



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

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

(11)



1-0034593

(51)⁷ A61K 36/481; A61K 31/517; A61K 31/7068; A61K 36/258; A61P 35/00; A61K 31/282; A61K 36/71; A61K 36/752; A61K 36/9068; A61K 36/484 (13) B

(21) 1-2017-05392

(22) 03/06/2016

(86) PCT/US2016/035851 03/06/2016

(87) WO 2016/197012 08/12/2016

(30) 62/170,150 03/06/2015 US

(45) 25/01/2023 418

(43) 26/04/2018 361A

(73) 1. Chang Gung Medical Foundation Keelung Chang Gung Memorial Hospital (TW)
No. 222, Maijin Rd., Anle Dist., Keelung City 20401, Taiwan

2. National Yang Ming Chiao Tung University (TW)
No. 155, Sec.2, Linong Street, Taipei, 112 Taiwan (Yangming Campus)

(72) HUANG, Tse-Hung (CN); HUANG, Chi-Ying (CN); HSU, Hsuan-Min (CN); LIN, Kuan-Ting (CN).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẾ PHẨM VÀ DƯỢC PHẨM ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm để điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ ở đối tượng chứa chất chiết hoặc bột của hỗn hợp thảo dược, và chất chống ung thư, trong đó hỗn hợp thảo dược này chứa thành phần của ít nhất một loài thuộc một trong số các chi sau: *Huang Qi*, *Sheung Ma*, *Mai Men Dong*, *Cang Zhu*, *Ren Shen*, *Bai Zhu*, *Shen Qu*, *Qing Pi*, *Chen Pi*, *Gan Cao*, *Wu Wei Zi*, *Dang Gui*, *Huang Bai*, *Ze Xie*, *Ge Gen*, *Da Zao*, and *Sheng Jiang*. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm để điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm và dược phẩm để điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ ở đối tượng chứa chất chiết hoặc bột của hỗn hợp thảo dược, và tùy ý chất chống ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ung thư phổi là một loại bệnh có sự phát triển của tế bào không kiểm soát trong các mô ở phổi. Sự phát triển này có thể dẫn đến di căn, là sự xâm nhập mô lân cận và thâm nhiễm ra ngoài phổi. Phần lớn bệnh ung thư phổi nguyên phát là caxinom, có nguồn gốc từ các tế bào biểu mô. Ung thư phổi, là nguyên nhân phổ biến nhất gây tử vong do ung thư ở đàn ông và phụ nữ, gây ra 1,3 triệu ca tử vong trên toàn thế giới hàng năm, tính đến năm 2004. Các phương pháp điều trị thông thường đối với ung thư phổi bao gồm chăm sóc làm giảm tạm thời, phẫu thuật, hóa trị liệu, xạ trị (trị liệu bằng phóng xạ) và liệu pháp hướng đích.

Các loại ung thư phổi chính là *ung thư phổi tế bào nhỏ* (SCLC - ung thư phổi tế bào nhỏ) và *ung thư phổi không tế bào nhỏ* (NSCLC - ung thư phổi không tế bào nhỏ). Ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC - ung thư phổi tế bào nhỏ) là loại ung thư phổi phát triển nhanh. Nó lan nhanh hơn nhiều so với ung thư phổi không tế bào nhỏ. Có ba loại ung thư phổi tế bào nhỏ khác nhau: caxinom tế bào nhỏ (ung thư tế bào nhỏ), caxinom tế bào nhỏ/tế bào lớn hỗn hợp và caxinom tế bào nhỏ kết hợp. Hầu hết ung thư phổi tế bào nhỏ là loại tế bào nhỏ. Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC - ung thư phổi không tế bào nhỏ) là loại ung thư phổi phổ biến nhất. Có ba dạng NSCLC: ung thư tuyến, caxinom tế bào vảy và caxinom tế bào lớn. Ngoài ra cũng có nhiều loại khác ít phổ biến hơn, và tất cả các loại có thể xuất hiện trong các biến thể mô không bình thường và dưới dạng kết hợp các loại tế bào hỗn hợp. Ung thư tuyến thường được phát hiện ở vùng ngoài của phổi. Caxinom tế bào vảy thường được phát hiện ở trung tâm phổi cạnh ống dẫn khí (phế quản). Caxinom tế bào lớn có thể xuất hiện ở bất kỳ phần nào của phổi. Chúng có xu hướng phát triển và lan nhanh hơn hai loại còn lại. Đôi khi cụm từ "ung thư phổi không tế bào nhỏ" ("không được quy định cụ thể", hoặc NOS) được sử dụng một cách chung chung, thường khi sự chẩn đoán cụ thể hơn không thể

được thực hiện. Đây là trường hợp thường gặp nhất khi nhà nghiên cứu bệnh học kiểm tra lượng nhỏ tế bào hoặc mô ác tính trong mẫu tế bào học hoặc mẫu sinh thiết.

NSCLC là một nhóm tương đối không nhạy với hóa trị liệu, so với caxinom tế bào nhỏ. Khi có thể, chúng chủ yếu được điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ với mục đích chữa khỏi, mặc dù hóa trị liệu ngày càng được sử dụng trước khi phẫu thuật (hóa trị liệu bổ sung) và sau khi phẫu thuật (hóa trị liệu hỗ trợ).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm để điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ ở đối tượng, chế phẩm này chứa chất chiết hoặc bột của hỗn hợp thảo dược, và chất chống ung thư, trong đó hỗn hợp thảo dược này chứa thành phần của ít nhất một loài thuộc một trong số các chi sau: *Astragalus*, *Cimicifuga Foetida Rhizoma*, *Ophiopogon Radix*, *Atractylodes Lancea Rhizoma*, *Panax Gingsen-Red*, *Atractylodes Rhizoma-White*, *Massa Medicata Fermentata*, *Citrus Reticulata-Viride*, *Citrus Reticulata*, *Glycyrrhiza Radix*, *Schisandra Fructus*, *Angelica Sinensis Radix*, *Phellodendron Cortex*, *Alisma Rhizoma*, *Pueraria Radix*, *Ziziphus Fructus*, và *Zingiber Officinale Radix*.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ ở đối tượng, phương pháp này bao gồm việc dùng chất chiết hoặc bột của hỗn hợp thảo dược, tùy ý với chất chống ung thư cho đối tượng, trong đó hỗn hợp thảo dược này chứa thành phần của ít nhất một loài thuộc một trong số các chi sau: *Astragalus*, *Cimicifuga Foetida Rhizoma*, *Ophiopogon Radix*, *Atractylodes Lancea Rhizoma*, *Panax Gingsen-Red*, *Atractylodes Rhizoma-White*, *Massa Medicata Fermentata*, *Citrus Reticulata-Viride*, *Citrus Reticulata*, *Glycyrrhiza Radix*, *Schisandra Fructus*, *Angelica Sinensis Radix*, *Phellodendron Cortex*, *Alisma Rhizoma*, *Pueraria Radix*, *Ziziphus Fructus*, và *Zingiber Officinale Radix*.

Tài liệu tham khảo

Tất cả các công bố, bằng sáng chế, và các đơn sáng chế được đề cập trong bản mô tả này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn ở mức độ tương tự như khi từng công bố, bằng sáng chế, hoặc đơn sáng chế được đưa vào đây bằng cách viện dẫn cụ thể và riêng rẽ.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các dấu hiệu mới của sáng chế được nêu cụ thể trong yêu cầu bảo hộ kèm theo. Các dấu hiệu và hiệu quả của sáng chế có thể được hiểu rõ hơn bằng cách tham khảo phần mô tả chi tiết dưới đây mà đưa ra các phương án minh họa, trong đó sử dụng các nguyên tắc của sáng chế, và các hình vẽ kèm theo:

Fig.1A-C thể hiện các kết quả minh họa nghiên cứu tính gây độc tế bào đối với các dòng tế bào của liệu pháp điều trị kết hợp chế phẩm 3 với cisplatin hoặc gefitinib. (2A) Điều trị kết hợp cisplatin và chế phẩm 3 đối với các tế bào ung thư phổi CL141 trong 48 giờ. Điều trị kết hợp gefitinib và chế phẩm 3 đối với các tế bào ung thư phổi CL141 (2B) và CL97 (2C) trong 72 giờ. (kiểm định t, *: giá trị $p < 0,05$; **: giá trị $p < 0,01$; ***: giá trị $p < 0,001$ so với liệu chế phẩm 3 khác nhau ở cùng liều cisplatin hoặc gefitinib. #: giá trị $p < 0,05$; ##: giá trị $p < 0,01$; ###: giá trị $p < 0,001$ so với các cách điều trị khác nhau bằng đối chứng là chất dẫn thuốc.)

Fig.2 thể hiện các kết quả minh họa nghiên cứu tính gây độc tế bào đối với các dòng tế bào của nước chiết AM (AM-Decoction-H₂O) (nghĩa là, nước chiết của *Astragalus*) cùng với cisplatin trên các tế bào ung thư phổi A549. A10: nước chiết AM (10 mg/L), C20: Cisplatin (20 μ M), (kiểm định t, *: giá trị $p < 0,05$; **: giá trị $p < 0,01$; ***: giá trị $p < 0,001$ so với các cách điều trị khác nhau bằng đối chứng là chất dẫn thuốc.).

Fig.3A-B thể hiện các kết quả minh họa của nghiên cứu khả năng sống của tế bào gốc ung thư khi xử lý bằng chế phẩm 3, chế phẩm 4, chế phẩm 5, nước chiết AM, và dịch chiết AM bằng DMSO (AM-Decoction-DMSO). (3A) Các quần thể phụ của tế bào của CL141 khi xử lý bằng chế phẩm 4, chế phẩm 5, nước chiết AM, và dịch chiết AM bằng DMSO; (3B) Quần thể phụ của các dòng tế bào ung thư phổi CL97, CL141, và H441 khi xử lý bằng chế phẩm 3.

Fig.4A-D thể hiện các kết quả nghiên cứu minh họa tác dụng ức chế hình thành cụm tế bào caxinom phổi không tế bào nhỏ A549 của chế phẩm 3. (4A) Kết quả hình thành cụm tế bào của năm nhãn khác nhau (nhãn A-nhãn E) bằng chế phẩm 3 (200 μ g/ml). (4B) Kết quả hình thành cụm tế bào của năm nhãn khác nhau (nhãn A-nhãn E) bằng BZ-EtOH (200 μ g/ml). (4C) Kết quả hình thành cụm tế bào của một nhãn cụ thể

bằng chế phẩm 3 ở nồng độ bằng 200 $\mu\text{g/ml}$ hoặc 400 $\mu\text{g/ml}$. (4D) Kết quả hình thành cụm tế bào của năm lô khác với nhãn tương tự (mẻ A-mẻ E) bằng chế phẩm 3.

Fig.5A-D thể hiện các kết quả nghiên cứu minh họa nghiên cứu khả năng sống của tế bào giống tế bào gốc ung thư khi xử lý bằng chế phẩm 3. (5A) Hình thái tế bào của các tế bào CL97 và CL141 bố mẹ và chủng giống không bám dính của các tế bào CL97 và CL141 hình cầu. (5B) Kết quả phân tích sự biểu hiện của các gen đánh dấu sự chưa biệt hóa ở các tế bào CL97 và CL141 bố mẹ và hình cầu bằng phép thẩm tách Western. (5C, 5D) Kết quả đối với các tế bào hình cầu CL97 và CL141 thế hệ thứ hai được xử lý bằng chế phẩm 3 ở các nồng độ khác nhau trong 48 giờ (các tế bào đối chứng được xử lý bằng DMSO và được tính là 100%). (kiểm định t, *: giá trị $p < 0,05$; **: giá trị $p < 0,01$; ***: giá trị $p < 0,001$).

Fig.6A-C thể hiện các kết quả nghiên cứu minh họa các gen đánh dấu sự chưa biệt hóa và sự biểu hiện đích Wnt khi xử lý bằng chế phẩm 3 hoặc 5. (6A) Chế phẩm 3 đối với CL97 và CL141 hình cầu. (6B) Chế phẩm 3 đối với A549-ON. (6C) Chế phẩm 3 và 5 trên CL141 hình cầu.

Fig.7A-B thể hiện các kết quả minh họa nghiên cứu về việc ức chế hoạt động vận chuyển ABCG2 bằng chế phẩm 2 và 3 thông qua phép thẩm tách Western. Sự tích tụ pheophorbite-A (PhA) phát huỳnh quang trong các tế bào HEK293 bố mẹ nhạy thuốc hoặc các tế bào HEK293 được gây nhiễm ABCG2 (được đề cập đến là R482-HEK293) được xác định khi có hoặc không có mặt chế phẩm 3 (200 $\mu\text{g/ml}$) (7A) và chế phẩm 2 (200 $\mu\text{g/ml}$) (7B).

Fig.8A-D thể hiện các nghiên cứu minh họa đáp ứng miễn dịch khi xử lý bằng chế phẩm 4 và dịch chiết AM bằng DMSO (8A) để làm biểu hiện IL-1 β trong đại thực bào THP-1 ở người, (8B) việc sản xuất IL-1 β sau khi cùng xử lý bằng LPS, (8C) tạo ra sự biểu hiện TNF- α trong đại thực bào THP-1 ở người, và (8D) tạo ra sự biểu hiện TNF- α được kích thích bởi LPS.

Fig.9A-C thể hiện các kết quả thử nghiệm minh họa sự tạo thành ống trong các tế bào HUVEC khi xử lý bằng chế phẩm 3.

Fig.10A-C thể hiện các kết quả minh họa việc đánh giá tác dụng kháng khối u ở giai đoạn tiền lâm sàng của chế phẩm 1, 2, và 3 trong mô hình chuột ghép u khác loài H441.

Fig.11 thể hiện các kết quả minh họa của nghiên cứu ghép khối u khác loài CL97 khi sử dụng chế phẩm 1 và 3.

Fig.12A-G thể hiện nghiên cứu lâm sàng của chế phẩm 1 ở các bệnh nhân mắc NSCLC tiến triển. (12A) Phần trăm sống sót mà bệnh không tiến triển, (12B) Phần trăm sống sót toàn bộ, (12C) Phần trăm sống sót toàn bộ khi mắc ung thư tuyến phổi, (12D) Phần trăm sống sót toàn bộ khi mắc bệnh ung thư không phải là ung thư tuyến phổi, (12E) Phần trăm sống sót toàn bộ khi mắc ung thư tuyến phổi có EGFR kiểu đại, (12F) Phần trăm sống sót toàn bộ khi mắc ung thư tuyến phổi có đột biến EGFR, và (12G) Phần trăm sống sót sau khi điều trị bằng liệu pháp hàng đầu (phần trăm sống sót sau RECIST-PD).

Fig.13 thể hiện kết quả phân tích đại diện về mức biểu hiện của các tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy ở bệnh nhân mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ và đối tượng đối chứng. Quần thể các tế bào ức chế dạng ở tủy ($CD11b^{+}/CD14^{-}$) được xác định.

Fig.14 thể hiện kết quả nghiên cứu đại diện về sự biểu hiện của các tế bào ức chế ở tủy ở bệnh nhân mắc NSCLC và đối tượng đối chứng. Số lượng tế bào đơn nhân $CD11b^{+}/CD14^{-}$ được xác định.

Fig.15 thể hiện kết quả nghiên cứu đại diện về sự thay thế tỷ lệ kiểu phụ M1 và M2 bạch cầu đơn nhân ở bệnh nhân mắc NSCLC và đối tượng đối chứng. Khoảng tỷ lệ bạch cầu đơn nhân M1/M2 được xác định.

Fig.16 thể hiện kết quả nghiên cứu đại diện của quần thể các tế bào T gây độc tế bào ở bệnh nhân mắc NSCLC và đối tượng đối chứng. Số lượng tế bào đơn nhân $CD3^{+}/CD8^{+}$ được xác định.

Mô tả chi tiết sáng chế

Caxinom phổi không tế bào nhỏ (NSCLC - ung thư phổi không tế bào nhỏ) là loại ung thư phổi biểu mô bất kỳ khác với caxinom phổi tế bào nhỏ (SCLC - ung thư phổi tế bào nhỏ). Loại NSCLC phổ biến nhất là caxinom tế bào vảy, caxinom tế bào lớn, và ung thư tuyến, nhưng có nhiều loại khác ít phổ biến hơn, và tất cả các loại có thể xuất hiện trong các biến thể mô không bình thường và dưới dạng kết hợp các loại tế bào hỗn hợp. Đôi khi cụm từ "ung thư phổi không tế bào nhỏ" ("không được quy định cụ thể", hoặc NOS) được sử dụng một cách chung chung, thường khi sự chẩn đoán cụ thể hơn không thể được thực hiện. Đây là trường hợp thường gặp nhất khi nhà

nguyên cứu bệnh học kiểm tra lượng nhỏ tế bào hoặc mô ác tính trong mẫu tế bào học hoặc mẫu sinh thiết. Tùy thuộc giai đoạn bệnh và các yếu tố khác, các lựa chọn điều trị chính cho người mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC - ung thư phổi không tế bào nhỏ) có thể bao gồm: phẫu thuật, cắt bỏ bằng sóng cao tần, xạ trị, hóa trị liệu, liệu pháp hướng đích.

Theo thực tiễn hiện nay, việc điều trị NSCLC, theo một số phương án, là việc điều trị loại ung thư phổi biểu mô bất kỳ khác với cacinom phổi tế bào nhỏ (SCLC - ung thư phổi tế bào nhỏ). Theo một số phương án, việc điều trị NSCLC là việc điều trị cacinom tế bào vảy, hoặc cacinom tế bào lớn, hoặc ung thư tuyến, hoặc loại bất kỳ ít phổ biến hơn, và trong các biến thể mô học không bình thường và dưới dạng kết hợp các loại tế bào hỗn hợp được nhận ra bởi người bất kỳ có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Bởi vì NSCLC tương đối không nhạy với hóa trị liệu, nhiều hơn một phương pháp điều trị thường được sử dụng, tùy thuộc giai đoạn ung thư, sức khỏe tổng quát của cá nhân, độ tuổi, đáp ứng với hóa trị liệu, và các yếu tố khác như tác dụng phụ có thể có của việc điều trị.

Gần đây, Y học cổ truyền Trung Quốc (Traditional Chinese Medecines-TCM) đang được chú ý, đặc biệt là tiềm năng của chúng trong việc điều trị ung thư. Nguyên tắc để áp dụng TCM là dựa vào thực tiễn lý thuyết y học cổ truyền Trung Quốc.

Ví dụ, dựa trên lý thuyết y học cổ truyền Trung Quốc, nói chung, bệnh được nhận ra là sự không hài hòa (hoặc không cân bằng) về chức năng hoặc sự tương tác của âm, dương, khí, huyết (máu), cơ quan bên trong (nội tạng), kinh mạch v.v. và/hoặc sự tương tác giữa cơ thể người và môi trường. Có thể xác định liệu pháp điều trị dựa trên “mô hình của sự không hài hòa”. Cần biết rằng có sáu triệu chứng dư thừa liên quan đến các mô hình bệnh và việc điều trị của nó. Sáu triệu chứng dư thừa (thỉnh thoảng được đề cập đến là "Yếu tố gây bệnh" hoặc "Sáu ảnh hưởng có hại") là các thuật ngữ ngụ ý được sử dụng để mô tả mô hình của sự không hài hòa thể hiện các triệu chứng điển hình nhất định.

Sáu triệu chứng dư thừa và các dấu hiệu lâm sàng đặc trưng của chúng là: 1. Gió: các triệu chứng ban đầu xuất hiện nhanh chóng, vị trí lan của triệu chứng, ngứa, nghẹt mũi, nổi hạch, run, tê liệt, co giật; 2. Lạnh: cảm lạnh, không chịu được lạnh,

giảm các triệu chứng khi ẩm, chất bài tiết lỏng/trong, đau dữ dội, đau bụng, co thắt cơ/trương cơ, tưa lưỡi trắng (dính), mạch "sâu"/"ẩn" hoặc mạch "dạng sợi", hoặc mạch chậm; 3. Lửa/Nhiệt: không chịu được nhiệt, sốt cao, khát nước, nước tiểu đặc, mặt đỏ, lưỡi đỏ, tưa lưỡi vàng, mạch nhanh; 4. Âm: cảm giác nặng, cảm giác no, triệu chứng rối loạn chức năng lá lách, tưa lưỡi nhợt, mạch "khó bắt"; 5. Khô: ho khan, khô miệng, khô cổ họng, khô môi, chảy máu cam, da khô, phân khô; và 6. Hơi nóng mùa hè: các triệu chứng nhiệt hoặc âm nhiệt trộn lẫn. Dựa vào sáu triệu chứng dư thừa, bác sĩ có thể kê đơn chế phẩm thảo dược Trung Quốc để điều trị bệnh được chẩn đoán mắc một trong số các triệu chứng dư thừa. Như vậy, nói chung, y học Trung Quốc có thể liên quan đến nhiều hơn một loại thuốc thảo dược để điều trị bệnh.

