêu chuẩn bao gồm: ung thư biểu mô tuyến được xác nhận về mặt mô học hoặc tế bào học của tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn được điều trị trước bằng abirateron axetat, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao); ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn được chứng minh trong khi điều trị ức chế androgen liên tục (ADT)/sau thủ thuật cắt bỏ tinh hoàn, được xác định là 3 mức tăng liên tiếp của PSA, 2 lần 1 tuần, dẫn đến tăng hai lần 50% so với điểm thấp nhất, có PSA cuối cùng > 2 ng/mL; các mức cắt bỏ duy trì của testosterone (< 50 ng/dL [1,72 nmol/L]) trong khoảng 4 tuần ngẫu nhiên và suốt quá trình nghiên cứu; hiện nay các bệnh nhân tiếp nhận việc điều trị phòng ngừa mất xương bằng các chất bảo vệ xương (ví dụ, bisphosphonat, denosumab [Prolia®]) phải uống các liều ổn định trong khoảng ít nhất 4 tuần trước khi ngẫu nhiên hóa; bệnh nhân mà được tiếp nhận chất kháng androgen thế hệ thứ nhất (ví dụ, bicalutamit, flutamit, nilutamit) theo phân liệu pháp ức chế androgen được kết hợp

ban đầu hoặc theo liệu pháp hormon dòng thứ hai phải biểu hiện sự tiến triển bệnh liên tục (PSA) ngừng kháng androgen trong khoảng ít nhất 4 tuần trước khi ngẫu nhiên hóa; ít nhất 4 tuần phải được trải qua việc sử dụng các chất ức chế 5- α reductaza (ví dụ, dutasterit, finasterit, aminoglutethamit), các estrogen, và liệu pháp kháng ung thư khác bất kỳ trước khi ngẫu nhiên hóa, bao gồm hóa trị liệu được đưa ra để điều chỉnh tá được/tá được mới (ví dụ, thử nghiệm lâm sàng); ít nhất 4 tuần phải được trải qua liệu pháp phẫu thuật hoặc xạ trị chính trước khi ngẫu nhiên hóa.

Tiêu chuẩn bao gồm: Tiền sử co giật, di căn CNS.

Ví dụ 13: Thử nghiệm lâm sàng đối với sự kết hợp kháng androgen bằng chất ức chế CYP17

Ví dụ không giới hạn thử nghiệm lâm sàng ung thư tuyến tiền liệt ở người bao gồm sự kết hợp của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và chất ức chế CYP17 được mô tả sau đây.

Mục đích: Các mục đích nghiên cứu này đánh giá sự toàn và tính hiệu quả của sự kết hợp của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và chất ức chế CYP17 ở người mắc ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao), các dữ liệu thu thập dựa trên bất kỳ tác dụng phụ liệu pháp kết hợp có thể gây ra, và đánh giá các đặc tính dược động học của các hợp chất trong bối cảnh của liệu pháp kết hợp.

Can thiệp: Bệnh nhân được dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid với liều là 240mg mỗi ngày. Tuy nhiên, việc điều chỉnh liều 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (nằm trong khoảng từ 120mg đến 480mg mỗi ngày) sẽ được xem xét trong quá trình thử nghiệm nếu thấy cần thiết. Chất ức chế CYP17 abirateron axetat sẽ được dùng với liều là 1000mg mỗi ngày một lần. Tuy nhiên, việc điều chỉnh liều abirateron axetat (nằm trong khoảng từ 500mg đến 1000mg mỗi ngày)

sẽ được xem xét trong quá trình thử nghiệm nếu thấy cần thiết. Bệnh nhân that được dùng abirateron axetat cũng sẽ được dùng prednison (5 mg) 2 lần mỗi ngày.

Kết quả đo: Phản ứng toàn phần và phản ứng PSA tuần thứ 12 (giảm PSA $\geq 50\%$ so với lượng chuẩn); Thời gian tiến triển PSA; sự tồn tại tổng thể (OS); PFS (sự tồn tại không tiến triển bằng chất chỉ thị CT/MRI/phóng xạ); chất lượng cuộc sống (QOL); các tác dụng phụ; các dược động học (PK); đáp ứng khối u và/hoặc kiểm soát bệnh; tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn hoặc bệnh ổn định tại các thời điểm được xác định; các chất chỉ thị sinh học dự đoán đáp ứng lâm sàng.

Tính thích hợp: Các đối tượng giống cái 18 tuổi và già hơn.

Tiêu chuẩn bao gồm: ung thư biểu mô tuyến được xác nhận về mặt mô học hoặc tế bào học của tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao); ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn được chứng minh trong khi điều trị ức chế androgen liên tục (ADT)/sau thủ thuật cắt bỏ tinh hoàn, được xác định là 3 mức tăng liên tiếp của PSA, 2 lần 1 tuần, dẫn đến tăng hai lần 50% so với điểm thấp nhất, with PSA cuối cùng > 2 ng/mL; các mức cắt bỏ duy trì của testosterone (< 50 ng/dL [$1,72$ nmol/L]) trong khoảng 4 tuần ngẫu nhiên hóa và suốt quá trình nghiên cứu; hiện nay các bệnh nhân tiếp nhận việc điều trị phòng ngừa mất xương bằng các chất bảo vệ xương (ví dụ, bisphosphonat, denosumab [Prolia®]) phải uống các liều ổn định trong khoảng ít nhất 4 tuần trước khi ngẫu nhiên hóa; bệnh nhân mà được tiếp nhận chất kháng androgen thế hệ thứ nhất (ví dụ, bicalutamid, flutamid, nilutamit) theo phần liệu pháp ức chế androgen được kết hợp ban đầu hoặc theo liệu pháp hormon dòng thứ hai phải biểu hiện sự tiến triển bệnh liên tục (PSA) ngừng kháng androgen trong khoảng ít nhất 4 tuần trước khi ngẫu nhiên hóa; ít nhất 4 tuần phải được trải qua việc sử dụng các chất ức chế 5- α reductaza (ví dụ, dutasterit, finasterit, aminoglutethamid), các estrogen, và liệu pháp kháng ung thư khác bất kỳ trước khi ngẫu nhiên hóa, bao gồm hóa trị liệu được đưa ra để điều chỉnh tá dược/tá dược mới (ví dụ, thử nghiệm lâm sàng); ít nhất 4 tuần phải được trải qua liệu pháp phẫu thuật hoặc xạ trị chính trước khi ngẫu nhiên hóa.