Như vậy, trong một số ví dụ, thuốc cổ truyền Trung Quốc chứa nhiều thành phần, thường là chất chiết của nguyên liệu thô tồn tại trong tự nhiên với mỗi thành phần có mặt với lượng rất nhỏ. Theo quan điểm y học phương Tây, ưu điểm của thuốc nhiều thành phần này là có ít tác dụng phụ hơn khi một thành phần bất kỳ được sử dụng với lượng lớn. Phương pháp tiếp cận với các thành phần có nhiều thành phần có thể tương tự như hóa trị liệu theo nhịp được nghiên cứu trong 10 năm qua.

Ví dụ, *Astragalus* được sử dụng trong y học cổ truyền Trung Quốc để chữa bệnh và bệnh đái tháo đường.

Astragalus (từ đồng nghĩa Astragale, Astragale à Feuilles de Réglisse, Astragale Queue-de-Renard, Astragale Réglissier, Astragali, Astragalo, Astragalus Membranaceus, Astragalus mongholicus, Astragli Membranceus cũng được biết là *tử vân anh Mông Cổ* (*huáng qí*), *hoàng kỳ* (*běi qí*) hoặc *hoàng hoa hoàng kỳ* (*huáng huā huáng qí*) là thực vật có hoa thuộc họ Fabaceae. Nó là một trong 50 thảo dược cơ bản được sử dụng trong y học cổ truyền Trung Quốc. *Astragalus* được xác định là thuốc bổ mà có thể cải thiện chức năng của phổi, tuyến thượng thận và đường dạ dày-ruột, làm tăng chuyển hóa và sự thoát mồ hôi, thúc đẩy việc chữa bệnh, và làm giảm mệt mỏi dựa vào lý thuyết y học cổ truyền Trung Quốc.

Hơn thế nữa, thảo dược *Astragalus membranaceus* (được đề cập đến là AM) (Fisch) được báo cáo là có tác dụng làm tăng cường nhận biết miễn dịch ung thư phổi nhờ sự ức chế sản xuất xytokin từ các tế bào hỗ trợ T loại II (Pellegrini, Berghella et al. 1996, Wei, Sun et al. 2003), và để kích thích hoạt động của đại thực bào và tế bào

giết tự nhiên, còn có chức năng miễn dịch ở vật chủ tiềm năng (Mills, Kincaid et al. 2000).

Tuy nhiên, thảo dược *Astragalus* có thể không hiệu quả để điều trị ung thư phổi, đặc biệt là NSCLC dựa trên số liệu được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo thực tiễn sáng chế, có chế phẩm chứa hỗn hợp thảo dược nhất định để điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ dựa vào số liệu thí nghiệm không mong đợi được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hỗn hợp thảo dược chứa thành phần của ít nhất một loài thuộc một trong số các chi sau: *Astragalus*, *Cimicifuga Foetida* Rhizoma, *Ophiopogon Radix*, *Atractylodes Lancea Rhizoma*, *Panax Gingsen*, *Atractylodes Rhizoma*, *Massa Medicata Fermentata*, *Citrus Reticulata-Viride*, *Citrus Reticulata*, *Glycyrrhizae Radix*, *Schisandra Fructus*, *Angelica Sinensis Radix*, *Phellodendron Cortex*, *Alisma Rhizoma*, *Pueraria Radix*, *Ziziphus Fructus-Red*, và *Zingiber Officinale Radix*. Sự kết hợp cụ thể này, cũng được biết là các phương thuốc kết hợp để làm giảm nhiệt và tăng cường khí theo Y học cổ truyền Trung Quốc.

Có nhiều quy trình đã biết để chiết các phương thuốc kết hợp để làm giảm nhiệt và tăng cường khí. Ví dụ, ở Trung Quốc sử dụng cách chiết truyền thống hỗn hợp các thành phần thảo dược này bằng nước nóng. Ngoài ra, chiết bằng cồn hoặc thậm chí chiết bằng dung môi hữu cơ (như DMSO) có thể được sử dụng để cung cấp hỗn hợp thảo dược được mô tả trong bản mô tả này. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể dễ dàng áp dụng các phương pháp thích hợp đã biết để chiết nguyên liệu thô chứa trong các phương thuốc kết hợp để làm giảm nhiệt và tăng cường khí.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị NSCLC bằng việc dùng chế phẩm (nghĩa là, hỗn hợp thảo dược) chứa thành phần của ít nhất một loài thuộc một trong số các chi sau: *Astragalus*, *Cimicifuga foetida*, *Ophiopogon*, *Atractylodes Lancea* Rhizoma, *Panax Gingsen*, *Atractylodes Rhizoma-White*, *Massa Medicata Fermentata*, *Citrus Reticulata-Viride*, *Citrus Reticulata*, *Glycyrrhizae Radix*, *Schisandra Fructus*, *Angelica Sinensis Radix*, *Phellodendron Cortex*, *Alisma Rhizoma*, *Pueraria Radix*, *Ziziphus Fructus*, và *Zingiber Officinale Radix* cho đối tượng (ví dụ người). Chế phẩm cung cấp lợi ích điều trị cho đối tượng NSCLC hoặc các triệu chứng liên quan (xem các ví dụ 1-15).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị NSCLC bằng việc dùng chế phẩm (nghĩa là, hỗn hợp thảo dược) chứa ít nhất 10 thành phần được chọn từ nhóm bao gồm ít nhất một loài thuộc một trong các chi *Astragalus*, *Cimicifuga foetida*, *Ophiopogon*, *Atractylodes Lancea Rhizoma*, *Panax Gingsen*, *Atractylodes Rhizoma-White*, *Massa Medicata Fermentata*, *Citrus Reticulata-Viride*, *Citrus Reticulata*, *Glycyrrhizae Radix*, *Schisandra Fructus*, *Angelica Sinensis Radix*, *Phellodendron Cortex*, *Alisma Rhizoma*, và *Pueraria Radix*, cho đối tượng (ví dụ người). Theo các phương án nhất định, chế phẩm này chứa ít nhất 11, 12, 13, 14 hoặc 15 thành phần được chọn từ nhóm bao gồm ít nhất một loài thuộc một trong số các chi sau: *Astragalus*, *Cimicifuga foetida*, *Ophiopogon*, *Atractylodes Lancea Rhizoma*, *Panax Gingsen*, *Atractylodes Rhizoma-White*, *Massa Medicata Fermentata*, *Citrus Reticulata-Viride*, *Citrus Reticulata*, *Glycyrrhizae Radix*, *Schisandra Fructus*, *Angelica Sinensis Radix*, *Phellodendron Cortex*, *Alisma Rhizoma*, và *Pueraria Radix*.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm hữu ích để điều trị NSCLC chứa ít nhất 10 thành phần được chọn từ nhóm bao gồm ít nhất một loài thuộc một trong các chi *Astragalus*, *Cimicifuga foetida*, *Ophiopogon*, *Atractylodes Lancea Rhizoma*, *Panax Gingsen*, *Atractylodes Rhizoma-White*, *Massa Medicata Fermentata*, *Citrus Reticulata-Viride*, *Citrus Reticulata*, *Glycyrrhizae Radix*, *Schisandra Fructus*, *Angelica Sinensis Radix*, *Phellodendron Cortex*, *Alisma Rhizoma*, và *Pueraria Radix*. Theo các phương án nhất định, chế phẩm chứa ít nhất 11, 12, 13, 14 hoặc 15 thành phần được chọn từ nhóm bao gồm ít nhất một loài thuộc một trong các chi *Astragalus*, *Cimicifuga foetida*, *Ophiopogon*, *Atractylodes Lancea Rhizoma*, *Panax Gingsen*, *Atractylodes Rhizoma-White*, *Massa Medicata Fermentata*, *Citrus Reticulata-Viride*, *Citrus Reticulata*, *Glycyrrhizae Radix*, *Schisandra Fructus*, *Angelica Sinensis Radix*, *Phellodendron Cortex*, *Alisma Rhizoma*, và *Pueraria Radix*.

Astragalus (ví dụ, *Astragalus Radix*, rễ *Astragalus*) là chi lớn trong khoảng 3.000 loài thảo dược và cây bụi nhỏ, thuộc cây đậu họ Fabaceae và phân họ Faboideae. Tên phổ biến bao gồm cây tử vân anh (hầu hết các loài), đậu ván đại (ở Bắc Mỹ, một số loài) và các loại cây bụi nhỏ (*A. gummifer*, *A. tragacanthus*). Một số loài đậu tằm hoa màu nhạt tương tự về hình dạng, nhưng đậu tằm giống nhỏ.

Cimicifuga (thiên ma hoặc rễ rắn đen) là chi thuộc từ 12 đến 18 loài thực vật có hoa thuộc họ Ranunculaceae, có nguồn gốc từ các vùng ôn đới Bắc bán cầu.

Cimicifuga, cụ thể là *Cimicifuga foetida* hoặc *Rhizoma Cimicifugae*, có vị hăng và ngọt, về bản chất là hơi hàn và hoạt động qua đường phổi, lá lách và dạ dày. Theo một số phương án, loài *Cimicifuga* được chọn từ nhóm bao gồm *Cimicifuga foetida* (như *Cimicifuga foetida Rhizoma*), *L. var. intermedia* Regel (*Rhizoma Cimicifugae*), *Cimicifuga simplex*, *Cimicifuga heracleifolia*, Kom, *Cimicifuga dahurica* (Turcz.) Maxim và *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.

Ophiopogon japonicas, hoặc *ophiopogon tuber Japonici*, hoặc *Dwarf Lilyturf Tuber* (Cỏ mạch môn, Xác pháo, cỏ khi, Mạch môn đông (tên Trung Quốc)); là loài *Ophiopogon* có nguồn gốc từ Trung Quốc, Việt Nam, Ấn Độ, và Nhật Bản. Trong y học cổ truyền Trung Quốc, củ *Ophiopogon japonicus* (*Ophiopogon Radix*), được biết là *mạch môn đông*, là thảo dược chủ yếu thiếu hụt tính âm. Theo Thuốc thảo dược y học Trung Quốc, cây thảo dược này ngọt, hơi đắng và hơi hàn, đi vào đường tim, phổi và dạ dày và nuôi dưỡng tính âm của dạ dày, lá lách, tim và phổi và làm giảm nhiệt và làm dịu sự cáu gắt.

Atractylodes Lancea Rhizoma và *Atractylodes Rhizoma-White*. *Atractylodes lancea* Thunb. là loài *Atractylodes* phát triển ở trung tâm Trung Quốc. *Atractylodes Lancea Rhizoma* là thuốc thảo dược Trung Quốc được cho là hoạt động chủ yếu ở hệ tiêu hóa. *Atractylodes Rhizoma* hoặc *Atractylodis Rhizoma* (Thương nhĩ tử), cũng được biết là *atractylodes rhizome* đen hoặc *Rhizoma Atractylodes*, là thuốc thảo dược Trung Quốc. Nó là thân rễ khô của *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC., *Atractylodes chinensis* (DC.) Koidz, hoặc các loài địa phương nhất định khác bao gồm *Atractylodes japonica* Koidz. Thuốc này khác với bạch truật (*atractylodes rhizome* màu trắng hoặc *atractylodes rhizome* đầu lớn từ *Atractylodes macrocephala*), thường được trồng, trong đó thương nhĩ tử thường có xu hướng được thu thập từ tự nhiên.

Nhân sâm (rễ nhân sâm) là một loài bất kỳ trong 11 loài cây trồng lâu năm phát triển chậm với rễ thịt, thuộc chi *Panax* họ Araliaceae. Rễ này thường có sẵn ở dạng sấy khô, hoặc toàn bộ hoặc được cắt lát. Lá nhân sâm, mặc dù có giá trị cao, thỉnh thoảng cũng được sử dụng. Y học dân gian cho là có nhiều lợi ích khác nhau khi sử dụng qua miệng rễ nhân sâm Mỹ và rễ nhân sâm châu Á (*P. ginseng*), bao gồm vai trò là chất kích thích tinh dục, chất kích thích, điều trị đái tháo đường typ II, hoặc chữa chứng rối loạn chức năng tình dục ở nam giới. Nhân sâm đỏ (*Panax Ginseng-Red*, *hồng sâm* (Trung Quốc), đã gọt vỏ, gia nhiệt bằng cách sinh hơi ở nhiệt độ sôi chuẩn

100°C (212°F), sau đó được làm khô hoặc phơi khô. Nó thường được ướp trong một lô thảo dược mà làm cho bên trong rễ trở nên cực kỳ giòn.

Massa Medicata Fermentata (*Medicata Fermentita Fujianensis Massa* hoặc *Massa Fermentata* hoặc thần khúc) được làm bằng hạt mơ và cây ngải nghìn. Hỗn hợp này được phủ, được để lên men trong khoảng thời gian một tuần, cắt thành các miếng nhỏ và sau đó phơi khô dưới ánh nắng mặt trời. Nó có thể được sử dụng luôn hoặc sau khi rang.

Citrus Reticulata-Viride hoặc *Citri Reticulatae Virid Pericarpium* (vỏ cam quýt xanh) là vỏ khô của quả non hoặc chưa trưởng thành của *Citrus reticulata* Blanco và các giống của nó.

Glycyrrhizae Radix (*Glycyrrhiizae Radix et Rhizoma*) cũng được biết là rễ cây cam thảo, và cam thảo, bao gồm rễ và thân rễ khô của *Glycyrrhiza glabra* L. và các giống của nó hoặc của *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.

Schisandra (*Schisandra chinensis* hoặc *Schisandrae Chinensis*) là một loại cây nho thân gỗ rụng lá có nguồn gốc từ rừng Bắc Trung Quốc và vùng Viễn Đông Nga. Một số loài cây này ưa bóng râm, đất ẩm, thoát nước tốt. Quả mọng của nó (*Schisandrafructus*) có tất cả năm vị cơ bản: mặn, ngọt, chua, cay, và đắng do đó được gọi là Ngũ vị tử ở Trung Quốc. Quả của nó được sử dụng trong y học cổ truyền Trung Quốc, nó được coi là một trong số 50 loại thảo dược cơ bản. Chúng thường được sử dụng ở dạng khô, và được đun sôi để pha trà.

Angelica Sinensis thường được biết là *đương quy* hoặc "sâm đương quy" là một thảo dược thuộc họ Apiaceae, bản địa ở Trung Quốc. *Angelica sinensis* phát triển ở vùng núi cao mát ở Trung Quốc, Nhật Bản, và Hàn Quốc. Rễ của loài cây này màu nâu vàng (như là, *Angelica Sinensis Radix*) được thu hoạch vào mùa thu và được biết đến để sử dụng trong y học Trung Quốc sử dụng hơn ngàn năm.

Xuyên hoàng bá hoặc hoàng nghệ là một trong năm mươi loài thảo dược cơ bản của y học cổ truyền Trung Quốc. Được biết đến như là *Cortex Phellodendri* hoặc *Phellodendron Cortex*, đó là vỏ của một trong hai loài cây *Phellodendron*: *Phellodendron amurense* hoặc *Phellodendron chinense*. Vỏ được thu thập trong tiết khí thứ năm (từ ngày 4 đến 20 tháng 4) theo truyền thống. Nó được phơi nắng và cắt thành các lát. Vỏ này có thể được sử dụng luôn hoặc rang với muối. Một loạt các

phương pháp chiết bằng nước và etanol và các phương pháp như "chiết bán kỹ thuật sinh học" được nghiên cứu để cải thiện năng suất.

Alisma Rhizoma (*Alismatis rhizome* hoặc *Alismatis Rhizoma*) là thân rễ của cây đầm lầy lâu năm *Alisma orientale* (Sam.) Juzepcz, thuộc họ Alismataceae. Nó được trồng trong rãnh, mặt đất ẩm và mép ao cạn có mực nước nông.

Pueraria Radix là rễ của *perennial Liane Pueraria Lobata* (kiều đại). Ohwi. hoặc *Pueraria thomsonii Benth*, thuộc họ *leguminosae*.

Ziziphus jujube (*Fructus Zizyphi Jujubae*, hoặc *Jujubae Fructus*), thường được gọi là táo tàu, chà là đỏ, chà là Trung Quốc, chà là Hàn Quốc, hoặc chà là Ấn Độ là loài *Ziziphus* thuộc họ lá mấu (*Rhamnaceae*), được sử dụng chủ yếu như loài cây bóng mát cũng có quả. Quả, *Ziziphus Fructus*, đặc biệt hữu ích trong TCM.

Zingiber Officinale (hoặc *Rhizoma zingiberis officinalis*, hoặc *Zingiberis officinale Rosc*) là thân rễ tươi và rễ của cây thảo dược lâu năm *Zingiber officinale Rosc* thuộc họ *Zingiberaceae*.

Theo một số phương án đề xuất chế phẩm để điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ ở đối tượng, chế phẩm này chứa chất chiết hoặc bột của hỗn hợp thảo dược, và chất chống ung thư, trong đó hỗn hợp thảo dược này chứa thành phần của ít nhất một loài thuộc một trong số các chi sau: *Astragalus*, *Cimicifuga Foetida Rhizoma*, *Ophiopogon Radix*, *Atractylodes Lancea Rhizoma*, *Panax Gingsen-Red*, *Atractylodes Rhizoma-White*, *Massa Medicata Fermentata*, *Citrus Reticulata-Viride*, *Citrus Reticulata*, *Glycyrrhiza Radix*, *Schisandra Fructus*, *Angelica Sinensis Radix*, *Phellodendron Cortex*, *Alisma Rhizoma*, *Pueraria Radix*, *Ziziphus Fructus-Red*, và *Zingiber Officinale Radix*.

Theo các phương án nhất định, phương pháp này còn bao gồm việc dùng chất chống ung thư. Liệu pháp kết hợp đặc biệt hữu ích trong việc điều trị NSCLC.

Theo thực tiễn sáng chế, hỗn hợp thảo dược chứa thành phần của ít nhất một loài thuộc một trong số các chi sau: *Astragalus*, *Cimicifuga foetida*, *Ophiopogon*, *Atractylodes Lancea*, *Panax Gingsen-Red*, *Atractylodes Rhizoma-White*, *Massa Medicata Fermentata*, *Citrus Reticulata-Viride*, *Citrus Reticulata*, *Glycyrrhiza Radix*, *Schisandra Fructus*, *Angelica Sinensis Radix*, *Phellodendron Cortex*, *Alisma Rhizoma*, *Pueraria Radix*, *Ziziphus Fructus-Red*, và *Zingiber Officinale Radix* là hữu ích để điều

trị ung thư phổi (đặc biệt là NSCLC). Cụ thể, bất ngờ phát hiện ra rằng theo sáng chế sự kết hợp hỗn hợp thảo dược với chất chống ung thư là đặc biệt hiệu quả để điều trị NSCLC.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm để điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ ở đối tượng, chế phẩm này chứa chất chiết hoặc bột của hỗn hợp thảo dược, và chất chống ung thư, trong đó hỗn hợp thảo dược này chứa thành phần của ít nhất một loài thuộc một trong số các chi sau: *Astragalus*, *Cimicifuga foetida*, *Ophiopogon Radix*, *Atractylodes Lancea Rhizoma*, *Panax Gingsen-Red*, *Atractylodes Rhizoma-White*, *Massa Medicata Fermentata*, *Citrus Reticulata-Viride*, *Citrus Reticulata*, *Glycyrrhiza Radix*, *Schisandra Fructus*, *Angelica Sinensis Radix*, *Phellodendron Cortex*, *Alisma Rhizoma*, *Pueraria Radix*, *Ziziphus Fructus*, và *Zingiber Officinale*.

Theo các phương án nhất định, chế phẩm này hữu ích để điều trị NSCLC chứa ít nhất 10 thành phần được chọn từ nhóm bao gồm ít nhất một loài thuộc một trong các chi *Astragalus*, *Cimicifuga foetida*, *Ophiopogon*, *Atractylodes Lancea Rhizoma*, *Panax Gingsen*, *Atractylodes Rhizoma-White*, *Massa Medicata Fermentata*, *Citrus Reticulata-Viride*, *Citrus Reticulata*, *Glycyrrhizae Radix*, *Schisandra Fructus*, *Angelica Sinensis Radix*, *Phellodendron Cortex*, *Alisma Rhizoma*, và *Pueraria Radix* và chất chống ung thư. Theo các phương án nhất định, chế phẩm này chứa ít nhất 11, 12, 13, 14 hoặc 15 thành phần được chọn từ nhóm bao gồm ít nhất một loài thuộc một trong các chi *Astragalus*, *Cimicifuga foetida*, *Ophiopogon*, *Atractylodes Lancea Rhizoma*, *Panax Gingsen*, *Atractylodes Rhizoma-White*, *Massa Medicata Fermentata*, *Citrus Reticulata-Viride*, *Citrus Reticulata*, *Glycyrrhizae Radix*, *Schisandra Fructus*, *Angelica Sinensis Radix*, *Phellodendron Cortex*, *Alisma Rhizoma*, và *Pueraria Radix* và chất chống ung thư.

Theo một số phương án, ví dụ về chất chống ung thư được tìm thấy trong *Cancer Principles and Practice of Oncology* bởi V. T. Devita và S. Hellman (chủ bút), xuất bản lần thứ 6 (15 tháng 2, 2001), Nhà xuất bản Lippincott Williams & Wilkins. Các chất chống ung thư này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, sau đây: chất điều biến thụ thể estrogen, chất điều biến thụ thể androgen, chất điều biến thụ thể retinoit, chất gây độc tế bào/kìm hãm tế bào, chất chống tăng sinh, chất ức chế prenyl-protein transferaza, chất ức chế HMG-CoA reductaza, nitơ mù tạt, nitroso ure, chất ức chế tạo

mạch, chất ức chế tăng sinh tế bào và con đường truyền tín hiệu sự sống, chất gây ra cơ chế gây chết tế bào theo chương trình, các chất can thiệp vào điểm kiểm tra chu trình tế bào, các chất can thiệp vào thụ thể tyrosin kinaza (RTK - receptor tyrosine kinase), chất phong bế integrin, chất chống viêm không steroid (NSAID - nonsteroidal anti-inflammatory), chất chủ vận PPAR, chất ức chế kháng đa thuốc bẩm sinh (MDR), chất chống nôn, chất hữu ích để điều trị thiếu máu, chất hữu ích để điều trị bệnh giảm bạch cầu trung tính, thuốc tăng cường miễn dịch, biphosphonat, chất ức chế aromataza, chất gây biệt hóa cuối cùng các tế bào thuộc khối u, chất ức chế γ -secretaza, vacxin ung thư, và dạng kết hợp bất kỳ của chúng.

“Chất điều biến thụ thể estrogen” đề cập đến các hợp chất can thiệp hoặc ức chế liên kết của estrogen với thụ thể, không liên quan đến cơ chế. Ví dụ về chất điều biến thụ thể estrogen này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, tamoxifen, raloxifen, idoxifen, LY353381, LY117081, toremifen, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetyl-1-oxopropoxy-4-metyl-2-[4-[2-(1-piperidinyloxy)]phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl)-phenyl-2,2-dimetylpr-panoat, 4,4'-dihydroxybenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon, và SH646.

Theo một số phương án, chất điều biến thụ thể estrogen là tamoxifen và raloxifen.

“Chất điều biến thụ thể androgen” đề cập đến các hợp chất can thiệp hoặc ức chế liên kết của androgen với thụ thể, không liên quan đến cơ chế. Ví dụ về chất điều biến thụ thể androgen này bao gồm finasterit và chất ức chế 5α -reductaza khác, nilutamit, flutamit, bicalutamit, liarozol, và abirateron axetat.

“Chất điều biến thụ thể retinoit” đề cập đến các hợp chất can thiệp hoặc ức chế liên kết của retinoit với thụ thể, không liên quan đến cơ chế. Ví dụ về chất điều biến thụ thể retinoit này bao gồm bexaroten, tretinoin, axit 13-cis-retinoic, axit 9-cis-retinoic, α -diflometylornitin, ILX23-7553, trans-N-(4'-hydroxyphenyl)retinamit, và N-4-carboxyphenyl retinamit.

“Chất gây độc tế bào/kìm hãm tế bào” đề cập đến các hợp chất gây ra sự chết tế bào hoặc ức chế tế bào tăng sinh chủ yếu bằng cách can thiệp trực tiếp vào chức năng của tế bào hoặc ức chế hoặc can thiệp vào sự phân bào nguyên nhiễm tế bào, bao gồm các chất alkyl hóa, các yếu tố gây hoại tử khối u, chất xen vào, các chất có thể hoạt hóa

sự giảm oxy huyết, chất ức chế sợi thoi/chất làm ổn định sợi thoi, chất ức chế kinesin nguyên phân, chất ức chế histon deacetylaza, chất ức chế kinaza liên quan đến quá trình nguyên phân, chất chống chuyển hóa; gen cải biến đáp ứng sinh học; chất điều trị hormon/chống hormon, các yếu tố phát triển tạo máu, chất điều trị hướng đích kháng thể đơn dòng, chất ức chế topoisomeraza, chất ức chế proteasom và chất ức chế ubiquitin ligaza.

Ví dụ về các chất gây độc tế bào bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, tirapazimin, sertenef, cachectin, ifosfamid, tasonermin, lonidamin, carboplatin, altretamin, prednimustin, dibromdulcitol, ranimustin, fotemustin, nedaplatin, oxaliplatin, temozolomit, heptaplatin, estramustin, improsulfan tosilat, trofosfamid, nimustin, dibrospidi clorua, pumitepa, lobaplatin, satraplatin, profiromyxin, cisplatin, irofulven, dexifosfamid, cis-amindiclo(2-metyl-pyridin)platin, benzylguanin, glufosfamid, GPX100, (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platin(II)]bis[diamin-(clo)platin(II)]-tetraclorua, diarizidinylspermin, arsenic trioxit, 1-(11-dodexylamino-10-hydroxyundexyl)-3,7-dimetylxantin, zorubixin, idarubixin, daunorubixin, bisantren, mitoxantron, pirarubixin, pinafit, valrubixin, amrubixin, antineoplaston, 3'-deamino-3'-morpholino-13-deoxo-10-hydroxycaminomyxin, anamixin, galarubixin, elinafit, MEN10755, và 4-demetoxy-3-deamino-3-aziridiny-4-metylsulphonyl-daunorubixin (xem WO 00/50032).

Ví dụ về chất ức chế vi ống bao gồm paclitaxel, vindesin sulfat, 3',4'-didehydro-4'-deoxy-8'-norvincaloblastin, docetaxol, rhizoxin, dolastatin, mivobulin isethionat, auristatin, cemadotin, RPR109881, BMS184476, vinflunin, cryptophylin, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-benzen sulfonamid, anhydrovinblastin, N,N-dimetyl-L-valyl-L-valyl-N-metyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid, TDX258, và BMS188797.

Một vài ví dụ về chất ức chế topoisomeraza là topotecan, hycaptamin, irinotecan, rubitecan, 6-etoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzyliden-chartreusin, 9-metoxy-N,N-dimetyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamin, 1-amino-9-etyl-5-fluoro-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-metyl-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':b,7]-indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)dion, lurtotecan, 7-[2-(N-isopropylamino)-etyl]-(20S)camptothecin, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, etoposid phosphat, teniposid, sobuzoxan, 2'-dimetyl-amino-2'-deoxy-etoposid, GL331, N-[2-

(dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-carboxamid, asulacrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro(3',':6,7)colchic(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(metylendioxy)-5-metyl-7-hydroxy-8-metoxibenzo[c]-phenanthridini, 6,9-bis[(2-aminoethyl)-amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-dion, 5-(3-aminopropylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyetylaminometyl)-6H-pyrazolo[4,5,1-de]acridin-6-on, N-[1-[2(diethylamino)etylaminometyl]-7-metoxi-9-oxo-9H-thioxanthen-4-ylmetyl]formamid, N-(2-(dimethylamino)etyl)acridin-4-carboxamid, 6-[[2-(dimethylamino)etyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2-, 1-c]quinolin-7-on, và dimesna.

“Chất chống tăng sinh” bao gồm oligonucleotit ARN và ADN đối mã như G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, và INX3001, và chất chống chuyển hóa như enoxitabin, carmofur, tegafur, pentostatin, doxifluridin, trimetrexat, fludarabin, capecitabin, galoxitabin, xytarabin ocfosfat, fosteabin natri hydrat, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazoferin, decitabin, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabin, 2'-deoxy-2'-metylidenxytidin, 2'-flometylen-2'-deoxy-xytidin, N-[5-(2,3-dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-diclophenyl)ure, N6-[4-deoxy-4-[N²-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]-glycylamino]-L-glycero-B-L-manno-heptopyranosyl]-adenin, aplidin, ecteinascidin, troxacitabin, axit 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-etyl]-2,5-thienoyl-L-glutamic, aminopterin, 5-flouraxil, alanosin, este của axit 1'-axetyl-8-(carbamoxyloxymetyl)-4-formyl-6-metoxi-14-oxa-1,1'-diazatetraxyclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-yl axetic, swainsonin, lometrexol, dexrazoxan, methioninaza, 2'-xyano-2'-deoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-arabino furanosyl cytosin, và 3-aminopyridin-2-carboxaldehyt thiosemicarbazon. “Chất chống tăng sinh” cũng bao gồm các kháng thể đơn dòng đối với các yếu tố phát triển, khác với các chất “chất ức chế tạo mạch” được liệt kê ở dưới, như trastuzumab, và gen ức chế khối u, như p53, theo một số phương án được phân phối nhờ chuyển gen trung gian virus tái tổ hợp.

“Chất ức chế prenyl-protein transferaza” đề cập đến hợp chất ức chế bất kỳ một hoặc dạng kết hợp bất kỳ của enzym prenyl-protein transferaza, bao gồm farnesyl-protein transferaza (FPTaza), geranylgeranyl-protein transferaza loại I (GGPTaza-I), và geranylgeranyl-protein transferaza loại II (GGPTaza-II, cũng được gọi là Rab GGPTaza). Ví dụ về các hợp chất ức chế prenyl-protein transferaza bao gồm (±)-6-

[amino(4-clophenyl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4-(3-clophenyl)-1-metyl-2(1H)-quinolinon, (-)-6-[amino(4-clophenyl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4-(3-clophenyl)-1-metyl-2(1H)-quinolinon, (+)-6-[amino(4-clophenyl)(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-4-(3-clophenyl)-1-metyl-2(1H)-quinolinon, 5(S)-n-butyl-1-(2,3-dimetyl-phenyl)-4-[1-(4-xyanobenzyl)-5-imidazolylmetyl]-2-piperazinon, (5)-1-(3-clophenyl)-4-[1-(4-xyanobenzyl)-5-imidazolylmetyl]-542-(etansulfonyl)-metyl)-2-piperazinon, 5(S)-n-butyl-1-(2-metylphenyl)-4-[1-(4-xyanobenzyl)-5-imidazolylmetyl]-2-piperazinon, 1-(3-clophenyl)-4-[1-(4-xyanobenzyl)-2-metyl-5-imidazolylmetyl]-2-piperazinon, 1-(2,2-diphenyletyl)-3-[N-(1-(4-xyanobenzyl)-1H-imidazol-5-yl-etyl)carbamoyl]-piperidin, 4-{5-[4-hydroxymetyl-4-(4-clopyridin-2-ylmetyl)-piperidin-1-ylmetyl]-2-metylimidazol-1-ylmetyl} benzonitril, 4-{5-[4-hydroxymetyl-4-(3-clobenzyl)-piperidin-1-ylmetyl]-2-metylimidazol-1-ylmetyl} benzonitril, 4-{3-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)benzyl]-3H-imidazol-4-ylmetyl} benzonitril, 4-{3-[4-(2-oxo-2H-[1,2]bipyridin-5'-ylmetyl)-3H-imidazol-4-ylmetyl} benzonitril, 4-{3-[4-(2-oxo-2H-[1,2]bipyridin-5'-ylmetyl)-3H-imidazol-4-ylmetyl} benzonitril, 4-[3-(2-oxo-1-phenyl-1,2-dihydropyridin-4-ylmetyl)-3H-imidazol-4-ylmetyl] benzonitril, 18,19-dihydro-19-oxo-5H,17H-6,10:12,16-dimetheno-1H-imidazo[4,3-c][1,11,4]dioxazaxyclo-nonadexin-9-cacbonitril, ($\pm$)-19,20-dihydro-19-oxo-5H-18,21-ethano-12,14-etheno-6,10-metheno-22H-benzo[d]imidazo[4,3-k][1,6,9,12]-oxatriaza-xyclooctadexin-9-cacbonitril, 19,20-dihydro-19-oxo-5H,17H-18,21-ethano-6,10:12,16-dimetheno-22H-imidazo[3,4-h][1,8,11,14]oxatriazaxyclo-eicosin-9-cacbonitril, và ($\pm$)-19,20-dihydro-3-metyl-19-oxo-5H-18,21-ethano-12,14-etheno-6,10-metheno-22H-benzo[d]imidazo[4,3-k][1,6,9,12]oxa-triazaxyclooctadexin-9-cacbonitril.

“Chất ức chế HMG-CoA reductaza” đề cập đến các chất ức chế 3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA reductaza. Theo một số phương án, các hợp chất có hoạt động ức chế HMG-CoA reductaza được dễ dàng xác định bằng cách sử dụng các thử nghiệm đã biết. Các thuật ngữ “chất ức chế HMG-CoA reductaza” và “chất ức chế HMG-CoA reductaza” có cùng nghĩa khi được sử dụng trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, ví dụ về các chất ức chế HMG-CoA reductaza được sử dụng bao gồm nhưng không bị giới hạn ở lovastatin (MEVACOR®), simvastatin (ZOCOR®), pravastatin (PRAVACHOL®), fluvastatin (LESCOL®), atorvastatin

(LIPITOR®) và cerivastatin (cũng được biết là rivastatin và BAYCHOL®). Theo một số phương án, công thức cấu tạo của các chất ức chế HMG-CoA reductaza này và các chất khác được sử dụng trong phương pháp nhất thời được mô tả ở trang 87 của M. Yalpani, “Cholesterol Lowering Drugs”, Chemistry & Industry, trang 85-89 (ngày 5 tháng 2, 1996) và các Patent Mỹ số 4,782,084 và 4,885,314. Thuật ngữ chất ức chế HMG-CoA reductaza được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm tất cả các dạng lacton được dùng và axit mở (nghĩa là, tại đó vòng lacton được mở để tạo ra axit tự do) cũng như các dạng muối và este của các hợp chất có hoạt động ức chế HMG-CoA reductaza, và do đó việc sử dụng các dạng muối, este, axit mở và lacton này được dự định được bao gồm.

Theo một số phương án, trong các chất ức chế HMG-CoA reductaza ở đó dạng axit mở tồn tại, các dạng muối và este được tạo ra từ axit mở, và tất cả các dạng này được bao gồm trong nghĩa của thuật ngữ “chất ức chế HMG-CoA reductaza” được sử dụng trong bản mô tả này. Theo một số phương án, chất ức chế HMG-CoA reductaza được chọn từ lovastatin và simvastatin. Theo một phương án, chất ức chế HMG-CoA reductaza là simvastatin.

Ở đây, thuật ngữ “muối được dùng” liên quan đến chất ức chế HMG-CoA reductaza sẽ có nghĩa là muối của các hợp chất không độc được sử dụng thường được điều chế bằng phản ứng axit tự do với bazơ hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp, cụ thể các muối này được tạo ra từ cation như natri, kali, nhôm, canxi, li thi, magie, kẽm và tetrametylamoni, cũng như các muối này được tạo ra từ amin như amoniac, etylendiamin, N-metylglucamin, lysin, arginin, ornitin, cholin, N,N'-dibenzyletylendiamin, cloprocain, dietanolamin, procain, N-benzylphenetylamin, 1-p-clobenzyl-2-pyrolidin-1'-yl-metylbenzimidazol, dietylamin, piperazin, và tris(hydroxymetyl)aminometan. Theo các phương án khác, ví dụ khác về các dạng muối của các chất ức chế HMG-CoA reductaza bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, axetat, benzensulfonat, benzoat, bicarbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromua, canxi hydroxyl, camsylat, cacbonat, clorua, clavulanat, xitrat, dihydroclorua, hydroxyl, edisylat, estolat, esylat, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycollylarsanilat, hexylresorcinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynapthoat, iodua, isothionat, lactat, lactobionat, laurat, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, oleat, oxalat, pamaot, palmitat, panthothenat,

phosphat/diphosphat, polygalacturonat, salixylat, stearat, subaxetat, suxinat, tanat, tartrat, teoclat, tosylat, triethiodua, và valerat.

Theo các phương án khác, dẫn xuất este của các hợp chất ức chế HMG-CoA reductaza được mô tả hoạt động như tiền dược chất, khi được hấp thụ vào trong dòng máu của động vật máu nóng, tách ra theo cách như vậy để giải phóng dạng dược chất và cho phép dược chất có đủ khả năng hiệu lực điều trị được cải thiện.

Ví dụ về chất ức chế HIV protease bao gồm amprenavir, abacavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, indinavir, nelfinavir, tipranavir, ritonavir, saquinavir, ABT-378, AG 1776, và BMS-232, 632. Ví dụ về các chất ức chế enzym phiên mã ngược bao gồm delaviridin, efavirenz, GS-840, HB Y097, lamivudin, nevirapin, AZT, 3TC, ddC, và ddI. Được báo cáo rằng các chất ức chế HIV protease, như indinavir hoặc saquinavir, có hoạt động chống sinh mạch tiềm năng và thúc đẩy sự thoái triển của sacom Kaposi.

“Chất ức chế tạo mạch” đề cập đến các hợp chất ức chế sự tạo thành của mạch máu mới, không liên quan đến cơ chế. Ví dụ về các chất ức chế tạo mạch bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, chất ức chế tyrosin kinaza, như chất ức chế thụ thể Flt-1 (VEGFR1) và Flk-1/KDR (VEGFR2) tyrosin kinaza, chất ức chế có nguồn gốc từ biểu bì, có nguồn gốc từ nguyên bào sợi, hoặc các yếu tố phát triển có nguồn gốc từ tiểu cầu, chất ức chế MMP (metaloproteaza nền), chất phong bế integrin, interferon- α , interleukin-12, pentosan polysulfat, chất ức chế xyclooxygenaza, bao gồm chất chống viêm không steroid (NSAID - nonsteroidal anti-inflammatory) như aspirin và ibuprofen cũng như chất ức chế chọn lọc xyclooxygenaza-2 như celecoxib, valecoxib, và rofecoxib, carboxyamidotriazol, combretastatin A-4, squalamin, 6-O-cloaxetyl-cacbonyl)-fumagillol, thalidomit, angiostatin, troponin-1, chất đối kháng angiotensin II, và kháng thể đối với VEGF.

Ví dụ khác về các chất ức chế tạo mạch bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, endostatin, ukrain, ranpirnaza, IM862, 5-metoxi-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)-oxiranyl]-1-oxaspiro[2,5]oct-6-yl(cloaxetyl)carbammat, axetyldinanalín, 5-amino-1-[[3,5-diclo-4-(4-clobenzoyl)phenyl]-metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit, CM101, squalamin, combretastatin, RP14610, NX31838, manopentoza phosphat được sulfat hóa, 7,7-(cacbonyl-bis[imino-N-metyl-4,2-pyrolcacbonyl-imino[N-metyl-4,2-pyrol]-

cacbonylimino]-bis-(1,3-naphtalen disulfonat), và 3-[(2,4-dimetylpyrrol-5-yl)metylen]-2-indolinon (SU5416).

“Chất ức chế sự tăng sinh của tế bào và con đường truyền tín hiệu sự sống” đề cập đến các chất được ức chế các thụ thể bề mặt tế bào và dẫn truyền tín hiệu theo đột hướng xuôi của các thụ thể bề mặt này. Các chất này bao gồm chất ức chế EGFR (ví dụ gefitinib và erlotinib), chất ức chế ERB-2 (ví dụ trastuzumab), chất ức chế IGFR, chất ức chế CD20 (rituximab), chất ức chế thụ thể xytokin, chất ức chế MET, chất ức chế PDK hoặc PI3K (ví dụ LY294002), serin/threonin kinaza (bao gồm nhưng không bị giới hạn ở chất ức chế Akt như được mô tả trong (WO 03/086404, WO 03/086403, WO 03/086394, WO 03/086279, WO 02/083675, WO 02/083139, WO 02/083140 và WO 02/083138), chất ức chế Raf kinaza (ví dụ BAY-43-9006), chất ức chế MEK (ví dụ CI-1040 và PD-098059) và chất ức chế mTOR (ví dụ Wyeth CCI-779 và Ariad AP23573). Các chất này bao gồm các hợp chất ức chế phân tử nhỏ và chất đối kháng kháng thể.

“Chất gây ra cơ chế gây chết tế bào theo chương trình” bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các chất hoạt hóa thành viên thuộc họ thụ thể TNF (bao gồm các thụ thể TRAIL).

“Các chất can thiệp vào điểm kiểm tra chu trình tế bào” đề cập đến các hợp chất ức chế protein kinaza truyền tín hiệu điểm kiểm tra chu kỳ tế bào, theo đó làm nhạy tế bào ung thư đến các chất làm tổn thương ADN. Các chất này bao gồm chất ức chế ATR, ATM, Chk1 và Chk2 kinaza và cdk và cdc kinaza và 7-hydroxystaurosporin, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) và BMS-387032 được lấy làm ví dụ cụ thể.