Tiêu chuẩn bao gồm: Hóa trị liệu trước, CYP17 trước hoặc liệu pháp kháng androgen sản sinh thứ hai, di căn CNS, tiền sử co giật trước.

Ví dụ 14: Thử nghiệm lâm sàng đối với sự kết hợp kháng androgen bằng chất chủ vận/chất đối kháng GnRH/LHRH

Ví dụ không giới hạn thử nghiệm lâm sàng ung thư tuyến tiền liệt ở người bao gồm sự kết hợp của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và chất chủ vận/chất đối kháng GnRH/LHRH được mô tả sau đây.

Mục đích: Các mục đích nghiên cứu này để đánh giá hiệu quả của sự kết hợp của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và chất chủ vận/chất đối kháng GnRH/LHRH ở người mắc ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao), các dữ liệu thu thập dựa trên bất kỳ tác dụng phụ liệu pháp kết hợp có thể gây ra, và đánh giá các đặc tính dược động học của các hợp chất trong bối cảnh của liệu pháp kết hợp.

Can thiệp: Bệnh nhân được dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid với liều là 240mg mỗi ngày. Tuy nhiên, việc điều chỉnh liều 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (nằm trong khoảng từ 120mg đến 480mg mỗi ngày) sẽ được xem xét trong quá trình thử nghiệm nếu thấy cần thiết. Các bệnh nhân cũng sẽ được dùng chất chủ vận/chất đối kháng GnRH/LHRH ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid. Theo một số phương án, chất chủ vận/chất đối kháng GnRH/LHRH là Lupron mà được dùng để tiêm lưu trữ với liều khoảng 7,5mg 4 tuần một lần, hoặc 22,5mg 3 tháng một lần, hoặc khoảng 30mg 4 tháng một lần, hoặc khoảng 45mg 6 tháng một lần. Theo các phương án khác, chất chủ vận/chất đối kháng GnRH/LHRH là zoladex (Goserelin) mà được dùng để cấy dưới da với liều khoảng 3,6mg 4 tuần một lần hoặc khoảng 10,8mg

12 tuần một lần. Theo một số phương án khác, chất chủ vận/chất đối kháng GnRH/LHRH là Degarelix mà được dùng để tiêm dưới da với liều khoảng 240mg sau đó là khoảng 80mg được dùng mỗi 4 tuần.

Kết quả đo: Phản ứng toàn phần và phản ứng PSA tuần thứ 12 (giảm PSA $\geq$ 50% so với lượng chuẩn); Thời gian tiến triển PSA; sự tồn tại tổng thể (OS); PFS (sự tồn tại không tiến triển bằng chất chỉ thị CT/MRI/phóng xạ); chất lượng cuộc sống (QOL); các tác dụng phụ; các dược động học (PK); đáp ứng khối u và/hoặc kiểm soát bệnh; tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn hoặc bệnh ổn định tại các thời điểm được xác định; các chất chỉ thị sinh học dự đoán đáp ứng lâm sàng.

Tính thích hợp: Các đối tượng giống cái 18 tuổi và già hơn.

Tiêu chuẩn bao gồm: ung thư biểu mô tuyến được xác nhận về mặt mô học hoặc tế bào học của tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao); hiện nay các bệnh nhân tiếp nhận việc điều trị phòng ngừa mất xương bằng các chất bảo vệ xương (ví dụ, bisphosphonat, denosumab [Prolia®]) phải uống các liều ổn định trong khoảng ít nhất 4 tuần trước khi ngẫu nhiên hóa; các bệnh nhân mà được tiếp nhận liệu pháp chống ung thư trước trước khi ngẫu nhiên hóa, bao gồm hóa trị liệu được đưa ra để điều chỉnh tá dược/tá dược mới (ví dụ, thử nghiệm lâm sàng) phải được phục hồi từ các độc tố cấp tính của việc điều trị; ít nhất 4 tuần phải được trải qua liệu pháp phẫu thuật hoặc xạ trị chính trước khi ngẫu nhiên hóa.

Tiêu chuẩn bao gồm: CYP17 trước hoặc liệu pháp kháng androgen sản sinh thứ hai, di căn CNS, tiền sử co giật trước.

Ví dụ 15: Thử nghiệm lâm sàng đối với sự kết hợp kháng androgen with chất bảo vệ xương

Ví dụ không giới hạn thử nghiệm lâm sàng ung thư tuyến tiền liệt ở người bao gồm sự kết hợp của 4-[7-(6-cyano-5-trifluoromethylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid và chất bảo vệ xương được mô tả sau đây.