“Các chất can thiệp vào thụ thể tyrosin kinaza (RTK - receptor tyrosine kinase)” đề cập đến các hợp chất ức chế RTK và do đó các cơ chế liên quan đến sự phát sinh ung thư và sự tiến triển của khối u. Các chất này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các chất ức chế tyrosin kinaza như chất ức chế c-Kit, Eph, PDGF, Flt3 và c-Met. Các chất khác bao gồm các chất ức chế RTK. Ví dụ về các “chất ức chế tyrosin kinaza” bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở N-(triflometylphenyl)-5-metylisoxazol-4-carboxamit, 3-[(2,4-dimetylpyrrol-5-yl)metylidetyl]indolin-2-on, 17-(alylamino)-17-demetoxy-geldanamycin, 4-(3-clo-4-flophenylamino)-7-metoxy-6-[3-(4-morpholiny)propoxyl]-quinazolin, N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-metoxyetoxy)-4-quinazolinamin, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-hexahydro-10-(hydroxymetyl)-10-

hydroxy-9-methyl-9,12-epoxy-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pyrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-on, SH268, genistein, ST1571, CEP2563, 4-(3-clophenylamino)-5,6-dimethyl-7-H-pyrolo[2,3-d]pyrimidinmetan sulfonat, 4-(3-brom-4-hydroxyphenyl)amino-6,7-dimetoxy-quinazolin, 4-(4'-hydroxyphenyl)amino-6,7-dimetoxyquinazolin, SU6668, SU11248, STI571A, N-4-clophenyl-4-(4-pyridylmetyl)-1-phthalazinamin, và EMD121974.

Như được sử dụng ở trên, "chất phong bế integrin" đề cập đến các hợp chất đối kháng, ức chế hoặc chống lại một cách chọn lọc liên kết của phối tử với $\alpha_v\beta_3$ integrin về mặt sinh lý, đến các hợp chất đối kháng, ức chế hoặc chống lại một cách chọn lọc liên kết của phối tử với $\alpha_v\beta_5$ integrin về mặt sinh lý, đến các hợp chất đối kháng, ức chế hoặc chống lại một cách chọn lọc liên kết của phối tử với cả $\alpha_v\beta_3$ integrin và $\alpha_v\beta_5$ integrin về mặt sinh lý, và đến các hợp chất đối kháng, ức chế hoặc chống lại hoạt động của (các) integrin cụ thể được biểu hiện trên các tế bào màng trong mao mạch. Thuật ngữ này cũng đề cập đến các chất đối kháng của $\alpha_v\beta_6$; $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ và $\alpha_6\beta_4$ integrin. Thuật ngữ này cũng đề cập đến các chất đối kháng của dạng kết hợp bất kỳ của $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ và $\alpha_6\beta_4$ integrin.

"Chất ức chế tyrosin kinaza (TKI)" đề cập đến chất được ức chế tyrosin kinaza. Chúng cũng được gọi là tyrphostin, là tên ngắn gọn của "chất ức chế sự phosphoryl hóa tyrosin", đây là mô tả đầu tiên về các hợp chất ức chế hoạt tính xúc tác của thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu bì (EGFR). Do đó, các chất ức chế tyrosin kinaza cũng đề cập đến tất cả các chất ức chế EGFR tyrosin kinaza hoặc các chất ức chế EGFR. Theo một số phương án, các hợp chất có hoạt động ức chế tyrosin kinaza được xác định dễ dàng bằng cách sử dụng các thử nghiệm đã biết.

Theo một số phương án, ví dụ về các chất ức chế tyrosin kinaza được sử dụng bao gồm nhưng không bị giới hạn ở afatinib, erlotinib, osimertinib (AZD9291), AZD3759, gefitinib, canertinib, lapatinib, cetuximab, matuzumab, zalutumumab, và panitumumab, hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, các chất ức chế tyrosin kinaza bao gồm afatinib, erlotinib, osimertinib (AZD9291), AZD3759, hoặc gefitinib.

Ví dụ về các lớp của các chất chống ung thư thích hợp để sử dụng trong chế phẩm và phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: 1) alkaloit, như chất ức chế sợi thoi (ví dụ, Vincristin, Vinblastin, và Vindesin, v.v.), chất ổn định

sợi thoi (ví dụ, Paclitaxel [Taxol], và Docetaxel, Taxotere, v.v.), và chất ức chế chức năng chất nhuộm sắc, bao gồm chất ức chế topoisomeraza, như, epipodophylotoxin (ví dụ, Etoposid [VP-16], và Teniposid [VM-26], v.v.), và các chất topoisomeraza I đích (ví dụ, Camptothecin và Irinotecan [CPT-11], v.v.), và các chất tương tự; 2) các chất liên kết AND đồng hóa trị (các chất alkyl hóa), như nitơ mù tạt (ví dụ, Mechlorethamin, Chlorambucil, Xyclophosphamid, Ifosphamid, và Busulfan [Myleran], v.v.), nitrosoure (ví dụ, Carmustin, Lomustin, và Semustin, v.v.), và các chất alkyl hóa khác (ví dụ, Dacarbazin, Hydroxymetylmelamin, Thiotepa, và Mitoxynin, v.v.); 3) các chất liên kết AND không đồng hóa trị (thuốc kháng sinh chống khối u), như chất ức chế axit nucleic (ví dụ, Dactinomycin [Actinomycin D], v.v.), anthracyclin (ví dụ, Daunorubicin [Daunomycin, và Cerubidin], Doxorubicin [Adriamycin], và Idarubicin [Idamycin], v.v.), anthracenedion (ví dụ, các chất tương tự anthracyclin, như, [Mitoxantron], v.v.), bleomycin (Blenoxan), v.v., và plicamycin (Mithramycin), và các chất tương tự; 4) chất chống chuyển hóa, như antifolat (ví dụ, Metotrexat, Folex, và Mexat, v.v.), chất chống chuyển hóa purin (ví dụ, 6-Mercaptopurin [6-MP, Purinhol], 6-Thioguanin [6-TG], Azathioprin, Axiclovir, Ganciclovir, Clodeoxyadenosin, 2-Clodeoxyadenosin [CdA], và 2'-Deoxycorformycin [Pentostatin], v.v.), chất đối kháng pyrimidin (ví dụ, flopyrimidin [ví dụ, 5-flouraxil (Atruxil), 5-flodeoxyuridin (FdUrd) (Floxuridin)] v.v.), và cytosin arabinosit (ví dụ, Cytosar [ara-C] và Fludarabin, v.v.), và các chất tương tự; 5) enzym có tác dụng chống ung thư, như L-asparaginaza; 6) hormone ức chế sự phát triển ung thư, bao gồm, glucocorticoid, như, antiestrogen (ví dụ, Tamoxifen, v.v.), antiandrogen không steroid (ví dụ, Flutamin, v.v.), và chất ức chế aromatasa (ví dụ, anastrozol [Arimidex], v.v.); 7) các hợp chất platin (ví dụ, Cisplatin và Carboplatin, v.v.); 8) các kháng thể đơn dòng liên hợp thuốc chống ung thư, độc tố, và/hoặc đồng vị phóng xạ, v.v.; 9) gen cải biến đáp ứng sinh học (ví dụ, interferon [ví dụ, IFN- α , v.v.] và interleukin [ví dụ, IL-2, v.v.], v.v.); 10) trị liệu miễn dịch adoptive; 11) các yếu tố phát triển tạo máu; 12) các chất gây biệt hóa tế bào khối u (ví dụ, tất cả trans-axit retinoic, v.v.); 13) các kỹ thuật liệu pháp gen; 14) các kỹ thuật liệu pháp sợi đối mã; 15) vaccin khối u; 16) các liệu pháp trực tiếp chống lại sự di căn khối u (ví dụ, Batimistat, v.v.); và 17) chất ức chế tạo mạch.

Theo một số phương án, chất chống ung thư là alkaloit, chất alkyl hóa, antitumor, kháng sinh, chất chống chuyển hóa, enzym có tác dụng chống ung thư, hormone ức chế sự phát triển ung thư, các hợp chất platin, các kháng thể đơn dòng liên hợp thuốc chống ung thư, gen cải biến đáp ứng sinh học (ví dụ, interferon [ví dụ, IFN- α , v.v.] và interleukin, các chất gây biệt hóa tế bào khối u, hoặc chất ức chế tạo mạch.

Theo một số phương án, chất chống ung thư được chọn từ nhóm bao gồm chất điều biến thụ thể estrogen, chất điều biến thụ thể androgen, chất điều biến thụ thể retinoit, chất gây độc tế bào/kìm hãm tế bào, chất chống tăng sinh, chất ức chế prenyl-protein transferaza, chất ức chế HMG-CoA reductaza, nitơ mù tạt, nitroso ure, chất ức chế tạo mạch, chất ức chế sự tăng sinh của tế bào và con đường truyền tín hiệu sự sống, chất gây ra cơ chế gây chết tế bào theo chương trình, các chất can thiệp vào điểm kiểm tra chu trình tế bào, các chất can thiệp vào thụ thể tyrosin kinaza (RTK - receptor tyrosine kinase), chất phong bế integrin, chất chống viêm không steroid (NSAID - nonsteroidal anti-inflammatory), chất chủ vận PPAR, chất ức chế kháng đa thuốc bẩm sinh (MDR), chất chống nôn, các chất có lợi trong việc điều trị thiếu máu, các chất có lợi trong việc điều trị bệnh giảm bạch cầu trung tính, thuốc tăng cường miễn dịch, biphosphonat, chất ức chế aromataza, các chất gây biệt hóa cuối cùng các tế bào thuộc khối u, chất ức chế γ -secretaza, và vacxin ung thư. Theo các phương án nhất định, chất chống ung thư được chọn từ nhóm bao gồm gemxitabin, idarubixin/xytarabin, etoposid phosphat, gleevec, temozolomit, bortezomib, letrozol, cetuximab, bevacizumab, nab-paclitaxel, docetaxel, erlotinib, pemetrexed, pemetrexed/carboplatin, paclitaxel/carboplatin, letrozol/xyclorophosphamit, temsirolimus, bevacizumab/temsirolimus, ipilimumab, RAD001, Pazopanib, FOLFIRI, BKM120, GSK1120212, PF-05212384/irinotecan, AZD2171, PF-04691502, xyclorophosphamit, cisplatin, xytarabin/daunorubicin, temsirolimus, erlotinib/temsirolimus, capecitabin, tamoxifen, bortezomib, trastuzumab, docetaxel/capecitabin, trastuzumab/tipifarnib, tipifarnib/gemxitabin, tootecan, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo các phương án nhất định, chất chống ung thư là cisplatin.

Theo một số phương án, chất can thiệp vào thụ thể tyrosin kinaza (RTK - receptor tyrosine kinase) (nghĩa là, chất ức chế EGFR) được chọn từ nhóm bao gồm afatinib, erlotinib, osimertinib (AZD9291), AZD3759, gefitinib. Theo các phương án nhất định, chất ức chế EGFR này là gefitinib.

Theo một số phương án, chất chống ung thư là chất gây độc tế bào. Theo các phương án nhất định, chất gây độc tế bào này được chọn từ nhóm bao gồm afatinib, erlotinib, osimertinib (AZD9291), AZD3759, gefitinib, tirapazimin, sertenef, cachectin, ifosfamid, tasonermin, lonidamin, carboplatin, altretamin, prednimustin, dibromdulcitol, ranimustin, fotemustin, nedaplatin, oxaliplatin, temozolomit, heptaplatin, estramustin, improsulfan tosilat, trofosfamid, nimustin, dibrospidi clorua, pumitepa, lobaplatin, satraplatin, profiromyxin, cisplatin, irofulven, dexifosfamid, cis-amindiclo(2-methylpyridin)platin, benzyguanin, glufosfamid, GPX100, (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platin(II)]bis[diamin-(clo)platin(II)]-tetraclorea, diarizidinylspermin, arsenic trioxit, 1-(11-dodexylamino-10-hydroxyundexyl)-3,7-dimetyl xantin, zorubixin, idarubixin, daunorubixin, bisantren, mitoxantron, pirarubixin, pinafit, valrubixin, amrubixin, antineoplaston, 3'-deamino-3'-morpholino-13-deoxo-10-hydroxycaminomyxin, anamyxin, galarubixin, elinafit, MEN10755, và 4-demetoxy-3-deamino-3-aziridinyl-4-metylsulphonyl-daunorubixin. Theo các phương án nhất định, chất chống ung thư này là cisplatin hoặc gefitinib.

Chế phẩm hỗn hợp thảo dược còn được nghiên cứu để nhận ra tiềm năng của chúng để điều trị ung thư phổi, đặc biệt là NSCLC. Theo thực tiễn của sáng chế, chế phẩm theo sáng chế cung cấp lợi ích lâm sàng hữu ích khi có hoặc không có chất chống ung thư.

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế cải thiện hiệu lực của hóa trị liệu dựa trên cisplatin. Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này làm tăng sự sản xuất biểu hiện của IL-1 β . Theo các phương án nhất định, chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này làm tăng sự sản xuất biểu hiện của TNF- α . Theo các phương án nhất định, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này ức chế tạo mạch, hoặc ABCG2. Theo các phương án nhất định, các chế phẩm này làm giảm việc truyền tín hiệu trung gian phospho-EGFR hoặc ngăn chặn quá trình phân giải lipid, hoặc giải quyết được vấn đề về tính kháng gefitinib.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ ở đối tượng, phương pháp này bao gồm việc dùng chất chiết hoặc bột của hỗn hợp thảo dược, tùy ý có chất chống ung thư cho đối tượng trong đó hỗn hợp thảo dược này chứa thành phần của ít nhất một loài thuộc một trong số các chi sau: *Astragalus*, *Cimicifuga*, *Foetida*, *Rhizoma*, *Ophiopogon*, *Radix*, *Atractylodes*

Lancea Rhizoma, Panax Gingsen-Red, Atractylodes Rhizoma-White, Massa Medicata Fermentata, Citrus Reticulata-Viride, Citrus Reticulata, Glycyrrhiza Radix, Schisandra Fructus, Angelica Sinensis Radix, Phellodendron Cortex, Alisma Rhizoma, Pueraria Radix, Ziziphus Fructus-Red, và Zingiber Officinale Radix. Theo các phương án nhất định, ung thư phổi không tế bào nhỏ là ung thư tuyến, hoặc caxinom tế bào lớn. Theo các phương án nhất định, phương pháp làm giảm tốc độ phát triển khối u gây ung thư phổi không tế bào nhỏ. Theo các phương án nhất định, phương pháp này làm giảm kích thước khối u hoặc thể tích khối u ung thư phổi không tế bào nhỏ. Theo các phương án nhất định, chất chống ung thư tùy ý được chọn từ nhóm bao gồm afatinib, erlotinib, osimertinib (AZD9291), AZD3759, gefitinib, gemxitabin, idarubixin/xytarabin, etopsit phosphat, gleevac, temozolomit, bortezomib, letrozol, cetuximab, bevacizumab, nab-paclitaxel, docetaxel, erlotinib, pemetrexed, pemetrexed/carboplatin, paxlitaxel/-carboplatin, letrozol/xyclophosphamit, temsirolimus, bevacizumab/temsirolimus, lpilimumab, RAD001, Pazopanib, FOLFIRI, BKM120, GSK1120212, PF-05212384/irinotecan, AZD2171, PF-04691502, xyclophosphamit, cisplatin, xytarabin/daunorubicin, temsirolimus, erlotinib/temsirolimus, capecitabin, tamoxifen, bortezomib, trastuzumab, docetaxel/capecitabin, trastuzumab/tipifarnib, tipifarnib/-gemxitabin, topotecan, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo các phương án nhất định, chất chống ung thư này là cisplatin hoặc gefitinib.

Theo một số phương án, chất chiết hoặc bột của hỗn hợp thảo dược, và chất chống ung thư tùy ý được dùng riêng rẽ, đồng thời hoặc liên tục. Theo một số phương án, chất chiết hoặc bột của hỗn hợp thảo dược, và chất chống ung thư tùy ý được dùng qua miệng, ngoài đường tiêu hóa, trong tĩnh mạch hoặc bằng cách tiêm.

Thuật ngữ y khoa và dược phẩm

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ sau đây được sử dụng trong đơn này, bao gồm bản mô tả và yêu cầu bảo hộ, có các định nghĩa được đưa ra dưới đây. Cần lưu ý rằng, như được sử dụng trong bản mô tả và các yêu cầu bảo hộ đi kèm, các dạng số ít bao gồm các dạng số nhiều trừ khi ngữ cảnh rõ ràng chỉ ra khác. Trừ khi được chỉ ra khác, các phương pháp khối phổ truyền thống, NMR, HPLC, hóa học protein, hóa sinh, các kỹ thuật ADN tái tổ hợp và dược học được sử dụng. Trong đơn này, việc sử dụng "hoặc" hoặc "và" có nghĩa là "và/hoặc" trừ khi được nêu khác đi. Hơn nữa, việc

sử dụng thuật ngữ "bao gồm" cũng như các dạng khác, như "gồm", "chứa" và "được chứa" không giới hạn. Phần mở đầu này được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích tổ chức và không được hiểu là giới hạn đối tượng được mô tả.

Thuật ngữ "chất mang", được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập đến các hợp chất hoặc các chất hoá học tương đối không độc tạo thuận lợi cho việc hợp nhất hợp chất vào tế bào hoặc mô.

Các thuật ngữ "dùng" hoặc thuật ngữ tương tự, được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là bao gồm việc dùng các chất điều trị được lựa chọn cho một bệnh nhân, và được dự định để bao gồm các phác đồ điều trị trong đó các chất này được sử dụng bằng đường dùng giống hoặc khác nhau hoặc tại cùng thời điểm hoặc khác nhau.

Thuật ngữ "chất pha loãng" đề cập đến các hợp chất hóa học được sử dụng để pha loãng hợp chất quan tâm trước khi vận chuyển. Các chất pha loãng cũng có thể được sử dụng để làm ổn định các hợp chất vì chúng có thể cung cấp môi trường ổn định hơn. Muối được hòa tan trong các dung dịch đệm (cũng có thể cung cấp sự kiểm soát hoặc duy trì độ pH) được sử dụng làm chất pha loãng trong lĩnh vực kỹ thuật, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở dung dịch nước muối đệm phosphat.

Các thuật ngữ "lượng hữu hiệu" hoặc "lượng cho hiệu quả điều trị", được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập đến lượng đủ chất hoặc hợp chất được sử dụng mà sẽ làm giảm đến một số mức độ một hoặc nhiều các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều trị. Kết quả có thể là làm giảm và/hoặc làm dịu dấu hiệu, triệu chứng, hoặc nguyên nhân của bệnh, hoặc sự thay đổi mong muốn bất kỳ khác của hệ thống sinh học. Ví dụ, "lượng hữu hiệu" để sử dụng điều trị là lượng chế phẩm chứa hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này được yêu cầu để làm giảm đáng kể về mặt lâm sàng các triệu chứng bệnh. Lượng "hiệu quả" thích hợp trong từng trường hợp cụ thể có thể được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật, như nghiên cứu liều tăng dần.

Các thuật ngữ "tăng cường" hoặc "làm tăng cường", được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là làm tăng hoặc kéo dài hiệu lực hoặc khoảng thời gian tác dụng mong muốn. Do đó, liên quan đến việc tăng cường tác dụng của chất điều trị, thuật ngữ "làm tăng cường" đề cập đến khả năng để làm tăng hoặc kéo dài, hiệu lực hoặc khoảng thời gian, tác dụng của các chất điều trị khác trên hệ thống. "Lượng tăng

cường hiệu quả", được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập đến lượng đủ để làm tăng cường hiệu quả của chất điều trị khác trong hệ thống mong muốn.

"Chất chuyển hoá" của hợp chất được bộc lộ trong mô tả này là dẫn xuất của hợp chất đó được tạo thành khi hợp chất này được chuyển hóa. Thuật ngữ "chất chuyển hóa có hoạt tính" đề cập đến dẫn xuất có hoạt tính sinh học của hợp chất được tạo thành khi chất này được chuyển hóa. Thuật ngữ "được chuyển hóa," được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập đến sự tổng hợp của các quá trình (bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các phản ứng thủy phân và các phản ứng được xúc tác bởi các enzym) bằng việc làm thay đổi chất cụ thể bởi sinh vật. Do đó, các enzym có thể tạo ra các thay đổi cấu trúc cụ thể đến hợp chất. Ví dụ, xytocrom P450 xúc tác các phản ứng oxy hoá và khử khác nhau trong khi uridin diphosphat glucuronyltransferaza xúc tác việc chuyển phân tử axit glucuronic được hoạt hóa thành rượu thơm, rượu béo, axit carboxylic, amin và các nhóm sulphydryl tự do. Các chất chuyển hóa của các hợp chất được bộc lộ trong mô tả này được xác định tùy ý bằng cách dùng các hợp chất cho vật chủ và phân tích các mẫu mô từ vật chủ, hoặc bằng cách ủ các hợp chất với các tế bào gan trong ống nghiệm và phân tích các hợp chất tạo thành.

Thuật ngữ "kết hợp" được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là sản phẩm tạo thành từ việc trộn hoặc kết hợp nhiều hơn một thành phần hoạt tính và bao gồm cả các dạng kết hợp cố định và không cố định của thành phần hoạt tính. Thuật ngữ "các dạng kết hợp cố định" nghĩa là các thành phần hoạt tính, ví dụ hỗn hợp thảo dược (ví dụ, chế phẩm 1 theo sáng chế, hoặc tương tự như mô tả trong bản mô tả này) và đồng chất, đều được sử dụng cho bệnh nhân đồng thời dưới hình thức của một vật thể hoặc liều duy nhất. Thuật ngữ "dạng kết hợp không cố định" nghĩa là các thành phần hoạt tính, ví dụ hỗn hợp thảo dược (ví dụ, chế phẩm 1 theo sáng chế, hoặc tương tự như được mô tả trong mô tả này) và đồng chất, được sử dụng cho bệnh nhân là các vật thể riêng rẽ hoặc là đồng thời, cùng lúc hoặc liên tục mà không có giới hạn về thời gian can thiệp cụ thể, trong đó việc dùng này cung cấp mức độ hiệu quả của hai hợp chất trong cơ thể của bệnh nhân. Cách thứ hai cũng áp dụng cho liệu pháp dung dịch hỗn hợp thuốc, ví dụ việc dùng ba hoặc nhiều hơn các thành phần hoạt tính.

Thuật ngữ "đối tượng" hoặc "bệnh nhân" bao gồm động vật có vú. Ví dụ về động vật có vú bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bất kỳ đối tượng nào thuộc lớp Mammalian: con người, động vật linh trưởng không phải người như tinh tinh, các loài

khí không đuôi và khí khác; động vật ở trang trại như gia súc, ngựa, cừu, dê, lợn; vật nuôi như thỏ, chó và mèo; động vật thí nghiệm bao gồm bộ gặm nhấm, như chuột cống, chuột nhắt và chuột lang, và các động vật tương tự. Theo một phương án, động vật có vú là người.

Các thuật ngữ "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự điều trị", được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm việc làm dịu, làm giảm bớt hoặc cải thiện ít nhất một triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh, ngăn ngừa các triệu chứng khác, ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh, ví dụ, làm ngừng sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh, làm giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh, gây ra sự thoái triển bệnh hoặc tình trạng bệnh, làm giảm tình trạng bệnh gây ra bởi bệnh hoặc tình trạng bệnh, hoặc làm dừng các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh bằng cách dự phòng và/hoặc điều trị.

Các đường dùng và liều lượng

Đường dùng thích hợp bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, miệng, trong tĩnh mạch, trực tràng, sol khí, ngoài đường tiêu hóa, mắt, phổi, qua niêm mạc, qua da, âm đạo, tai, và mũi và dùng tại chỗ. Ngoài ra, chỉ bằng ví dụ, phân phối ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm trong cơ, dưới da, tĩnh mạch, trong tủy, cũng như tiêm nội tủy mạc, trực tiếp trong tâm thất, trong màng bụng, trong mạch bạch huyết và trong mũi.

Theo các phương án nhất định, chất chống ung thư được dùng cục bộ hơn là dùng toàn thân, ví dụ bằng cách tiêm hợp chất trực tiếp vào cơ quan, thường ở dạng bào chế lưu trữ hoặc dạng chế phẩm giải phóng bền vững. Theo các phương án cụ thể, các dạng chế phẩm có tác dụng kéo dài được sử dụng bằng cách cấy ghép (ví dụ dưới da hoặc trong cơ) hoặc bằng cách tiêm trong cơ. Hơn thế nữa, theo các phương pháp khác, thuốc được phân phối trong hệ thống phân phối thuốc hướng đích, ví dụ, trong liposom được phủ kháng thể đặc hiệu cơ quan. Theo các phương án này, liposom được hướng đích và được hấp thụ chọn lọc bởi cơ quan. Theo các phương án khác, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được cung cấp dưới dạng chế phẩm giải phóng nhanh, dưới dạng chế phẩm giải phóng kéo dài, hoặc dưới dạng chế phẩm giải phóng chất trung gian. Theo các phương án khác, hợp chất được mô tả trong mô tả này được sử dụng tại chỗ.

Theo một số phương án, chất chống ung thư được dùng ngoài đường tiêu hóa hoặc trong tĩnh mạch. Theo các phương án khác, chất chống ung thư được dùng bằng cách tiêm. Theo một số phương án, chất chống ung thư được dùng qua miệng.

Trong trường hợp tình trạng bệnh của bệnh nhân không cải thiện, tùy theo quyết định của bác sĩ dùng các hợp chất này có thể được dùng thường xuyên, nghĩa là, trong một khoảng thời gian dài, bao gồm trong suốt khoảng thời gian tuổi đời của bệnh nhân để cải thiện hoặc nếu không thì kiểm soát hoặc hạn chế các triệu chứng bệnh hoặc tình trạng bệnh của bệnh nhân. Trong trường hợp tình trạng của bệnh nhân được cải thiện, tùy theo quyết định của bác sĩ, việc dùng các hợp chất có thể là liên tục hoặc tạm thời ngừng một thời gian nhất định (nghĩa là, "nghỉ dùng thuốc").

Các phạm vi nói trên chỉ là gợi ý, vì số lượng biến đổi liên quan đến phác đồ điều trị cá nhân là lớn, và việc lệch đáng kể khỏi các giá trị được đề nghị này phải không phải là không có. Liều lượng như vậy có thể được thay đổi tùy thuộc vào một số biến đổi, không bị giới hạn ở hoạt tính của hợp chất được sử dụng, bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều trị, chế độ dùng, yêu cầu của từng đối tượng, mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh đang được điều trị, và sự đánh giá của bác sĩ.

Độc tính và hiệu lực điều trị của các phác đồ điều trị này có thể được xác định bằng quy trình được chuẩn trong nuôi cấy tế bào hoặc thí nghiệm động vật, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, để xác định LD₅₀ (liều gây chết 50% dân số) và ED₅₀ (liều có hiệu quả điều trị ở 50% dân số). Tỷ lệ liều lượng giữa độc tố và hiệu quả điều trị là chỉ số điều trị và nó có thể được thể hiện bằng tỷ lệ giữa LD₅₀ và ED₅₀. Các hợp chất thể hiện chỉ số điều trị cao được ưu tiên. Số liệu có nguồn gốc từ các thử nghiệm nuôi cấy tế bào và các nghiên cứu trên động vật có thể được sử dụng trong việc tạo ra khoảng liều dùng để sử dụng cho con người. Liều lượng của các hợp chất này tốt hơn là nằm trong khoảng nồng độ tuần hoàn bao gồm ED₅₀ với độc tính tối thiểu. Liều lượng này có thể thay đổi trong khoảng này tùy thuộc vào dạng liều được sử dụng và đường dùng được sử dụng.

Xem xét việc điều trị kết hợp chung

Nói chung, chế phẩm được mô tả trong mô tả này, và trong các phương án mà liệu pháp kết hợp được sử dụng dựa trên mô hình hoạt động được mô tả trong bản mô tả này, các chất khác không cần phải được dùng trong cùng được phẩm, và theo một số

phương án, bởi vì các đặc tính vật lý và hóa học khác nhau, được dùng bằng các đường khác nhau. Theo một số phương án, việc dùng ban đầu được thực hiện theo các quy trình được thiết lập, và sau đó, dựa trên các tác dụng được quan sát, liều lượng, các chế độ dùng và thời gian dùng được điều chỉnh bởi bác sĩ chuyên khoa.

Theo một số phương án, liều lượng điều trị hiệu quả thay đổi khi thuốc được sử dụng trong sự kết hợp điều trị. Điều trị kết hợp còn bao gồm việc điều trị định kỳ bắt đầu và dừng lại ở các thời điểm khác nhau để hỗ trợ việc quản lý lâm sàng bệnh nhân. Đối với các liệu pháp kết hợp được mô tả trong mô tả này, liều dùng các hợp chất được cùng sử dụng thay đổi tùy thuộc vào loại đồng thuốc được sử dụng, vào thuốc cụ thể được sử dụng, vào bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh đang được điều trị và v.v..

Cần hiểu rằng theo một số phương án, phác đồ liều lượng để điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện (các) tình trạng bệnh cần được làm giảm, được cải biến theo nhiều yếu tố khác nhau. Các yếu tố này bao gồm rối loạn mà đối tượng phải chịu đựng, cũng như tuổi, cân nặng, giới tính, chế độ ăn uống, và điều kiện y tế của đối tượng. Do đó, theo các phương án khác, phác đồ liều lượng được sử dụng thực tế thay đổi rộng rãi và do đó sai khác so với các phác đồ liều lượng được nêu ra trong bản mô tả này.

Cần hiểu rằng theo một số phương án, phác đồ liều lượng để điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện (các) tình trạng bệnh cần được làm giảm, được cải biến theo nhiều yếu tố khác nhau. Các yếu tố này bao gồm rối loạn mà đối tượng phải chịu đựng, cũng như tuổi, cân nặng, giới tính, chế độ ăn uống, và điều kiện y tế của đối tượng. Do đó, theo các phương án khác, phác đồ liều lượng được sử dụng thực tế thay đổi rộng rãi và do đó sai khác so với các phác đồ liều lượng được nêu ra trong bản mô tả này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Nguyên liệu thảo dược và việc bào chế các chất chiết hỗn hợp thảo dược

Nước sắc của chế phẩm 1 được sử dụng trong nghiên cứu này được chuẩn bị là bột đã khô lạnh được chiết bằng nước từ các thành phần sau đây: *Astragalus Radix* (Rễ tử vân anh) 12,50%, *Cimicifuga Foetida Rhizoma* (Thăng ma) 12,50%, *Ophiopogon Radix* (Mạch môn đông) 8,33%, *Atractylodes Lancea Rhizoma* (Thương truật) 8,33%, *Panax Ginsen-Red* (Rễ nhân sâm) 6,25%, *Atractylodes Rhizoma-White* (Bạch truật) 6,25%, *Massa Medicata Fermentata* (Thần khúc) 4,17%, *Citrus Reticulata-Viride*

(Thanh bì) 4,17%, *Citrus Reticulata* (Vỏ quýt) 4,17%, *Glycyrrhizae Radix* (Cam thảo) 4,17%, *Schisandra Fructus* (Ngũ vị tử) 4,17%, *Angelica Sinensis Radix* (Đương quy) 4,17%, *Phellodendron Cortex* (Hoàng bá) 4,17%, *Alisma Rhizoma* (Trạch tả) 4,17%, *Pueraria Radix* (Cát căn) 4,16%, *Ziziphus Fructus*-Red (Táo tàu) 4,16%, và *Zingiber Officinale Radix* (Sinh khương) 4,16%. Chế phẩm 1 được sử dụng làm thuốc Trung Quốc để giải nhiệt mùa hè, tăng cường khí, nuôi dưỡng âm, và tạo ra chất lỏng.

Nước sắc của *Astragalus membranaceus* và Các phương thuốc kết hợp để làm giảm nhiệt và tăng cường khí được hòa tan trong nước (được đề cập đến là nước chiết AM và chế phẩm 1, tương ứng) hoặc dimethyl sulfoxit (được đề cập đến là dịch chiết AM bằng DMSO và chế phẩm 4, tương ứng). Chúng được bào chế bằng cách xoay 1 phút và để yên 5 phút (3 chu kỳ), ly tâm ngay lập tức trong 10 phút (4000 vòng/phút, hai lần) và được lọc qua một bộ lọc 0,45 μ m (Millipore) để thu được dịch nổi. Theo một số ví dụ, nước sắc Thanh-Shu-Yi-Qi-Tang và Các phương thuốc kết hợp để làm giảm nhiệt và tăng cường khí chất chiết thảo dược được cô thành bột được chiết bằng ethanol (được đề cập đến là chế phẩm 3 và chế phẩm 5, tương ứng) hoặc nước (được đề cập đến là chế phẩm 2). Đối với việc chiết bằng nước hoặc ethanol, mỗi gam thành phần được hòa tan trong 10 mL nước hoặc 95% ethanol (trong một giờ), sau đó nhẹ nhàng loại bỏ các dung môi bằng thiết bị làm bay hơi quay. Tất cả các chế phẩm được chia đều và dự trữ ở nhiệt độ -20°C làm dung dịch gốc cho các thí nghiệm.

So với *Astragalus* chỉ để tăng cường nhận biết miễn dịch ung thư phổi, các chế phẩm sau đây được điều chế.

Bảng 1. Các chế phẩm trong số các chế phẩm khác nhau theo sáng chế

Thành phần và phương pháp	Sự chiết	Dung môi được hòa tan	Mẫu
Chất chiết dạng nước của nước sắc <i>Astragalus membranaceus</i>	H ₂ O	H ₂ O	AM chiết bằng nước
Nước sắc <i>Astragalus membranaceus</i>	Không	DMSO	AM chiết bằng DMSO
Các phương thuốc kết hợp để làm giảm nhiệt và tăng cường khí	Không	H ₂ O	Chế phẩm 1

Thành phần và phương pháp	Sự chiết	Dung môi được hòa tan	Mẫu
Chất chiết dạng nước của Các phương thuốc kết hợp để làm giảm nhiệt và tăng cường khí	H ₂ O	H ₂ O	Chế phẩm 2
Chất chiết etanol của Các phương thuốc kết hợp để làm giảm nhiệt và tăng cường khí	EtOH	DMSO	Chế phẩm 3
Nước sắc Các phương thuốc kết hợp để làm giảm nhiệt và tăng cường khí	Không	DMSO	Chế phẩm 4
Nước sắc chất chiết etanol của Các phương thuốc kết hợp để làm giảm nhiệt và tăng cường khí	EtOH	DMSO	Chế phẩm 5

Ví dụ 2. Chuẩn bị các dòng tế bào và nuôi cấy tế bào

Tất cả các dòng tế bào ung thư phổi được duy trì trong RPMI bổ sung huyết thanh bào thai bê 10% (FBS, Invitrogen) và 2 mM L-glutamin (Invitrogen), dung dịch penixilin/Streptomycin/Amphotericin B 1%, NEAA 1% (Axit amin không thiết yếu) ở nhiệt độ 37°C trong CO₂ 5%.

Ví dụ 3: Nghiên cứu khả năng sống của tế bào ung thư chế phẩm 2, chế phẩm 3 so với dịch chiết AM bằng DMSO

Thử nghiệm khả năng sống của tế bào

Trong nghiên cứu này, các dòng tế bào khác nhau như các tế bào ung thư ung thư tuyến phổi, A549, CL141, và CL97 (chứa các đột biến EGFR-G719A-T790M), H441, H23, HCC827, PC-9, H1650, H1975, các tế bào ung thư vảy phổi, CL152, H226, H1299, và caxinom phổi tế bào lớn, H460 được điều trị với lượng bằng 25, 50, 100, 200, 400 µg/ml của dịch chiết AM bằng DMSO, chế phẩm 2 và chế phẩm 3 trong 10 ngày. Cụm tế bào được xác định là bao gồm ít nhất 50 tế bào. Các cụm tế bào được cố định bằng hỗn hợp metanol và axit axetic (3:1) và được nhuộm bằng tím tinh thể 0,5%. Các giá trị IC₅₀ của chế phẩm 3 thấp hơn chế phẩm 2 ở tất cả các dòng tế bào. Do đó, chế phẩm 3 có thể ức chế hiệu quả sự tạo thành cụm tế bào (Bảng 2, bên trái). Hơn nữa, để điều tra độ độc tế bào của chế phẩm 2 và chế phẩm 3, các tế bào khác

nhau được xử lý bằng chế phẩm 2 và chế phẩm 3 trong 24, 48 và 72 giờ, sau đó là thử nghiệm so màu sulforhodamin B (SRB). Số liệu thể hiện rằng chế phẩm 3 làm giảm khả năng sống của tế bào A549 (giá trị IC_{50} bằng khoảng 294 ± 43 $\mu\text{g/ml}$) khoảng 50% trong 72 giờ (Bảng 2, bên phải). Cả hai chế phẩm 2 và chế phẩm 3 cùng nhau làm giảm khả năng tạo ra các cụm tế bào trong các tế bào ung thư phổi khác nhau. Chế phẩm 3 có độ độc tế bào thấp trong thử nghiệm SRB, nhưng có khả năng ức chế đáng kể sự tạo thành cụm tế bào với nồng độ thấp hơn. Số liệu *in vitro* chỉ ra rằng chế phẩm 3 có thể là chất chống tế bào ung thư phổi tốt hơn chế phẩm 2.

Bảng 2: Tổng hợp độ độc tế bào và các kết quả gen dòng đơn tính của chế phẩm 2, chế phẩm 3 và dịch chiết AM bằng DMSO trong các dòng tế bào ung thư phổi khác nhau

Dòng tế bào	Thử nghiệm gen dòng đơn tính			Thử nghiệm SRB	
	IC_{50} của dịch chiết AM bằng DMSO ($\mu\text{g/mL}$)	IC_{50} của chế phẩm 2 ($\mu\text{g/mL}$)	IC_{50} của chế phẩm 3 ($\mu\text{g/mL}$)	IC_{50} của chế phẩm 2 ($\mu\text{g/mL}$) trong 72 giờ	IC_{50} của chế phẩm 3 ($\mu\text{g/mL}$) trong 72 giờ
A549	>400	>400	155 ± 16	>400	294 ± 43
CL141	ND	>400	258 ± 50	>400	>400
NCI-H441	ND	>400	171 ± 22	>400	>400
NCI-H23	ND	>400	197 ± 33	>400	>400
HCC827	ND	>400	247 ± 17	>400	>400
PC-9	ND	295 ± 30	142 ± 36	>400	>400
NCI-H1650	ND	ND	ND	>400	>400
CL97	ND	>400	168 ± 15	>400	>400
NCI-H1975	ND	316 ± 14	158 ± 15	>400	>400
CL152	ND	195 ± 15	175 ± 10	>400	>400
NCI-H226	ND	272 ± 34	171 ± 16	>400	>400
NCI-H1299	>400	ND	ND	ND	ND
NCI-H460	ND	>400	195 ± 45	>400	>400

Ví dụ 4. Nghiên cứu liệu pháp kết hợp của các chế phẩm theo sáng chế với cisplatin hoặc gefitinib

Độ độc tế bào của việc điều trị kết hợp cisplatin hoặc gefitinib (chất ức chế tyrosin-kinaza) với chế phẩm 3 trong các tế bào ung thư phổi được nghiên cứu. Các tế bào được nuôi trong các tấm 96 lỗ trong 1 ngày. Các thuốc thử nghiệm được bổ sung 24 giờ sau khi nuôi tế bào và được ủ trong 48 hoặc 72 giờ. Số tế bào sống được ước tính bằng cách sử dụng thử nghiệm Sulforhodamin B (thử nghiệm SRB). Các tế bào bào được cố định bằng axit tricloaxetic (TCA) 10% trong 1 giờ. TCA sau đó được loại bỏ và nhuộm bằng sulforhodamin B (SRB) trong 1 giờ. Sau khi rửa các tấm bằng axit axetic 1%, 20 mM dung dịch bazơ Tris được bổ sung vào mỗi lỗ để hoà tan thuốc nhuộm liên kết protein, sau đó xác định cường độ màu ở bước sóng 540 nm trong đầu đọc vi đĩa. DMSO hoặc các tế bào được điều trị bằng chất dẫn thuốc tương ứng được xem là đối chứng và được quy cho giá trị là 100%.

Tỷ lệ sống sót của tế bào để điều trị kết hợp cisplatin hoặc gefitinib với chế phẩm 3 cho thấy sự kết hợp thuốc làm tăng độ độc tế bào của cisplatin hoặc gefitinib khi so với chỉ cisplatin hoặc gefitinib (Fig.1A-C). Theo kết quả phân tích thống kê, nồng độ của gefitinib hoặc/và chế phẩm 3 cho thấy độ độc tế bào trên các tế bào ung thư phổi (đánh dấu bằng dấu thăng). Và độ độc tế bào của sự kết hợp thuốc trên các tế bào ung thư phổi tăng đáng kể so với một thuốc đơn lẻ (đánh dấu bằng dấu hoa thị). Đáng quan tâm, khi AM được hòa tan với H₂O, nước chiết AM có tác dụng hợp lực với cisplatin (Hình 2).