Mục đích: Các mục đích nghiên cứu này đánh giá sự toàn và tính hiệu quả của sự kết hợp của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và chất bảo vệ xương ở người mắc ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao), các dữ liệu thu thập dựa trên bất kỳ tác dụng phụ liệu pháp kết hợp có thể gây ra, và đánh giá các đặc tính dược động học của các hợp chất trong bối cảnh của liệu pháp kết hợp.

Can thiệp: Bệnh nhân được dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid với liều là 240mg mỗi ngày. Tuy nhiên, việc điều chỉnh liều 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (nằm trong khoảng từ 120mg đến 480mg mỗi ngày) sẽ được xem xét trong quá trình thử nghiệm nếu thấy cần thiết. Các bệnh nhân cũng sẽ được dùng chất bảo vệ xương ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid. Theo một số phương án, chất bảo vệ xương là Denosumab which được dùng bằng cách tiêm dưới da với liều nằm trong khoảng từ 60 đến 120mg 4 tuần một lần to 6 tháng một lần. Theo các phương án khác, chất bảo vệ xương là axit zoledronic which được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều khoảng 4mg 4 tuần một lần đến 12 tuần một lần.

Kết quả đo: Phản ứng toàn phần và phản ứng PSA tuần thứ 12 (giảm PSA $\geq$ 50% so với lượng chuẩn); Thời gian tiến triển PSA; sự tồn tại tổng thể (OS); PFS (sự tồn tại không tiến triển bằng chất chỉ thị CT/MRI/phóng xạ); chất lượng cuộc sống (QOL); side-effects; các dược động học (PK); đáp ứng khối u và/hoặc kiểm soát bệnh; tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn hoặc bệnh ổn định tại các thời điểm được xác định; các chất chỉ thị sinh học dự đoán đáp ứng lâm sàng.

Tính thích hợp: Các đối tượng giống cái 18 tuổi và già hơn.

Tiêu chuẩn bao gồm: ung thư biểu mô tuyến được xác nhận về mặt mô học hoặc tế bào học của tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh

hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao); ung thư tuyến tiền liệt chống cắt bỏ di căn được chứng minh trong khi điều trị ức chế androgen liên tục (ADT)/sau thủ thuật cắt bỏ tinh hoàn, được xác định là 3 mức tăng liên tiếp của PSA, 2 lần 1 tuần, dẫn đến tăng hai lần 50% so với điểm thấp nhất, with PSA cuối cùng > 2 ng/mL; các mức cắt bỏ duy trì của testosterone (< 50 ng/dL [1,72 nmol/L]) trong khoảng 4 tuần ngẫu nhiên hóa và suốt quá trình nghiên cứu; bệnh nhân mà được tiếp nhận chất kháng androgen thế hệ thứ nhất (ví dụ, bicalutamit, flutamit, nilutamit) theo phân liệu pháp ức chế androgen được kết hợp ban đầu hoặc theo liệu pháp hormon dòng thứ hai phải biểu hiện sự tiến triển bệnh liên tục (PSA) ngừng kháng androgen trong khoảng ít nhất 4 tuần trước khi ngẫu nhiên hóa; ít nhất 4 tuần phải được trải qua việc sử dụng các chất ức chế 5- α reductaza (ví dụ, dutasterit, finasterit, aminoglutethamit), các estrogen, và liệu pháp kháng ung thư khác bất kỳ trước khi ngẫu nhiên hóa, bao gồm hóa trị liệu được đưa ra để điều chỉnh tá dược/tá dược mới (ví dụ, thử nghiệm lâm sàng); ít nhất 4 tuần phải được trải qua liệu pháp phẫu thuật hoặc xạ trị chính trước khi ngẫu nhiên hóa.

Tiêu chuẩn bao gồm: Liệu pháp kháng androgen sản sinh thứ hai trước, di căn CNS, tiền sử co giật trước.

Ví dụ 16: Thử nghiệm lâm sàng đối với sự kết hợp kháng androgen bằng xạ trị

Ví dụ không giới hạn thử nghiệm lâm sàng ung thư tuyến tiền liệt ở người bao gồm sự kết hợp của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamit và xạ trị được mô tả sau đây.

Mục đích: Các mục đích nghiên cứu này đánh giá sự toàn và tính hiệu quả của sự kết hợp của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamit và xạ trị ở người mắc ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao), các dữ liệu thu thập dựa trên bất kỳ tác dụng phụ liệu pháp kết hợp có thể gây ra, và đánh giá các đặc tính dược động học của các hợp chất trong bối cảnh của liệu pháp kết hợp.

Can thiệp: Bệnh nhân được dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid với liều là 240mg mỗi ngày. Tuy nhiên, việc điều chỉnh liều 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (nằm trong khoảng từ 120mg đến 480mg mỗi ngày) sẽ được xem xét trong quá trình thử nghiệm nếu thấy cần thiết. Các bệnh nhân cũng sẽ được dùng chất điều trị thứ hai ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid. Theo một số phương án, chất điều trị thứ hai là Alpharadin mà được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 25 đến 50 kBq/kg 4 tuần một lần. Theo các phương án khác, chất điều trị thứ hai là ^{177}Lu -J591 mà được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 30mCi/m² đến 70 mCi/m².

Kết quả đo: Phản ứng toàn phần và phản ứng PSA tuần thứ 12 (giảm PSA $\geq$ 50% so với lượng chuẩn); thời gian tiến triển PSA; sự tồn tại tổng thể (OS); PFS (sự tồn tại không tiến triển bằng chất chỉ thị CT/MRI/phóng xạ); chất lượng cuộc sống (QOL); các tác dụng phụ; các dược động học (PK); đáp ứng khối u và/hoặc kiểm soát bệnh; tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn hoặc bệnh ổn định tại các thời điểm được xác định; các chất chỉ thị sinh học dự đoán đáp ứng lâm sàng.