Tiếp theo, sự phân tách của CSC bằng cách sử dụng phương pháp quần thể phụ nhờ phân tích tế bào theo dòng chảy của các dòng tế bào tương ứng A549, CL141, và H441 được thực hiện với nước chiết AM, dịch chiết AM bằng DMSO, chế phẩm 3, 4, và 5. Các tế bào CL141 quần thể phụ (Fig.3A) bị chặn sau khi điều trị bằng nước chiết AM, dịch chiết AM bằng DMSO, chế phẩm 4, và chế phẩm 5 trong 48 giờ. Các tập hợp quần thể phụ giống tế bào gốc ung thư được làm giảm đáng kể bằng nước chiết AM, dịch chiết AM bằng DMSO, chế phẩm 4, và chế phẩm 5. Như được thể hiện trên Fig.3B, chế phẩm 3 có thể làm giảm các quần thể phụ các dòng tế bào ung thư phổi, bao gồm CL97, CL141, và H441.

Ví dụ 5: Nghiên cứu sự ức chế tạo thành cụm tế bào trong caxinom phổi không tế bào nhỏ bằng chế phẩm 3.

Các tế bào được nuôi trong tám 6 lỗ với 800 tế bào mỗi lỗ trong 14 ngày. Thuốc thử được bổ sung 24 giờ sau khi nuôi tế bào. Môi trường và thuốc được thay đổi 4 ngày một lần. Sau khi điều trị, các tế bào được rửa bằng PBS, và các cụm tế bào này được cố định bằng dung dịch cố định (metanol:axit axetic=3:1) và nhuộm với tím tinh thể 0,5% trong metanol. Sau khi loại bỏ tím tinh thể cẩn thận và rửa sạch bằng nước máy, các cụm tế bào được đếm bằng tay. Mỗi thí nghiệm được thực hiện độc lập tối thiểu ba lần và độ lệch tế bào được tính bằng trung bình $\pm$ SD.

Thử nghiệm gen dòng đơn tính được sử dụng để kiểm tra khả năng ức chế sự tạo thành các cụm tế bào ở các tế bào A549 (Fig.4A) từ năm nhãn khác nhau (nhãn A-nhãn E) của chế phẩm 3 (200 μ g/ml) và BZ-EtOH (200 μ g/ml) (Fig.4B), là thuốc thảo dược Trung Quốc khác (Bun-Zong-Yi-Qi-Tang) có 9 thành phần tương tự chế phẩm 1 là đối chứng âm. BZ có 8 thành phần giống chế phẩm 1 (là *Astragalus*, *Cimicifuga Foetida Rhizoma*, *Panax Gingsen-Red*, *Atractylodes Rhizoma-White*, *Citrus Reticulata*, *Glycyrrhiza Radix*, *Angelica Sinensis Radix*, *Ziziphus Fructus*, và *Zingiber Officinale Radix*) và một thành phần khác (là *Bupleurum chinense*).

Ngoài ra, các tế bào A549 được xử lý với liều lượng chế phẩm 3 khác nhau, từ nhãn cụ thể được sử dụng trong nghiên cứu này (Fig.4C), và năm lô khác (mê A-mê E) của chế sản phẩm 3 (200 μ g/ml) từ nhãn tương tự, sau đó thử nghiệm gen dòng đơn tính (Fig.4D). Các tế bào đối chứng được điều trị bằng dung môi (DMSO) và các cụm tế bào được tính là 100%. Một cụm tế bào được xác định bao gồm ít nhất 50 tế bào. (kiểm định t, *: giá trị p <0,05; **: giá trị p <0,01; ***: giá trị p <0,001).

Số liệu cho thấy rằng tất cả các nhãn khác nhau (nghĩa là, mê) của chế phẩm 1, nhưng không phải là BZ, có một số mức độ có khả năng chống tạo thành cụm tế bào.

Ví dụ 6: Nghiên cứu khả năng sống của tế bào giống tế bào gốc ung thư bằng chế phẩm 3.

Các tế bào được nuôi trong đĩa 6 cm với 5×10^5 tế bào mỗi đĩa trong 1 ngày. Các thuốc thử được bổ sung 24 giờ sau khi nuôi tế bào và được ủ trong 48 giờ. Huyền phù tế bào đơn của các tế bào được tách ra từ các đĩa bằng Trypsin-EDTA (Invitrogen) và làm huyền phù ở mật độ 1×10^6 tế bào/mL trong dịch muối dịch cân bằng của Hank (HBSS) được bổ sung huyết thanh phôi thai bê 3% và 10 mM Hepes. Các tế bào này sau đó được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 90 phút với 20 μ g/mL Hoechst 33342 (Sigma

Chemical, St. Louis, MO), một mình hoặc trong sự có mặt của 50 $\mu\text{mol/L}$ verapamil (Sigma), chất ức chế chất vận chuyển ABC nhạy cảm với verapamil. Sau 90 phút ủ, các tế bào được ly tâm ngay lập tức trong 5 phút ở 3000 m/s^2 và ở nhiệt độ 4°C và được tái huyền phù trong đá lạnh HBSS. Các tế bào này được giữ trên băng để ức chế sự thoát ra của thuốc nhuộm Hoechst, và 1 $\mu\text{g/mL}$ propidi iodua (BD) được bổ sung vào để phân biệt tế bào chết. Cuối cùng, các tế bào này được lọc qua một lưới lọc tế bào 40 μm (BD) để thu được các tế bào huyền phù đơn. Phân tích và tinh chế bằng tế bào bằng bước sóng đôi được thực hiện trên FACS Vantage SE laser đôi (BD). Hoechst 33342 được kích thích ở ánh sáng UV 355 nm và phát ra huỳnh quang màu xanh bằng bộ lọc thông dải 450/20 và huỳnh quang đỏ với 675 nm bộ lọc cạnh dải dài (EFLP). Một gương phản chiếu gương lưỡng cực 610 nm (DMSP) được sử dụng để tách các bước sóng phát ra. Tế bào dương tính PI (chết) được loại trừ khỏi phân tích.

Để nuôi cấy tế bào giống tế bào gốc ung thư và so sánh đặc tính của chúng với tế bào ung thư bố mẹ. Các khối u CL141 và CL97 hình cầu cho thấy sự tăng điều chỉnh các gen đánh dấu CD133 và CD44 tế bào gốc ung thư phổi được tạo ra để đánh giá hiệu lực của chế phẩm 3. (Xem Fig.5A-B) Trong thử nghiệm độ độc tế bào ở tế bào giống tế bào gốc ung thư thể hiện rằng chế phẩm 3 có độ độc tế bào đáng kể trên tế bào giống tế bào gốc ung thư, nhưng không có ở trên các tế bào bố mẹ. (Xem Fig.5C-D)

Fig.5A thể hiện các kết quả hình thái tế bào của các tế bào CLNA và CL141 bố mẹ và chúng giống không bám dính các tế bào hình cầu CL97 và CL141. Các kết quả sử dụng phương pháp phân tách Western để kiểm tra sự biểu hiện của các gen đánh dấu tế bào gốc trong các tế bào CL97 và CL141 bố mẹ và hình cầu được thể hiện trên Fig.5B. Các tế bào hình cầu thế hệ thứ hai CL97 và CL141 được xử lý bằng các nồng độ khác nhau của chế phẩm 3 trong 48 giờ và các tế bào sống sót được đếm như được thể hiện trong các Fig.5C và Fig.5D (các tế bào đối chứng được xử lý bằng DMSO và được sử dụng là 100%). (kiểm định t, *: giá trị $p < 0,05$; **: giá trị $p < 0,01$, ***: giá trị $p < 0,001$). Chế phẩm 3 được làm giảm đáng kể khả năng sống của các tế bào hình cầu giống tế bào gốc, nhưng không ở trong các tế bào ung thư phổi.

Ví dụ 7: Các nghiên cứu về các gen đánh dấu tế bào gốc và sự biểu hiện đích Wnt bằng chế phẩm 3

EZH2 (gen tăng cường tương đồng zeste 2), là gen quan trọng được biết là để điều hòa chu kỳ tế bào, sửa chữa ADN, và biệt hóa tế bào. EZH2 cũng được báo cáo để liên kết với nhiều loại tế bào gốc ung thư. Các nghiên cứu về các gen đánh dấu tế bào gốc và sự biểu hiện đích Wnt bằng chế phẩm 3 được thực hiện.

Các CL97 và CL141 hình cầu được gieo vào bình 25T. Các tế bào bố mẹ, CL97 và CL141 được gieo vào đĩa nuôi cấy. Sau 48 giờ không xử lý, các tế bào thu được được phân tích thẩm tách Western. Các mẫu được chạy trên gel Tris-Glyxin 10% và được điện di gel polyacrylamit SDS và được truyền điện trên màng PVDF (Millipore). Kháng thể thứ nhất là từ tín hiệu tế bào, và kháng thể thứ hai cho liên hợp peroxidaza cải ố ven biển kháng thể (HRP) từ GeneTex. Việc phát hiện protein được thực hiện bằng phương pháp phát quang bằng phản ứng hóa học (ECLTM) được bắt giữ bằng hệ thống hình ảnh phát quang (LAS-4000TM, Fuji Photo Film Co., Ltd).

Các kết quả nghiên cứu được thể hiện trên các Fig.6A-C. Sau khi xử lý bằng chế phẩm 3, EZH2 được điều hòa xuống trong các tế bào hình cầu CL97 và CL141, tương ứng như được thể hiện trên Fig.6A. Theo kết quả trên Fig.6B, chế phẩm 3 có thể làm giảm gen đánh dấu tế bào gốc, Oct4, trong A549-ON, là dòng vô tính ổn định với sự biểu hiện quá mức của Oct4 và Nanog. Dựa vào Fig.6C, chế phẩm 3 có thể làm giảm đáng kể các gen đánh dấu tế bào gốc ung thư phổi (như CD133, Oct4 và Sox2) và các đích Wnt (beta-catenin và p-GSK3 β) theo cách phụ thuộc liều trong các CL141 hình cầu.

Ví dụ 8: Nghiên cứu sự ức chế hoạt động vận chuyển ABCG2 bằng chế phẩm 2 và 3

Các hoạt động của chế phẩm 3 và chế phẩm 2 trên phân họ G caset liên kết ATP thành viên 2, ABCG2 (cũng được biết là protein chống ung thư vú, BCRP), là bơm giải phóng thuốc khỏi màng huyết tương mà có liên quan đến kiểu hình kháng đa thuốc và là gen đánh dấu quần thể phụ để xác định CSC trong các loại ung thư phổi được kiểm tra. Phát hiện ra rằng chế phẩm 3, nhưng không phải chế phẩm 2, có thể ức chế trung bình hoạt động vận chuyển của ABCG2 trong các tế bào R482-HEK293 (các tế bào HEK293 được truyền ổn định với protein ABCG2 kiểu đại ở người). Ko143 là chất ức chế chuẩn của ABCG2, và được sử dụng ở đây làm đối chứng dương (Fig.7A/B).

Sự tích tụ huỳnh quang pheophorbite-A (PHA) trong các tế bào HEK293 bổ mẹ nhạy cảm với thuốc hoặc các tế bào HEK293 được gây nhiễm ABCG2 (được đề cập đến là R482-HEK293) được xác định trong sự vắng mặt hoặc có mặt của chế phẩm 3 (200 µg/ml) (7A) và chế phẩm 2 (200 µg/ml) (7B) hoặc 3 µM ABCG2 chất ức chế Ko143 đã biết, sau đó phân tích ngay nhờ phân tích tế bào theo dòng chảy.

Ví dụ 9: Các nghiên cứu ELISA về sự biểu hiện IL-1β trong đại thực bào THP-1

Sự biệt hóa bạch cầu đơn nhân THP-1 gây ra bởi phorbol myristat axetat (PMA). Tóm lại, các tế bào được xử lý trước bằng thuốc trong 1 giờ. Sau khi xử lý, môi trường tế bào được thu lại. Trong các mẫu dịch nổi, mức IL-1 beta và TNF alpha tổng số ở người được xác định bằng cách sử dụng bộ kit thử nghiệm chất hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (ELISA) (eBioscience 88-7010-88 và eBioscience 88-7346-88). Các mẫu (50 µl) được bổ sung vào tấm 96 lỗ, được phủ trước bằng các kháng thể đơn dòng xytokin tương ứng và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi rửa bằng PBST, kháng thể thứ hai được bổ sung, và tấm này được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi rửa, 100 µl dung dịch Avidin-HRP được bổ sung và được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Sau khi rửa, 100 µl/lỗ dung dịch chất nền được bổ sung và ủ ở nhiệt độ phòng trong tối. Phản ứng này được dừng lại bằng cách bổ sung H₃PO₄, và giá trị mật độ quang học (OD) được đo ở 450 nm.

Như được thể hiện trên các Fig.8A-D, việc điều trị một mình bằng chế phẩm 4 làm tăng sự sản xuất biểu hiện của IL-1β trong đại thực bào THP-1 ở người (8A). Chế phẩm 4 có thể kích thích IL-1β sau khi được xử lý bằng LPS (8B). Việc điều trị một mình bằng chế phẩm 4 làm tăng sự sản xuất biểu hiện của TNF-α trong đại thực bào THP-1 ở người (5C). Chế phẩm 4, đặc biệt là ở nồng độ cao hơn, ức chế LPS-đã kích thích sự biểu hiện TNF-α (5D), gợi ý rằng chế phẩm 4 có thể kích thích hệ thống miễn dịch (đáp ứng phản ứng). Chế phẩm 4, đặc biệt là ở nồng độ cao hơn, đã ức chế đáng kể sự biểu hiện TNF-α được kích thích bởi LPS, chỉ ra rằng chế phẩm 4 có thể thể hiện tác dụng chống viêm. Thử nghiệm, cả hai chế phẩm 4 và dịch chiết AM bằng DMSO một mình đều làm tăng sự biểu hiện TNF-α trong đại thực bào THP-1 ở người. Đáng ngạc nhiên, chế phẩm 4 có hiệu lực hơn dịch chiết AM bằng DMSO. Các kết quả này cho thấy rằng cả hai dịch chiết AM bằng DMSO và chế phẩm 4 (và các chất tương tự) có thể kích thích hệ thống miễn dịch (đáp ứng miễn dịch) (Fig.8A-D). dịch chiết AM

bằng DMSO và chế phẩm làm ví dụ theo sáng chế, chế phẩm 4, đặc biệt là ở nồng độ cao hơn đã làm ức chế đáng kể sự biểu hiện TNF- α được kích thích bởi LPS, chỉ ra rằng cả hai chế phẩm theo sáng chế (như chế phẩm 4) và dịch chiết AM bằng DMSO thể hiện tác dụng chống viêm. Kết hợp với nhau, các số liệu này cho thấy rằng chế phẩm 4 và dịch chiết AM bằng DMSO có thể làm tăng cường hệ thống và chức năng miễn dịch như là thuốc trị liệu miễn dịch hoặc thuốc điều hoà miễn dịch.

Ví dụ 10: Các nghiên cứu về sự phân giải lipid và sự biệt hóa tế bào tạo mỡ trong các tế bào tạo mỡ 3T3-L1 bằng các chế phẩm 2 và 3

Các tế bào tạo mỡ 3T3-L1 đã biệt hóa được ủ trong môi trường không có huyết thanh trong 6 giờ, và nồng độ glycerol trong môi trường được xác định sau khi xử lý trong 24 giờ. Hiệu quả của các chế phẩm 2 và 3 đối với sự thay đổi trong sự tích tụ triglycerit trong quá trình biệt hóa tế bào tạo mỡ và protein liên kết axit béo tế bào tạo mỡ (AP2) được xác định trong bảng x.

Bảng 3. Ảnh hưởng của chế phẩm 2 và 3 đối với sự phân giải lipid và sự biệt hóa tế bào tạo mỡ trong các tế bào tạo mỡ 3T3-L1

	Sự phân giải lipid	Sự biệt hóa	
	Giải phóng glycerol	Sự biểu hiện của protein liên kết axit béo tế bào tạo mỡ (AP2)	Hàm lượng triglycerit
Đối chứng	1	1	1
Chế phẩm 2	0,62	2,29	1,09
Chế phẩm 3	0,68	1,10	1,45

Lưu ý: Sự biểu hiện AP2 > 1 hoặc hàm lượng triglycerit > 1: Các thuốc này có tiềm năng làm tăng cường sự biệt hóa của tế bào tạo mỡ. Sự biểu hiện AP2 > 1 hoặc hàm lượng triglycerit > 1: Các thuốc này có tiềm năng làm tăng cường sự biệt hóa của tế bào tạo mỡ.

Các tiền tế bào tạo mỡ 3T3-L1 được sử dụng để kiểm tra các tác dụng tiềm năng đối với sự tăng sinh tiền tế bào tạo mỡ và sự biệt hóa tế bào tạo mỡ. Sự hoạt hóa các phân tử tín hiệu tế bào gây ra sự phân giải lipid của triglycerit (TG) đối với các axit béo tự do (FFAs) và glycerol. Sự đóng góp của mô tạo mỡ hóa nâu sẽ kích thích phân giải lipid trong các tế bào tạo mỡ dẫn đến chứng suy mòn. Hơn nữa, các bệnh nhân mắc ung thư lâm sàng bị giảm cân và teo mỡ, được gọi là hội chứng suy mòn ung thư.

Khi sự giải phóng glyxerol trong môi trường nuôi cấy được xác định là chỉ số của sự phân giải lipid. Theo các kết quả của chúng tôi, phát hiện ra rằng chế phẩm 2 và chế phẩm 3 có thể làm tăng cường sự biệt hóa của tế bào tạo mỡ và ức chế tế bào tạo mỡ để giải quyết sự phân hủy. Điều đó thể hiện tiềm năng cải thiện suy mòn ung thư và kéo dài sự sống của bệnh nhân.

Ví dụ 11: Thử nghiệm tạo thành ống của chế phẩm 3 ở các tế bào HUVEC

Vì môi trường khối u bao gồm các tế bào miễn dịch, xytokin, mạch máu và các tế bào khối u. Sự tương tác phức tạp trong vi môi trường khối u hỗ trợ tính tạo khối u.

Sử dụng thử nghiệm tạo thành ống để kiểm tra tác dụng ức chế của chế phẩm 3 (400 và 600 $\mu\text{g/ml}$) trong các tế bào HUVEC. Việc điều trị của sorafenib được sử dụng làm đối chứng dương. Các hình ảnh đại diện được thể hiện trong các Fig.9A-C. Fig.9A thể hiện rằng chế phẩm 3 gây ra sự biểu hiện phụ thuộc liều của sự hình thành mạch so với nhóm đối chứng. 600 $\mu\text{g/ml}$ chế phẩm 3 có sự ức chế đáng kể đối với sự hình thành ống sau khi được định lượng sau khi được định lượng bằng cách tính toán số vòng kín năm cạnh hoặc vòng kín sáu cạnh của mỗi lỗ và đối chứng dung môi được sử dụng (DMSO) bằng 100% (Fig.9B). Tất cả các mẫu được thử nghiệm ba lần. Bốn ảnh được chụp trên mỗi lỗ của tấm 96 lỗ ở 10x. Số liệu được định lượng bằng cách tính toán số vòng kín năm cạnh hoặc vòng kín sáu cạnh của mỗi lỗ và đối chứng dung môi được sử dụng (DMSO) bằng 100%.

Trong phân tích mảng và số liệu sơ bộ đã thể hiện rằng chế phẩm 3 có thể đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa miễn dịch. Ngoài nghiên cứu của vai trò làm tác nhân điều biến miễn dịch của chế phẩm 3, cũng nghiên cứu liệu chế phẩm 3 có thể tác động đến sự hình thành mạch hay không. Để điều tra khả năng chống hình thành mạch của chế phẩm 3, tác dụng của chế phẩm 3 đến sự hình thành ống của các tế bào HUVEC được kiểm tra lần đầu. Trong điều kiện bình thường, các tế bào HUVEC sẽ sắp xếp thành hình ngũ giác hoặc hình lục giác trong hỗn hợp protein dạng gel để tạo thành ống. Sau khi xử lý bằng sorafenib 10 μM (là đối chứng dương) và chế phẩm 3, một số ống ngũ giác hoặc lục giác hoàn toàn được làm giảm đáng kể.

Ví dụ 12: Việc đánh giá chống khối u tiền lâm sàng của chế phẩm 1, 2 và 3 trong mô hình chuột nhất ghép ngoại lai H441

Mô hình chuột nhắt ghép ngoại lai H441 được sử dụng để đánh giá tương đối tác dụng chống khối u của chế phẩm 1-3.