Tính thích hợp: Các đối tượng giống cái 18 tuổi và già hơn.

Tiêu chuẩn bao gồm: ung thư biểu mô tuyến được xác nhận về mặt mô học hoặc tế bào học của tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao); ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn được chứng minh trong khi điều trị ức chế androgen liên tục (ADT)/sau thủ thuật cắt bỏ tinh hoàn, được xác định là 3 mức tăng liên tiếp của PSA, 2 lần 1 tuần, dẫn đến tăng hai lần 50% so với điểm thấp nhất, có PSA cuối cùng > 2 ng/mL; các mức cắt bỏ duy trì của testosterone (< 50 ng/dL [1,72 nmol/L]) trong khoảng 4 tuần ngẫu nhiên hóa và suốt quá trình nghiên cứu; hiện nay các bệnh nhân tiếp nhận việc điều trị phòng ngừa mất xương bằng các chất bảo vệ xương (ví dụ, bisphosphonat, denosumab [Prolia[®]]) phải uống các liều ổn định trong khoảng ít nhất 4

tuần trước khi ngẫu nhiên hóa; bệnh nhân mà được tiếp nhận chất kháng androgen thế hệ thứ nhất (ví dụ, bicalutamit, flutamit, nilutamit) theo phân liệu pháp ức chế androgen được kết hợp ban đầu hoặc theo liệu pháp hormon dòng thứ hai phải biểu hiện sự tiến triển bệnh liên tục (PSA) ngừng kháng androgen trong khoảng ít nhất 4 tuần trước khi ngẫu nhiên hóa; ít nhất 4 tuần phải được trải qua việc sử dụng các chất ức chế 5- α reductaza (ví dụ, dutasterit, finasterit, aminoglutethamit), các estrogen, và liệu pháp kháng ung thư khác bất kỳ trước khi ngẫu nhiên hóa, bao gồm hóa trị liệu được đưa ra để điều chỉnh tá dược/tá dược mới (ví dụ, thử nghiệm lâm sàng); ít nhất 4 tuần phải được trải qua liệu pháp phẫu thuật hoặc xạ trị chính trước khi ngẫu nhiên hóa.

Tiêu chuẩn bao gồm: Liệu pháp kháng androgen sản sinh thứ hai trước, di căn CNS, tiền sử co giật trước.

Ví dụ 17: Thử nghiệm lâm sàng đối với sự kết hợp kháng androgen bằng chất ức chế kinaza

Ví dụ không giới hạn thử nghiệm lâm sàng ung thư tuyến tiền liệt ở người bao gồm sự kết hợp của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamit và chất ức chế kinaza là described below.

Mục đích: Các mục đích nghiên cứu này đánh giá sự toàn và tính hiệu quả của sự kết hợp của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamit và chất ức chế kinaza ở người mắc ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn được điều trị trước bằng abirateron axetat, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao), các dữ liệu thu thập dựa trên bất kỳ tác dụng phụ liệu pháp kết hợp có thể gây ra, và đánh giá các đặc tính dược động học của các hợp chất trong bối cảnh của liệu pháp kết hợp.

Can thiệp: Bệnh nhân được dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamit với liều là 240mg mỗi ngày. Tuy nhiên, việc điều chỉnh liều 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamit (nằm trong khoảng từ 120mg đến

480mg mỗi ngày) sẽ được xem xét trong quá trình thử nghiệm nếu thấy cần thiết. Bệnh nhân cũng sẽ được dùng chất ức chế kinaza ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid. Theo một số phương án, chất ức chế kinaza là cabozantinib which được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 40 đến 100mg mỗi ngày. Theo các phương án khác, chất ức chế kinaza là erlotinib mà được dùng qua đường miệng với liều nằm trong khoảng từ 100mg đến 150 mg. Theo một số phương án khác, chất ức chế kinaza là gefitinib which được dùng qua đường miệng với liều khoảng 250mg mỗi ngày. Theo một số phương án khác nữa, chất ức chế kinaza là trametinib mà được dùng qua đường miệng với liều khoảng từ 1mg đến 2 mg.

Kết quả đo: Phản ứng toàn phần và phản ứng PSA tuần thứ 12 (giảm PSA $\geq$ 50% so với lượng chuẩn); thời gian tiến triển PSA; sự tồn tại tổng thể (OS); PFS (sự tồn tại không tiến triển bằng chất chỉ thị CT/MRI/phóng xạ); chất lượng cuộc sống (QOL); các tác dụng phụ; các dược động học (PK); đáp ứng khối u và/hoặc kiểm soát bệnh; tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn hoặc bệnh ổn định tại các thời điểm được xác định; các chất chỉ thị sinh học dự đoán đáp ứng lâm sàng.

Tính thích hợp: Các đối tượng giống cái 18 tuổi và già hơn.

Tiêu chuẩn bao gồm: ung thư biểu mô tuyến được xác nhận về mặt mô học hoặc tế bào học của tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn được điều trị trước bằng abirateron axetat, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao); ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn được chứng minh trong khi điều trị ức chế androgen liên tục (ADT)/sau thủ thuật cắt bỏ tinh hoàn, được xác định là 3 mức tăng liên tiếp của PSA, 2 lần 1 tuần, dẫn đến tăng hai lần 50% so với điểm thấp nhất, có PSA cuối cùng > 2 ng/mL; các mức cắt bỏ duy trì của testosterone (< 50 ng/dL [$1,72$ nmol/L]) trong khoảng 4 tuần ngẫu nhiên hóa và suốt quá trình nghiên cứu; hiện nay các bệnh nhân tiếp nhận việc điều trị phòng ngừa mất xương bằng các chất bảo vệ xương (ví dụ, bisphosphonat, denosumab [Prolia®]) phải uống các liều ổn định trong khoảng ít nhất 4 tuần trước khi ngẫu nhiên hóa; bệnh nhân mà được tiếp nhận chất kháng androgen thể hệ

thứ nhất (ví dụ, bicalutamit, flutamit, nilutamit) theo phần liệu pháp ức chế androgen được kết hợp ban đầu hoặc theo liệu pháp hormon dòng thứ hai phải biểu hiện sự tiến triển bệnh liên tục (PSA) ngừng kháng androgen trong khoảng ít nhất 4 tuần trước khi ngẫu nhiên hóa; ít nhất 4 tuần phải được trải qua việc sử dụng các chất ức chế 5- α reductaza (ví dụ, dutasterit, finasterit, aminoglutethamit), các estrogen, và liệu pháp kháng ung thư khác bất kỳ trước khi ngẫu nhiên hóa, bao gồm hóa trị liệu được đưa ra để điều chỉnh tá dược/tá dược mới (ví dụ, thử nghiệm lâm sàng); ít nhất 4 tuần phải được trải qua liệu pháp phẫu thuật hoặc xạ trị chính trước khi ngẫu nhiên hóa.

Tiêu chuẩn bao gồm: Liệu pháp kháng androgen sản sinh thứ hai trước, di căn CNS, tiền sử co giật trước.

Ví dụ 18: Thử nghiệm lâm sàng đối với sự kết hợp kháng androgen bằng miễn dịch trị liệu

Ví dụ không giới hạn thử nghiệm lâm sàng ung thư tuyến tiền liệt ở người bao gồm sự kết hợp của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamit và miễn dịch trị liệu được mô tả sau đây.

Mục đích: Các mục đích nghiên cứu này đánh giá sự toàn và tính hiệu quả của sự kết hợp của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamit và Provenge, Prostavac, Ipilimumab, hoặc chất ức chế PD-1 ở người mắc ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao), các dữ liệu thu thập dựa trên bất kỳ tác dụng phụ liệu pháp kết hợp có thể gây ra, và đánh giá các đặc tính dược động học của các hợp chất trong bối cảnh của liệu pháp kết hợp.

Can thiệp: Bệnh nhân được dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamit với liều là 240mg mỗi ngày. Tuy nhiên, việc điều chỉnh liều 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamit (nằm trong khoảng từ 120mg đến 480mg mỗi ngày) sẽ được xem xét trong quá trình thử nghiệm nếu thấy cần thiết. Các bệnh

nhân cũng sẽ được dùng chất điều trị thứ hai ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid. Theo một số phương án, chất điều trị bổ sung là Ipilimumab mà được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 1,5 mg/Kg đến 3,0 mg/kg IV 3 tuần 1 lần trong khoảng tổng số 4 liều. Theo các phương án khác, chất điều trị bổ sung là chất ức chế PD-1 BMS-936558 mà được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 1,0 mg/kg đến 10 mg/kg vào ngày thứ 1, 15 và 29 của chu kỳ tuần thứ 6. Theo một số phương án khác, chất điều trị bổ sung là Provenge® (sipuleucel-T) mà được dùng là 3 liều, được uống trong khoảng 2 tuần. Theo một số phương án khác nữa, chất điều trị bổ sung là Prostavac mà được dùng bằng cách tiêm dưới da vào ngày thứ 1, 14, 28, 56, 84, 112, và 140. Miễn dịch khởi đầu bằng rV-PSA-TRICOM (2×10^8 pfu) với các chế độ sau đó bằng cách sử dụng rF-PSA-TRICOM (1×10^9 pfu) có hoặc không có GM-CSF với 100 ug dưới da vào ngày tiêm chủng.

Kết quả đo: Phản ứng toàn phần và phản ứng PSA tuần thứ 12 (giảm PSA $\geq 50\%$ so với lượng chuẩn); Thời gian tiến triển PSA; sự tồn tại tổng thể (OS); PFS (sự tồn tại không tiến triển bằng chất chỉ thị CT/MRI/phóng xạ); chất lượng cuộc sống (QOL); các tác dụng phụ; các dược động học (PK); đáp ứng khối u và/hoặc kiểm soát bệnh; tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn hoặc bệnh ổn định tại các thời điểm được xác định; các chất chỉ thị sinh học dự đoán đáp ứng lâm sàng.

Tính thích hợp: Các đối tượng giống cái 18 tuổi và già hơn.

Tiêu chuẩn bao gồm: ung thư biểu mô tuyến được xác nhận về mặt mô học hoặc tế bào học của tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao); ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn được chứng minh trong khi điều trị ức chế androgen liên tục (ADT)/sau thủ thuật cắt bỏ tinh hoàn, được xác định là 3 mức tăng liên tiếp của PSA, 2 lần 1 tuần, dẫn đến tăng hai lần 50% so với điểm thấp nhất, with PSA cuối cùng > 2 ng/mL; các mức cắt bỏ duy trì của testosterone (< 50 ng/dL [$1,72$ nmol/L]) trong khoảng 4 tuần ngẫu nhiên hóa và suốt quá trình nghiên cứu; hiện nay