Dòng tế bào ung thư phổi ở người NCI-H441 (được mua từ ATCC, 1 triệu tế bào/lần tiêm) được tiêm dưới da sườn phải của chuột nhắt NOD/SCID (con cái, 4-6 tuần tuổi) và cho phép khối u phát triển một đến hai tuần. Một tuần sau khi tiêm, các con chuột nhắt sinh khối u được chia ngẫu nhiên thành nhóm đối chứng (chất dẫn thuốc DMSO) và nhóm điều trị bằng thuốc thảo dược Trung Quốc (chế phẩm 1, 200 mg/kg, 5 ngày/tuần; chế phẩm 2, 200 mg/kg, 5 ngày/tuần; chế phẩm 3, 200 mg/kg, 5 ngày/tuần, dùng qua miệng). Qua 9 tuần, sự tạo u ở cả hai nhóm được xác định bằng cách sử dụng thước đo trên cơ sở hàng tuần. Sự thay đổi kích thước khối u được biểu hiện như trong sự thay đổi số lần và được biểu diễn theo thời gian. (xem Fig.10A)

Dòng tế bào ung thư phổi ở người NCI-H441 (được mua từ ATCC, 1 triệu tế bào/lần tiêm) được tiêm dưới da sườn phải của chuột nhắt NOD/SCID (con cái, 4-6 tuần tuổi) và cho phép khối u phát triển một đến hai tuần. Một tuần sau khi tiêm, các con chuột nhắt sinh khối u được chia ngẫu nhiên thành nhóm đối chứng (chất dẫn thuốc DMSO) và nhóm điều trị bằng thuốc thảo dược Trung Quốc (chế phẩm 1, 3 g/kg, 5 ngày/tuần, dùng qua miệng, cisplatin, 1 mg/kg, 2 lần/tuần, tiêm trong tĩnh mạch). Qua 8 tuần, sự tạo u ở cả hai nhóm được xác định bằng cách sử dụng thước đo trên cơ sở hàng tuần. Sự thay đổi kích thước khối u được biểu hiện như trong sự thay đổi số lần và được biểu diễn theo thời gian như thể hiện trong Fig.10B.

Sự tạo u được ức chế đáng kể ở các con chuột nhắt được nhận chế phẩm 3 (200 mg/kg, đưa qua ống vào miệng) (10A). Trong thí nghiệm kết hợp thuốc, tác dụng ức chế được trung gian chế phẩm 1 đến kích thước khối u được xác định và được đánh giá bởi sự thay đổi số lần; tác dụng ức chế được xếp theo thứ tự giảm dần như sau: đối chứng, cisplatin, chế phẩm 1 kết hợp với cisplatin (A-E được đề cập đến là các nhãn khác nhau của chế phẩm 1, Fig.10B). Sự phối hợp thuốc (chế phẩm 1, 2, 3 + gefitinib) được kiểm tra trên mô hình ghép ngoại lai CL97 (dòng tế bào kháng gefitinib) như được thể hiện trên Fig.10C.

Ví dụ 13: Nghiên cứu động vật có các khối u ghép ngoại lai CL97

Dòng tế bào ung thư phổi ở người CL97 (có nguồn gốc từ phòng thí nghiệm của tiến sĩ Pan-Chyr Yang, 1 triệu tế bào/lần tiêm) được tiêm dưới da vào sườn phải

của chuột nhắt NOD/SCID (con cái, 4-6 tuần tuổi) và được cho phép khối u phát triển một đến hai tuần. Một tuần sau khi tiêm, các con chuột nhắt sinh khối u được chia ngẫu nhiên thành nhóm đối chứng (chất dẫn thuốc DMSO) và nhóm điều trị bằng thuốc thảo dược Trung Quốc (chế phẩm 1, 1 g/kg, 5 ngày/tuần; chế phẩm 2, 600 mg/kg, 5 ngày/tuần; chế phẩm 3, 150 mg/kg, 5 ngày/tuần, dùng qua miệng, gefitinib, 100 mg/kg, 2 lần/tuần, dùng qua miệng). Qua 10 tuần, sự tạo u ở cả hai nhóm được xác định bằng cách sử dụng thước đo trên cơ sở hàng tuần. Sự thay đổi kích thước khối u được biểu hiện như trong sự thay đổi số lần và được biểu diễn theo thời gian.

(Fig.10C) Sự kết hợp thuốc (chế phẩm 1, 2, 3 + gefitinib) được kiểm tra trên mô hình ghép ngoại lai CL97 (dòng tế bào kháng gefitinib). Tác dụng ức chế sự phát triển khối u theo thứ tự giảm dần như sau: đối chứng, gefitinib, chế phẩm 2, chế phẩm 2 kết hợp với gefitinib, chế phẩm 1, chế phẩm 3, chế phẩm 1 kết hợp với gefitinib và chế phẩm 3 kết hợp với gefitinib). Các con vật (chuột nhắt NOD/SCID) được chia thành 8 nhóm (xem bảng 4), cụ thể là đối chứng, gefitinib (100 mg/kg), chế phẩm 1 (1 g/kg), chế phẩm 1 + gefitinib, chế phẩm 2 (600 mg/kg), chế phẩm 2 + gefitinib, chế phẩm 3 (150 mg/kg) và chế phẩm 3 + gefitinib.

Như được thể hiện trên bảng 4 và Fig.11, P-EGFR/EGFR được làm giảm ở chế phẩm 1, chế phẩm 1 + gefitinib, chế phẩm 2 + gefitinib, chế phẩm 3 và chế phẩm 3 + gefitinib. Các tiêu chuẩn chất lượng: cao hơn so với đối chứng (thay đổi 1,3 lần) được điều chỉnh lên và thấp hơn so với đối chứng (thay đổi 0,7 lần) được điều chỉnh xuống. (n=5, mỗi con chuột nhắt được đánh dấu là -1, -2, -3, -4 và -5)

Bảng 4. Tổng hợp các kết quả nghiên cứu động vật bằng liệu pháp kết hợp của chế phẩm 1, 2, hoặc 3 có hoặc không có gefitinib (chế phẩm 1: C1; chế phẩm 2: C2; chế phẩm 3: C3)

	Đối chứng	Gefitinib	C2	C2 + Gefitinib	C1	C1 + Gefitinib	C3	C3+ Gefitinib
	N=5	N=5	N=5	N=5	N=5	N=5	N=5	N=5
Giá trị p		0,2934	0,1282	0,0118	0,0068	8,8804E-05	0,0028	9,18375E-05
Sự làm giảm khối u (%)	0 %	8,8 %	22,0%	25,0%	37,0%	43,0%	49,2%	57,6%
P-EGFR (Y1068)	1,00	1,70	0,79	0,40	0,33	0,37	0,24	0,54
EGFR	1,00	1,74	0,81	0,69	0,52	0,85	0,98	1,69
p-EGFR/EGFR	1,00	0,98	0,98	0,63	0,44	0,58	0,24	0,32

Tiêu chuẩn: Sự điều chỉnh thay đổi lên số lần $> 1,3$, Sự điều chỉnh thay đổi xuống số lần $< 0,7$

Ví dụ 14: Nghiên cứu lâm sàng về chế phẩm 1 trên bệnh nhân NSCLC tiến triển bệnh

Các nhà điều tra có mục đích để nghiên cứu vai trò của chế phẩm 1 trong việc đảo ngược sự thay đổi miễn dịch ở bệnh nhân mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn tiên tiến mà nhận hóa trị liệu gấp đôi lần đầu tiên của cisplatin cộng với doxorubicin (hoặc pemetrexed đối với ung thư tuyến) và liệu pháp hướng đích thứ hai của erlotinib. Các nhà điều tra khám phá ra cơ chế có thể của chế phẩm 1 trong việc điều biến và đảo ngược sự ức chế miễn dịch ở bệnh nhân mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn tiên tiến.

Nghiên cứu này ghi nhận 93 bệnh nhân, bao gồm nhóm nghiên cứu gồm 62 bệnh nhân và nhóm đối chứng gồm 31 bệnh nhân. Chúng tôi lên kế hoạch nghiên cứu với 0,5 đối chứng cho mỗi đối tượng nghiên cứu, khoảng thời gian tích lũy bằng 900 đơn vị thời gian và theo dõi thêm sau khoảng thời gian tích lũy bằng 730 đơn vị thời gian. Số liệu trước chỉ ra rằng thời gian sống trung bình của việc điều trị nhóm đối chứng bằng 360 đơn vị thời gian. Nếu thời gian sống trung bình thực sự của việc điều trị đối chứng và thí nghiệm bằng 360 và 730 đơn vị thời gian, tương ứng, nghiên cứu

này sẽ cần 62 đối tượng thí nghiệm và 31 đối tượng đối chứng để có thể bác bỏ giả thuyết không rằng đường cong sự sống thí nghiệm và đối chứng bằng với xác suất (nguồn) .800. Xác suất gặp lỗi loại I liên kết với bài kiểm tra giả thuyết không này bằng 0,05.

Tình trạng bệnh	Can thiệp	Giai đoạn
Caxinom, Phổi không tế bào nhỏ	Thuốc: Chế phẩm 1	Giai đoạn 2 Giai đoạn 3

Cánh tay	Biện pháp can thiệp được chỉ định
Thí nghiệm: Chế phẩm 1 + liệu pháp chuẩn Chế phẩm 1: 7,2gm BID trong hóa trị liệu thứ nhất và liệu pháp hướng đích thứ hai, tối đa là 6 tháng. Hóa trị liệu gấp đôi thứ nhất: Cisplatin 70 mg/m² + Taxotere 60 mg/m² D1/Q3W x 6 chu kỳ, và sau đó liệu pháp hướng đích thứ hai: Erlotinib 150mg QD.	Thuốc: Chế phẩm 1 Chế phẩm 1: 7,2gm BID trong hóa trị liệu thứ nhất và liệu pháp hướng đích thứ hai. tối đa 6 tháng
Không can thiệp: Hóa trị liệu gấp đôi thứ nhất Hóa trị liệu gấp đôi thứ nhất: Cisplatin 70 mg/m² + Taxotere 60 mg/m² D1/Q3W x 6 chu kỳ, và sau đó liệu pháp hướng đích thứ hai: Erlotinib 150mg QD.	

Loại nghiên cứu: can thiệp vào

Thiết kế nghiên cứu: phân bố: ngẫu nhiên

Phân loại điểm kết thúc: nghiên cứu an toàn/hiệu lực

Mô hình can thiệp: trình bày song song

Màng che: điểm mù đơn (người đánh giá kết quả)

Mục đích chính: điều trị

Xác định kết quả chính: sống sót toàn bộ [khoảng thời gian: 3 năm] [Được thiết kế làm vấn đề an toàn: Có]

Xác định kết quả thứ hai:

Xác định kết quả khác trong khoảng thời gian bệnh không tiến triển

Chất lượng cuộc sống

Profin an toàn

Tiêu chuẩn bao gồm:

Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh lý là mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ sơ cấp giai đoạn IIIB, IV

Tuổi ≥ 18 tuổi

Có bản thỏa thuận mà được cung cấp, được viết

ECOG:0-1

Tiêu chuẩn loại trừ:

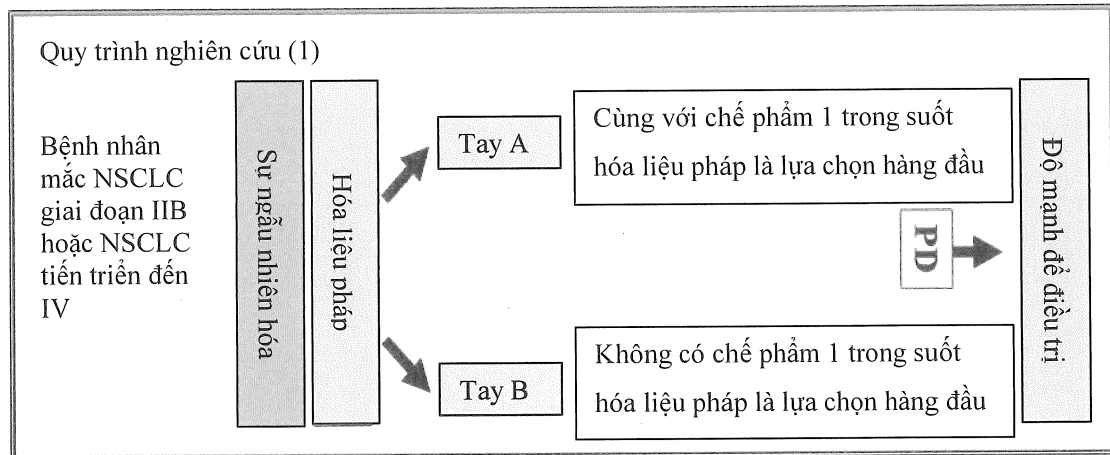
Đối tượng mắc rối loạn viêm, nhiễm trùng hoặc miễn dịch, như TB, AIDS, viêm phổi chủ động, DM, SLE, bệnh thấp khớp.

Đối tượng mắc bệnh ở cơ quan toàn thân, như CHF, ESRD, viêm gan, xơ gan.

Đối tượng mắc bệnh ác tính khác NSCLC.

Đối tượng dùng thuốc chống viêm hoặc chất ức chế miễn dịch, như steroid (qua miệng, ngoại trừ hóa trị liệu trước khi dùng thuốc, hoặc hít), NASID.

Bệnh nhân không sẵn sàng ký vào bản thỏa thuận được cung cấp.



Hóa liệu pháp mức đôi là lựa chọn hàng đầu:

Cisplatin 70 mg/m² + Taxotere 60 mg/m² D1 / Q3W x 6 chu kỳ
(Alimta 500mg/m² đối với ung thư tuyến)

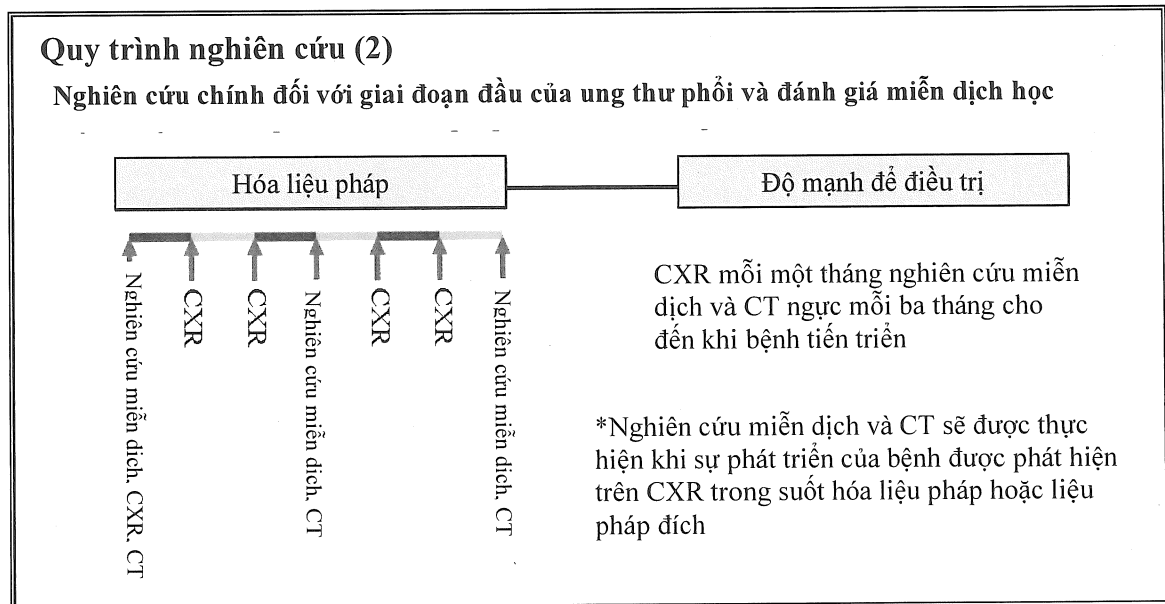
Liệu pháp đích là lựa chọn thứ hai:

Độ mạnh để điều trị: EGFR-TKI hoặc hóa liệu pháp

Công thức dựa trên Astragalus:

Chế phẩm 1 7,2 gm BID

Tối đa 6 tháng



Theo quy trình, 59 bệnh nhân mắc NSCLC giai đoạn tiến triển hoặc giai đoạn di căn được ghi nhận để phân tích (Bảng 5), trong đó 38 bệnh nhân ở độ tuổi trung bình bằng 59,28 tuổi, dao động từ 37 đến 77 tuổi, đã nhận được hóa trị liệu kết hợp với chế phẩm 1; và 21 bệnh nhân ở độ tuổi trung bình bằng 59,35 tuổi, dao động từ 43 đến 74 tuổi, chỉ có hóa trị liệu. Trong số các bệnh nhân, 4 bệnh nhân (6,8%) ở giai đoạn IIIB và 55 (93,2%) bệnh nhân ở giai đoạn IV. Sự phân bố được thể hiện không có sự khác biệt tại thời điểm chỉ định cho nghiên cứu (Bảng 5).

Bảng 5. Số liệu lựa chọn bệnh nhân

Các đặc điểm	Hóa trị liệu + Chế phẩm 1	Hóa trị liệu	Giá trị P
Đột biến EGFR			0,9711
L858R	7	3	
Mất Exon19	7	3	
Các đột biến hiếm nhưng nhạy	0	0	
T790M	0	0	
Kiểu đại	22	13	
N/A	2	2	
Hóa trị liệu thứ nhất			
Platin (Cisplatin/Carboplatin)	38/0	21/0	0,3788
Taxan (Paclitaxel/Docetaxel)	29	16	
Vinorelbin	0	1	
Pemetrexed	9	4	
Các chất khác	0	0	
Liệu pháp thứ hai			0,6213
Hóa trị liệu	6	4	
EGFR-TKI (Gefitinib/Erlotinib)	23	10	
Không	9	7	
Các đặc điểm	Hóa trị liệu + Chế phẩm 1	Hóa trị liệu	Giá trị P
Số bệnh nhân	38	21	
Độ tuổi, năm, trung bình±SD	60	60,33	0,8939
Giới tính (đàn ông/phụ nữ)	26/12	17/4	0,3702
Giai đoạn (IIIB/IV)	2/36	2/19	0,6185
ECOG (0/1)	0/38	0/21	
Hút thuốc (Không bao giờ/Trước đây/Hiện nay)	20/13/5	5/11/5	0,0975
Mô học			0,7083
Ung thư tuyến	29	15	

Caxinom tế bào vảy	4	2	
Caxinom tế bào lớn	1	2	
NSCLC khác	4	2	
Hoại tử (Có/Không có)	22/16	12/9	1,0000

Các kết quả nghiên cứu lâm sàng

Các Fig.12A-G thể hiện các kết quả nghiên cứu lâm sàng khả năng sống sót mà bệnh không tiến triển (12A), sống sót toàn bộ (12B), sống sót toàn bộ khi mắc ung thư tuyến phổi (12C), sống sót toàn bộ khi mắc không phải ung thư tuyến phổi (12D), sống sót toàn bộ kiểu đại mắc ung thư tuyến phổi (12E), ung thư tuyến phổi với sống sót toàn bộ khi đột biến EGFR (12F), và sống sót sau liệu pháp thứ nhất (sống sót sau khi RECIST-PD, 12G).

Không có sự khác biệt về tỷ lệ mắc phải xuất hiện các sự kiện mắc phải sau ít nhất 2 chu kỳ hóa trị liệu thứ nhất. PFS trung bình (sống sót mà bệnh không tiến triển) của hóa trị liệu dựa trên platin thứ nhất là 180 ngày đối với bệnh nhân nhận chế phẩm 1, và là 150 ngày đối với nhóm đối chứng (95% CI: 0,6568 ~ 1,776, $p=0,0224$) (Fig.12A). OS trung bình là 641 ngày và 284 ngày đối với nhóm chế phẩm 1 và nhóm đối chứng (95% CI: 1,699 ~ 2,816, $p=0,006$) (Fig.12B). OS trung bình trong ung thư tuyến phổi là 844 ngày và 161 ngày đối với nhóm chế phẩm 1 và nhóm đối chứng, tương ứng ($p=0,004$) (Fig.12C). OS trung bình khi mắc không phải là ung thư tuyến phổi là 209,5 ngày và 221 ngày đối với nhóm chế phẩm 1 và nhóm đối chứng, tương ứng ($p=0,5417$) (Fig.12D). OS trung bình khi mắc ung thư tuyến phổi kiểu đại là 198 ngày và 117 ngày đối với nhóm chế phẩm 1 và nhóm đối chứng, tương ứng ($p=0,0137$) (Fig.12E). OS trung bình khi mắc ung thư tuyến phổi đột biến EGFR là 971 ngày và 374 ngày đối với nhóm chế phẩm 1 và nhóm đối chứng, tương ứng ($p=0,0063$) (Fig.12F). OS trung bình sau liệu pháp thứ nhất (Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng ở bệnh có sự tiến triển của khối u rắn) là 370 ngày và 131 ngày đối với nhóm chế phẩm 1 và nhóm đối chứng, tương ứng ($p=0,0142$) (Fig.12G).

Như vậy, sáng chế chứng minh rõ ràng rằng các chế phẩm làm ví dụ theo sáng chế như chế phẩm 1 cải thiện hiệu lực của hóa trị liệu dựa trên cisplatin trong NSCLC, đặc biệt là trong ung thư tuyến phổi với đột biến EGFR. Có ý nghĩa thống kê giữa chế phẩm 1 kết hợp với nhóm hóa trị liệu và nhóm đối chứng.