các bệnh nhân tiếp nhận việc điều trị phòng ngừa mất xương bằng các chất bảo vệ xương (ví dụ, bisphosphonat, denosumab [Prolia[®]]) phải uống các liều ổn định trong khoảng ít nhất 4 tuần trước khi ngẫu nhiên hóa; bệnh nhân mà được tiếp nhận chất kháng androgen thế hệ thứ nhất (ví dụ, bicalutamid, flutamid, nilutamit) theo phác đồ pháp ức chế androgen được kết hợp ban đầu hoặc theo liệu pháp hormone dòng thứ hai phải biểu hiện sự tiến triển bệnh liên tục (PSA) ngừng kháng androgen trong khoảng ít nhất 4 tuần trước khi ngẫu nhiên hóa; ít nhất 4 tuần phải được trải qua việc sử dụng các chất ức chế 5- α reductaza (ví dụ, dutasterit, finasterit, aminoglutethamid), các estrogen, và liệu pháp kháng ung thư khác bất kỳ trước khi ngẫu nhiên hóa, bao gồm hóa trị liệu được đưa ra để điều chỉnh tá dược/tá dược mới (ví dụ, thử nghiệm lâm sàng); ít nhất 4 tuần phải được trải qua liệu pháp phẫu thuật hoặc xạ trị chính trước khi ngẫu nhiên hóa.

Tiêu chuẩn bao gồm: Liệu pháp kháng androgen sản sinh thứ hai trước, di căn CNS, tiền sử co giật trước.

Ví dụ 19: Thử nghiệm lâm sàng đối với sự kết hợp kháng androgen với hóa trị liệu

Ví dụ không giới hạn thử nghiệm lâm sàng ung thư tuyến tiền liệt ở người bao gồm sự kết hợp của 4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và hóa trị liệu được mô tả sau đây.

Mục đích: Các mục đích nghiên cứu này đánh giá sự toàn và tính hiệu quả của sự kết hợp của 4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và chất ức chế taxan hoặc tubulin ở giống cái mắc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao, các dữ liệu thu thập dựa trên bất kỳ tác dụng phụ liệu pháp kết hợp có thể gây ra, và đánh giá các đặc tính dược động học của các hợp chất trong bối cảnh của liệu pháp kết hợp.

Can thiệp: Bệnh nhân được dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid với liều là 240mg mỗi ngày. Tuy nhiên, việc điều chỉnh liều 4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (nằm trong khoảng từ 120mg đến 480mg mỗi ngày) sẽ được xem xét trong quá trình thử nghiệm nếu thấy cần thiết. Bệnh nhân sẽ được dùng chất điều trị thứ hai ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometilpyridin-3-yl)-8-oxo-6-

thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-fluoro-N-methylbenzamid. Theo một số phương án, chất điều trị thứ hai là docetaxel mà được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 35 đến 75mg/m² 3 tuần 1 lần. Theo các phương án khác, chất điều trị thứ hai là cabazitaxel mà được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều khoảng 13 đến 25mg/m² 3 tuần 1 lần.

Kết quả đo: Phản ứng toàn phần và phản ứng PSA tuần thứ 12 (giảm PSA $\geq$ 50% so với lượng chuẩn); Thời gian tiến triển PSA; sự tồn tại tổng thể (OS); PFS (sự tồn tại không tiến triển bằng chất chỉ thị CT/MRI/phóng xạ); chất lượng cuộc sống (QOL); các tác dụng phụ; các dược động học (PK); đáp ứng khối u và/hoặc kiểm soát bệnh; tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn hoặc bệnh ổn định tại các thời điểm được xác định; các chất chỉ thị sinh học dự đoán đáp ứng lâm sàng.

Tính thích hợp: Các đối tượng giống cái 18 tuổi và già hơn.

Tiêu chuẩn bao gồm: ung thư biểu mô tuyến được xác nhận về mặt mô học hoặc tế bào học của tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao); ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn được chứng minh trong khi điều trị ức chế androgen liên tục (ADT)/sau thủ thuật cắt bỏ tinh hoàn, được xác định là 3 mức tăng liên tiếp của PSA, 2 lần 1 tuần, dẫn đến tăng hai lần 50% so với điểm thấp nhất, có PSA cuối cùng > 2 ng/mL; các mức cắt bỏ duy trì của testosterone (< 50 ng/dL [$1,72$ nmol/L]) trong khoảng 4 tuần ngẫu nhiên hóa và suốt quá trình nghiên cứu; hiện nay các bệnh nhân tiếp nhận việc điều trị phòng ngừa mất xương bằng các chất bảo vệ xương (ví dụ, bisphosphonat, denosumab [Prolia[®]]) phải uống các liều ổn định trong khoảng ít nhất 4 tuần trước khi ngẫu nhiên hóa; bệnh nhân mà được tiếp nhận chất kháng androgen thế hệ thứ nhất (ví dụ, bicalutamit, flutamit, nilutamit) theo phác đồ pháp ức chế androgen được kết hợp ban đầu hoặc theo liệu pháp hormon dòng thứ hai phải biểu hiện sự tiến triển bệnh liên tục (PSA) ngừng kháng androgen trong khoảng ít nhất 4 tuần trước khi ngẫu nhiên hóa; ít nhất 4 tuần phải được trải qua việc sử dụng các chất ức chế 5- α reductaza (ví dụ, dutasterit, finasterit, aminoglutethamid), các estrogen, và liệu pháp kháng ung thư khác bất kỳ trước khi ngẫu nhiên hóa, bao gồm hóa trị liệu được đưa ra để điều chỉnh tá

được/tá được mới (ví dụ, thử nghiệm lâm sàng); ít nhất 4 tuần phải được trải qua liệu pháp phẫu thuật hoặc xạ trị chính trước khi ngẫu nhiên hóa.

Tiêu chuẩn bao gồm: Liệu pháp kháng androgen sản sinh thứ hai trước, di căn CNS, tiền sử co giật trước.

Ví dụ 20: Thử nghiệm lâm sàng đối với sự kết hợp kháng androgen bằng thể tiếp hợp của dược chất kháng thể kháng STEAP-1

Ví dụ không giới hạn thử nghiệm lâm sàng ung thư tuyến tiền liệt ở người bao gồm sự kết hợp của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và thể tiếp hợp của dược chất kháng thể kháng STEAP-1 được mô tả sau đây.

Mục đích: Các mục đích nghiên cứu này đánh giá sự toàn và tính hiệu quả của sự kết hợp của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và thể tiếp hợp của dược chất kháng thể kháng STEAP-1 ở giống cái mắc ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao), các dữ liệu thu thập dựa trên bất kỳ tác dụng phụ liệu pháp kết hợp có thể gây ra, và đánh giá các đặc tính dược động học của các hợp chất trong bối cảnh của liệu pháp kết hợp.

Can thiệp: Bệnh nhân được dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid với liều là 240mg mỗi ngày. Tuy nhiên, việc điều chỉnh liều 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (nằm trong khoảng từ 120mg đến 480mg mỗi ngày) sẽ được xem xét trong quá trình thử nghiệm nếu thấy cần thiết. Bệnh nhân cũng sẽ được dùng thể tiếp hợp của dược chất kháng thể kháng STEAP-1.

Kết quả đo: Phản ứng toàn phần và phản ứng PSA tuần thứ 12 (giảm PSA $\geq$ 50% so với lượng chuẩn); Thời gian tiến triển PSA; sự tồn tại tổng thể (OS); PFS (sự tồn tại không tiến triển bằng chất chỉ thị CT/MRI/phóng xạ); chất lượng cuộc sống (QOL); các tác dụng phụ; các dược động học (PK); đáp ứng khối u và/hoặc kiểm soát bệnh; tỷ lệ bệnh nhân có

đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn hoặc bệnh ổn định tại các thời điểm được xác định; các chất chỉ thị sinh học dự đoán đáp ứng lâm sàng.

Tính tương hợp: Các đối tượng giống cái 18 tuổi và già hơn.

Tiêu chuẩn bao gồm: ung thư biểu mô tuyến được xác nhận về mặt mô học hoặc tế bào học của tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao); ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn được chứng minh trong khi điều trị ức chế androgen liên tục (ADT)/sau thủ thuật cắt bỏ tinh hoàn, được xác định là 3 mức tăng liên tiếp của PSA, 2 lần 1 tuần, dẫn đến tăng hai lần 50% so với điểm thấp nhất, with PSA cuối cùng > 2 ng/mL; các mức cắt bỏ duy trì của testosterone (< 50 ng/dL [$1,72$ nmol/L]) trong khoảng 4 tuần ngẫu nhiên hóa và suốt quá trình nghiên cứu; hiện nay các bệnh nhân tiếp nhận việc điều trị phòng ngừa mất xương bằng các chất bảo vệ xương (ví dụ, bisphosphonat, denosumab [Prolia®]) phải uống các liều ổn định trong khoảng ít nhất 4 tuần trước khi ngẫu nhiên hóa; bệnh nhân mà được tiếp nhận chất kháng androgen thế hệ thứ nhất (ví dụ, bicalutamid, flutamid, nilutamit) theo phần liệu pháp ức chế androgen được kết hợp ban đầu hoặc theo liệu pháp hormon dòng thứ hai phải biểu hiện sự tiến triển bệnh liên tục (PSA) ngừng kháng androgen trong khoảng ít nhất 4 tuần trước khi ngẫu nhiên hóa; ít nhất 4 tuần phải được trải qua việc sử dụng các chất ức chế 5- α reductaza (ví dụ, dutasterit, finasterit, aminoglutethamid), các estrogen, và liệu pháp kháng ung thư khác bất kỳ trước khi ngẫu nhiên hóa, bao gồm hóa trị liệu được đưa ra để điều chỉnh tá dược/tá dược mới (ví dụ, thử nghiệm lâm sàng); ít nhất 4 tuần phải được trải qua liệu pháp phẫu thuật hoặc xạ trị chính trước khi ngẫu nhiên hóa.

Tiêu chuẩn bao gồm: Liệu pháp kháng androgen sản sinh thứ hai trước, di căn CNS, tiền sử co giật trước.

Ví dụ 21: Thử nghiệm lâm sàng đối với sự kết hợp kháng androgen bằng chất ức chế protein sốc nhiệt (HSP)

Ví dụ không giới hạn thử nghiệm lâm sàng ung thư tuyến tiền liệt ở người bao gồm sự kết hợp của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và chất ức chế HSP được mô tả sau đây.

Mục đích: Các mục đích nghiên cứu này đánh giá sự toàn và tính hiệu quả của sự kết hợp của 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid và chất ức chế HSP (ví dụ HSP90 hoặc HSP27) ở giống cái mắc ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt miễn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao), các dữ liệu thu thập dựa trên bất kỳ tác dụng phụ liệu pháp kết hợp có thể gây ra, và đánh giá các đặc tính dược động học của các hợp chất trong bối cảnh của liệu pháp kết hợp.

Can thiệp: Bệnh nhân được dùng 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid với liều là 240mg mỗi ngày. Tuy nhiên, việc điều chỉnh liều 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid (nằm trong khoảng từ 120mg đến 480mg mỗi ngày) sẽ được xem xét trong quá trình thử nghiệm nếu thấy cần thiết. Các bệnh nhân cũng sẽ được dùng chất ức chế HSP ngoài 4-[7-(6-xyano-5-triflometylpyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-yl]-2-flo-N-metylbenzamid. Theo một số phương án, chất ức chế HSP là OGX-011 (Custirsen) which được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều nằm trong khoảng từ 320mg đến 640mg mỗi tuần một lần. Theo các phương án khác, chất ức chế HSP là OGX-427 which được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch với liều tải nằm trong khoảng từ 300 đến 600mg tiếp theo là khoảng từ 500 đến 1000mg mỗi tuần một lần.

Kết quả đo: Phản ứng toàn phần và phản ứng PSA tuần thứ 12 (giảm PSA $\geq$ 50% so với lượng chuẩn); Thời gian tiến triển PSA; sự tồn tại tổng thể (OS); PFS (sự tồn tại không tiến triển bằng chất chỉ thị CT/MRI/phóng xạ); chất lượng cuộc sống (QOL); các tác dụng phụ; các dược động học (PK); đáp ứng khối u và/hoặc kiểm soát bệnh; tỷ lệ bệnh nhân có

đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn hoặc bệnh ổn định tại các thời điểm được xác định; các chất chỉ thị sinh học dự đoán đáp ứng lâm sàng.

Tính thích hợp: Các đối tượng giống cái 18 tuổi và già hơn.

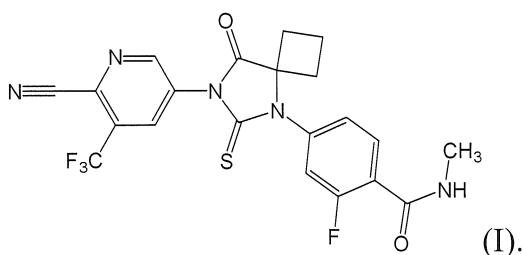
Tiêu chuẩn bao gồm: ung thư biểu mô tuyến được xác nhận về mặt mô học hoặc tế bào học của tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn không di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn di căn, ung thư tuyến tiền liệt mãn cảm cắt tinh hoàn không di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú nguy cơ cao); ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn được chứng minh trong khi điều trị ức chế androgen liên tục (ADT)/sau thủ thuật cắt bỏ tinh hoàn, được xác định là 3 mức tăng liên tiếp của PSA, 2 lần 1 tuần, dẫn đến tăng hai lần 50% so với điểm thấp nhất, with PSA cuối cùng > 2 ng/mL; các mức cắt bỏ duy trì của testosterone (< 50 ng/dL [$1,72$ nmol/L]) trong khoảng 4 tuần ngẫu nhiên hóa và suốt quá trình nghiên cứu; hiện nay các bệnh nhân tiếp nhận việc điều trị phòng ngừa mất xương bằng các chất bảo vệ xương (ví dụ, bisphosphonat, denosumab [Prolia[®]]) phải uống các liều ổn định trong khoảng ít nhất 4 tuần trước khi ngẫu nhiên hóa; bệnh nhân mà được tiếp nhận chất kháng androgen thế hệ thứ nhất (ví dụ, bicalutamit, flutamit, nilutamit) theo phần liệu pháp ức chế androgen được kết hợp ban đầu hoặc theo liệu pháp hormon dòng thứ hai phải biểu hiện sự tiến triển bệnh liên tục (PSA) ngừng kháng androgen trong khoảng ít nhất 4 tuần trước khi ngẫu nhiên hóa; ít nhất 4 tuần phải được trải qua việc sử dụng các chất ức chế 5- α reductaza (ví dụ, dutasterit, finasterit, aminoglutethamit), các estrogen, và liệu pháp kháng ung thư khác bất kỳ trước khi ngẫu nhiên hóa, bao gồm hóa trị liệu được đưa ra để điều chỉnh tá dược/tá dược mới (ví dụ, thử nghiệm lâm sàng); ít nhất 4 tuần phải được trải qua liệu pháp phẫu thuật hoặc xạ trị chính trước khi ngẫu nhiên hóa.

Tiêu chuẩn bao gồm: Liệu pháp kháng androgen sản sinh thứ hai trước, di căn CNS, tiền sử co giật trước.

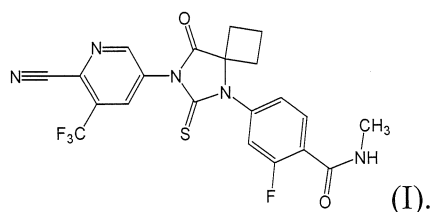
Các ví dụ và các phương án được mô tả chỉ dùng cho các mục đích minh họa và sự biến đổi hoặc sự thay đổi khác nhau được đề xuất bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật được bao gồm trong phạm vi và nội dung của đơn này và phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm bao gồm dung dịch trên cơ sở lipid, khan, chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, ở dạng viên nang gel mềm trong đó dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, vitamin E d- α -tocopheryl polyetylen glycol 1000 succinat NF (Vitamin E TPGS), polyetylen glycol 400 NF/EP (PEG 400), glyxerol monocaprylocaprat EP và caprylocaproyl macroglyxerit EP/NF



2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dung dịch trên cơ sở lipid, khan, chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, bao gồm 3% hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó,



3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó vỏ nang dạng gel mềm bao gồm gelatin NF/EP, hỗn hợp sorbitol/glyxerin ở tỷ lệ 50:50 USP/EP, và nước tinh khiết USP/EP.

4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm có liều đơn vị bao gồm 30mg hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó,