Ví dụ 15: Phân tích dòng chảy tế bào

Các tế bào được nuôi trong đĩa 6 cm với 5×10^5 tế bào mỗi đĩa trong 1 ngày. Các thuốc thử được bổ sung 24 giờ sau khi nuôi các tế bào và được ủ 24 hoặc 48 giờ. Các tế bào được cố định trong etanol 100% lạnh ở nhiệt độ 4°C qua đêm và các hạt nhỏ tế bào được ủ trong dung dịch chứa 20 $\mu\text{g/mL}$ propidi iodua, 0,2 mg/mL RNaza, và 0,1% Triton X-100 ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Các tế bào này được duy trì trên băng cho đến khi phân tích bằng phân tích tế bào theo dòng chảy.

Tập hợp các tế bào ức chế tủy ($\text{CD11b}^+/\text{CD14}^-$) được làm tăng ở bệnh nhân mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ so với đối tượng đối chứng, dựa vào số liệu được thể hiện bằng phân tích tế bào theo dòng chảy. Xem Fig.13.

Bạch cầu đơn nhân kiểu phụ giống M1 và giống M2 có thể được xác định sử dụng phân tích tế bào theo dòng chảy. Dựa vào phân tích tế bào theo dòng chảy, các tế bào $\text{CD14}^+/\text{iNOS}^{\text{cao}}$ được xác định bạch cầu đơn nhân M1, và các tế bào $\text{CD14}^+/\text{iNOS}^{\text{thấp}}$ được xác định là bạch cầu đơn nhân M2 nhờ phân tích tế bào theo dòng chảy.

Như được thấy trên Fig.14, số tế bào đơn nhân $\text{CD11b}^+/\text{CD14}^-$ được làm tăng đáng kể ở bệnh nhân mắc NSCLC tự nhiên cần điều trị, so với đối tượng đối chứng. Hơn thế nữa, tập hợp các tế bào được làm giảm đáng kể ở các nhóm nhỏ bệnh nhân, người đáp ứng với hóa trị liệu/liệu pháp hướng đích, hoặc người phẫu thuật và không có bằng chứng về sự tái phát của khối u trong nghiên cứu. Lưu ý: Rx tự nhiên chỉ việc bệnh nhân mắc NSCLC tự nhiên cần điều trị, Đối chứng: đối tượng đối chứng, Sau phẫu thuật (-): bệnh nhân mắc NSCLC có thể phẫu thuật ở giai đoạn đầu không có bằng chứng về sự tái phát sau khi phẫu thuật trong nghiên cứu, Sau phẫu thuật (+): bệnh nhân mới mắc NSCLC có thể phẫu thuật ở giai đoạn đầu tái phát sau khi phẫu thuật trong nghiên cứu (không có bệnh nhân được chọn trong các nghiên cứu thí điểm và không có dữ liệu để phân tích sơ bộ), SD: bệnh ổn định, PR: đáp ứng một phần, CR: đáp ứng hoàn toàn, PD: bệnh tiến triển, theo RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Như được thể hiện trên Fig.15, khoảng tỷ lệ bạch cầu đơn nhân M1/M2 được làm tăng ở bệnh nhân mắc NSCLC tự nhiên cần điều trị, so với khoảng M1/M2 hẹp ở đối tượng đối chứng. Tỷ lệ M1/M2 được làm tăng đáng kể ở các nhóm nhỏ bệnh nhân,

người đáp ứng với hóa trị liệu/liệu pháp hướng đích, hoặc người phẫu thuật và không có bằng chứng về sự tái phát của khối u trong nghiên cứu. Lưu ý: Rx tự nhiên chỉ việc bệnh nhân mắc NSCLC tự nhiên cần điều trị, Đối chứng: đối tượng đối chứng, Sau phẫu thuật (-): bệnh nhân mắc NSCLC có thể phẫu thuật ở giai đoạn đầu không có bằng chứng về sự tái phát sau khi phẫu thuật trong nghiên cứu, Sau phẫu thuật (+): bệnh nhân mới mắc NSCLC có thể phẫu thuật ở giai đoạn đầu tái phát sau khi phẫu thuật trong nghiên cứu (không có bệnh nhân được chọn trong các nghiên cứu thí điểm và không có dữ liệu để phân tích sơ bộ), SD: bệnh ổn định, PR: đáp ứng một phần, CR: đáp ứng hoàn toàn, PD: bệnh tiến triển, theo RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Như được thể hiện trên Fig.16, số tế bào đơn nhân CD3+/CD8+ được làm giảm đáng kể ở bệnh nhân mắc NSCLC tự nhiên cần điều trị, so với đối tượng đối chứng. Hơn thế nữa, tập hợp các tế bào được làm tăng đáng kể ở các nhóm nhỏ bệnh nhân, người đáp ứng với hóa trị liệu/liệu pháp hướng đích, hoặc người phẫu thuật và không có bằng chứng về sự tái phát của khối u trong nghiên cứu. Lưu ý: Rx tự nhiên chỉ việc bệnh nhân mắc NSCLC tự nhiên cần điều trị, Đối chứng: đối tượng đối chứng, Sau phẫu thuật (-): bệnh nhân mắc NSCLC có thể phẫu thuật ở giai đoạn đầu không có bằng chứng về sự tái phát sau khi phẫu thuật trong nghiên cứu, Sau phẫu thuật (+): bệnh nhân mới mắc NSCLC có thể phẫu thuật ở giai đoạn đầu tái phát sau khi phẫu thuật trong nghiên cứu (không có bệnh nhân được chọn trong các nghiên cứu thí điểm và không có dữ liệu để phân tích sơ bộ), SD: bệnh ổn định, PR: đáp ứng một phần, CR: đáp ứng hoàn toàn, PD: bệnh tiến triển, theo RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Trong khi các phương án được ưu tiên theo sáng chế được thể hiện và mô tả trong bản mô tả này, sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật rằng các phương án này chỉ được cung cấp bằng ví dụ. Từ giờ, các biến đổi, thay đổi và thay thế xuất hiện trong lĩnh vực kỹ thuật này không vượt khỏi sáng chế. Cần hiểu rằng nhiều phương án thay thế khác nhau của các phương án theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong thực tiễn sáng chế. Được dự định rằng yêu cầu bảo hộ dưới đây xác định phạm vi của sáng chế và phương pháp và cấu trúc trong phạm vi các điểm yêu cầu bảo hộ này và tương đương của chúng được bao gồm theo đó.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm để điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ ở đối tượng chứa chất chiết hoặc bột của hỗn hợp thảo dược, và chất chống ung thư, trong đó hỗn hợp thảo dược này chứa *Huang Qi, Sheung Ma, Mai Men Dong, Cang Zhu, Ren Shen, Bai Zhu, Shen Qu, Qing Pi, Chen Pi, Gan Cao, Wu Wei Zi, Dang Gui, Huang Bai, Ze Xie, Ge Gen, Da Zao, and Sheng Jiang*, trong đó chất chống ung thư được chọn từ nhóm bao gồm chất điều biến thụ thể estrogen, chất điều biến thụ thể androgen, chất điều biến thụ thể retinoit, chất gây độc tế bào/kìm hãm tế bào, chất chống tăng sinh, chất ức chế prenyl-protein transferaza, chất ức chế HMG-CoA reductaza, nitơ mù tạt, nitroso ure, chất ức chế tạo mạch, chất ức chế sự tăng sinh của tế bào và con đường truyền tín hiệu sự sống, chất gây ra cơ chế gây chết tế bào theo chương trình, các chất can thiệp vào điểm kiểm tra chu trình tế bào, các chất can thiệp vào thụ thể tyrosin kinaza (RTK - receptor tyrosine kinase), chất phong bế integrin, chất chống viêm không steroid (NSAID - nonsteroidal anti-inflammatory), chất chủ vận PPAR, chất ức chế kháng đa thuốc bẩm sinh (MDR), chất chống nôn, các chất có lợi trong việc điều trị thiếu máu, các chất có lợi trong việc điều trị bệnh giảm bạch cầu trung tính, thuốc tăng cường miễn dịch, biphosphonat, chất ức chế aromataza, các chất gây biệt hóa cuối cùng các tế bào thuộc khối u, chất ức chế γ -secretaza, và vacxin ung thư.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chất chống ung thư là chất gây độc tế bào.

3. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó chất gây độc tế bào được chọn từ nhóm bao gồm afatinib, erlotinib, osimertinib (AZD9291), (R)-4-((3-clo-2-flophenyl)amino)-7-metoxiquinazolin-6-yl-2,4-dimetylpiperazin-1-carboxylat, gefitinib, tirapazimin, sertenef, cachectin, ifosfamid, tasonermin, lonidamin, carboplatin, altretamin, prednimustin, dibromdulcitol, ranimustin, fotemustin, nedaplatin, oxaliplatin, temozolomit, heptaplatin, estramustin, improsulfan tosilat, trofosfamid, nimustin, dibrospidi clorua, pumitepa, lobaplatin, satraplatin, profiromyxin, cisplatin, irofulven, dexifosfamid, cis-amindiclo(2-metyl-pyridin)platin, benzylguanin, glufosfamid, GPX100, (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platin(II)]bis-[diamin-(clo)platin(II)]-tetraclorea, diarizidinylspermin, arsenic trioxit, 1-(11-dodexylamino-10-hydroxyundexyl)-3,7-dimetylxantin, zorubixin, idarubixin, daunorubixin, bisantren, mitoxantron, pirarubixin, pinafit, valrubixin, amrubixin, antineoplaston, 3'-deamino-3'-morpholino-13-deoxo-10-hydroxycaminomyxin,

anamyxin, galarubixin, elinafit, Sabarubicin (MEN10755), và 4-demetoxy-3-deamino-3-aziridinyl-4-metylsulphonyl-daunorubixin.

4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chất chống ung thư được chọn từ nhóm bao gồm gemxitabin, idarubixin, xytarabin, etopsit phosphat, gleevac, temozolomit, bortezomib, letrozol, cetuximab, bevacizumab, nab-paclitaxel, docetaxel, erlotinib, pemetrexed, paxlitaxel, carboplatin, temsirolimus, lpilimumab, Everolimus (RAD001), Pazopanib, FOLFIRI, Buparlisib (BKM120), Trametinib (GSK1120212), Gedatolisib (PF-05212384)/irinotecan, Cediranib (AZD2171), 2-amino-8-[(1R*,4R*)-4-(2-hydroxy-etoxy)xyclohexyl]-6-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on, xyclophosphamit, cisplatin, daunorubcin, tersirolimus, capecitabin, tamoxifen, bortezomib, trastuzumab, tipifarnib, gemxitablin, tootecan, hoặc hỗn hợp của chúng.

5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chất can thiệp vào thụ thể tyrosin kinaza (RTK - receptor tyrosine kinase) được chọn từ nhóm bao gồm afatinib, erlotinib, osimertinib (AZD9291), (R)-4-((3-clo-2-flophenyl)amino)-7-metoxyquinazolin-6-yl-2,4-dimetyl-piperazin-1-carboxylat, gefitinib.

6. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chất chống ung thư là cisplatin hoặc gefitinib.

7. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này cải thiện hiệu lực của hóa trị liệu dựa trên cisplatin.

8. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này làm tăng khả năng biểu hiện IL-1 β .

9. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này làm tăng khả năng biểu hiện TNF- α .

10. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này ức chế tạo mạch, hoặc ABCG2.

11. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này làm giảm việc truyền tín hiệu trung gian phospho-EGFR hoặc ngăn chặn quá trình phân giải lipid, hoặc giải quyết được vấn đề về tính kháng gefitinib.

2. Dược phẩm chứa lượng cho hiệu quả điều trị của chất chiết hoặc bột của hỗn hợp thảo dược, tùy ý với chất chống ung thư, để sử dụng trong việc điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ ở đối tượng, trong đó hỗn hợp thảo dược này chứa *Huang Qi*, *Sheung Ma*, *Mai Men Dong*, *Cang Zhu*, *Ren Shen*, *Bai Zhu*, *Shen Qu*, *Qing Pi*, *Chen Pi*, *Gan Cao*, *Wu Wei Zi*, *Dang Gui*, *Huang Bai*, *Ze Xie*, *Ge Gen*, *Da Zao*, and *Sheng Jiang*, trong đó chất chống ung thư được chọn từ nhóm bao gồm chất điều biến thụ thể estrogen, chất điều biến thụ thể androgen, chất điều biến thụ thể retinoit, chất gây độc tế bào/kìm hãm tế bào, chất chống tăng sinh, chất ức chế prenyl-protein transferaza, chất ức chế HMG-CoA reductaza, nitơ mù tạt, nitroso ure, chất ức chế tạo mạch, chất ức chế sự tăng sinh

của tế bào và con đường truyền tín hiệu sự sống, chất gây ra cơ chế gây chết tế bào theo chương trình, các chất can thiệp vào điểm kiểm tra chu trình tế bào, các chất can thiệp vào thụ thể tyrosin kinaza (RTK - receptor tyrosine kinase), chất phong bế integrin, chất chống viêm không steroid (NSAID - nonsteroidal anti-inflammatory), chất chủ vận PPAR, chất ức chế kháng đa thuốc bẩm sinh (MDR), chất chống nôn, các chất có lợi trong việc điều trị thiếu máu, các chất có lợi trong việc điều trị bệnh giảm bạch cầu trung tính, thuốc tăng cường miễn dịch, biphosphonat, chất ức chế aromataza, các chất gây biệt hóa cuối cùng các tế bào thuộc khối u, chất ức chế γ -secretaza, và vacxin ung thư.

13. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ này là bệnh ung thư tuyến.

14. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó ung thư phổi không tế bào nhỏ này là caxinom tế bào lớn.

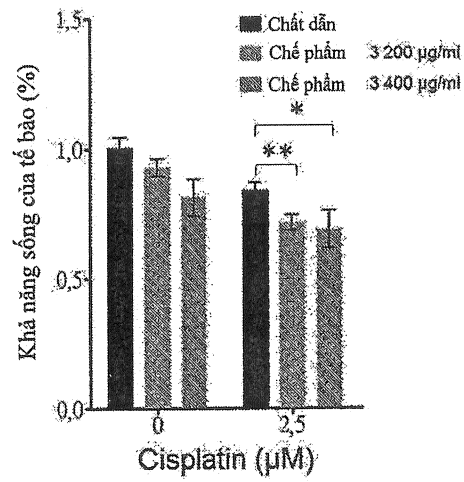
15. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó dược phẩm này làm giảm tốc độ phát triển khối u gây ung thư phổi không tế bào nhỏ.

16. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó dược phẩm này làm giảm kích thước khối u hoặc thể tích khối u ung thư phổi không tế bào nhỏ.

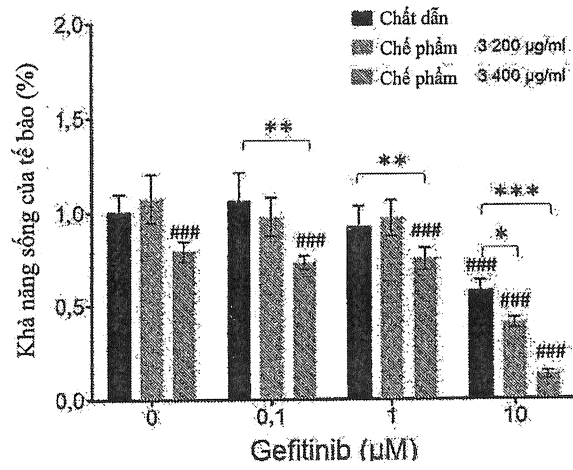
17. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó chất chống ung thư được chọn từ nhóm bao gồm afatinib, erlotinib, osimertinib (AZD9291), (R)-4-((3-clo-2-flophenyl)amino)-7-metoxiquinazolin-6-yl 2,4-dimetylpipezazin-1-carboxylat, gefitinib, gemxitabin, idarubixin, xytarabin, etopsit phosphat, gleevac, temozolomit, bortezomib, letrozol, cetuximab, bevacizumab, nab-paclitaxel, docetaxel, erlotinib, pemetrexed, paxlitaxel, carboplatin, temsirolimus, Ipilimumab, Everolimus (RAD001), Pazopanib, FOLFIRI, Buparlisib (BKM120), Trametinib (GSK1120212), Gedatolisib (PF-05212384), irinotecan, Cediranib (AZD2171), 2-amino-8-[(1R*,4R*)-4-(2-hydroxyetoxy)cyclohexyl]-6-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on, xyclophosphamit, cisplatin, daunorubcin, tersirolimus, capecitabin, tamoxifen, bortezomib, trastuzumab, tipifarnib, gemxitablin, tootecan, hoặc hỗn hợp của chúng.

18. Dược phẩm theo điểm 17, trong đó chất chống ung thư là cisplatin hoặc gefitinib.

FIG. 1A/1B

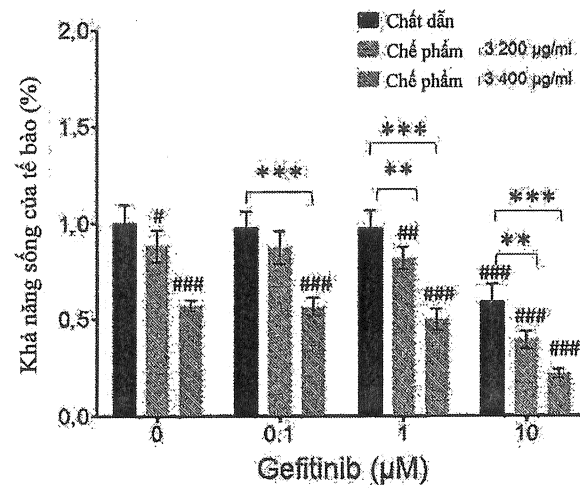


1A



1B

FIG. 1C



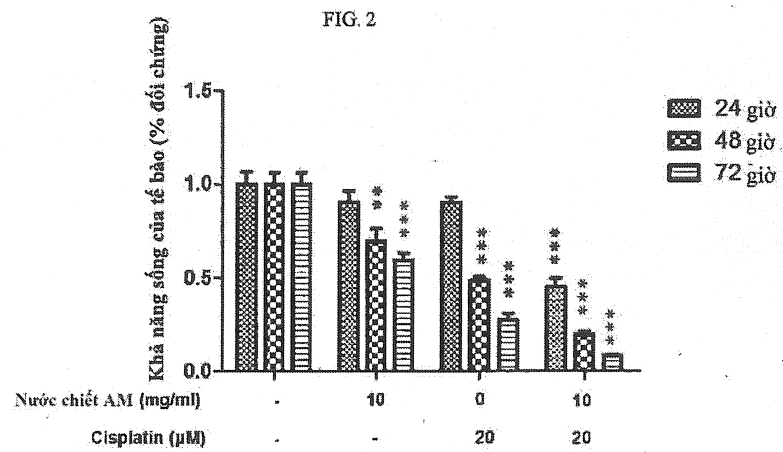


FIG. 3A

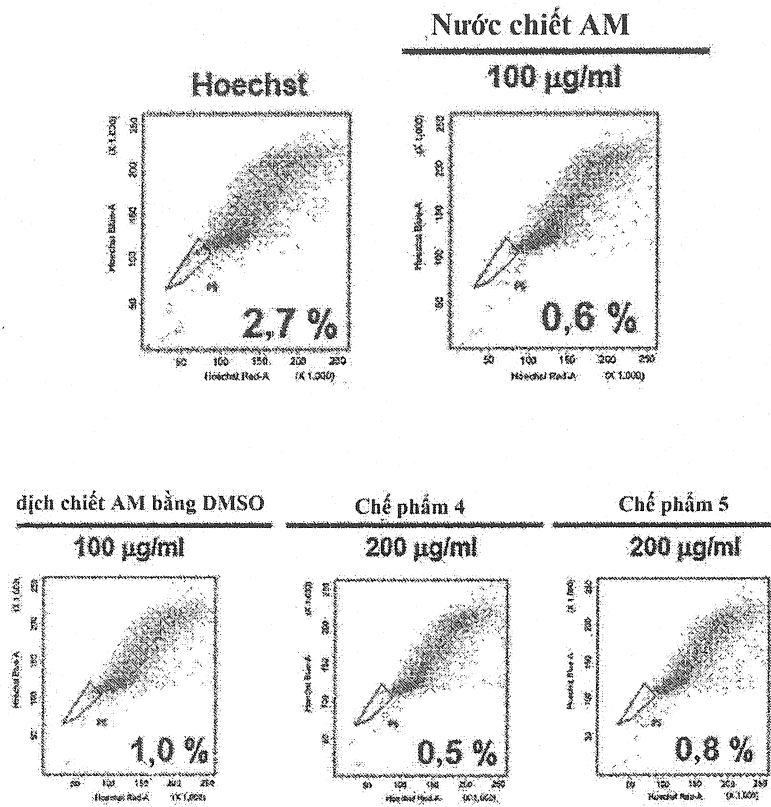


FIG. 3B

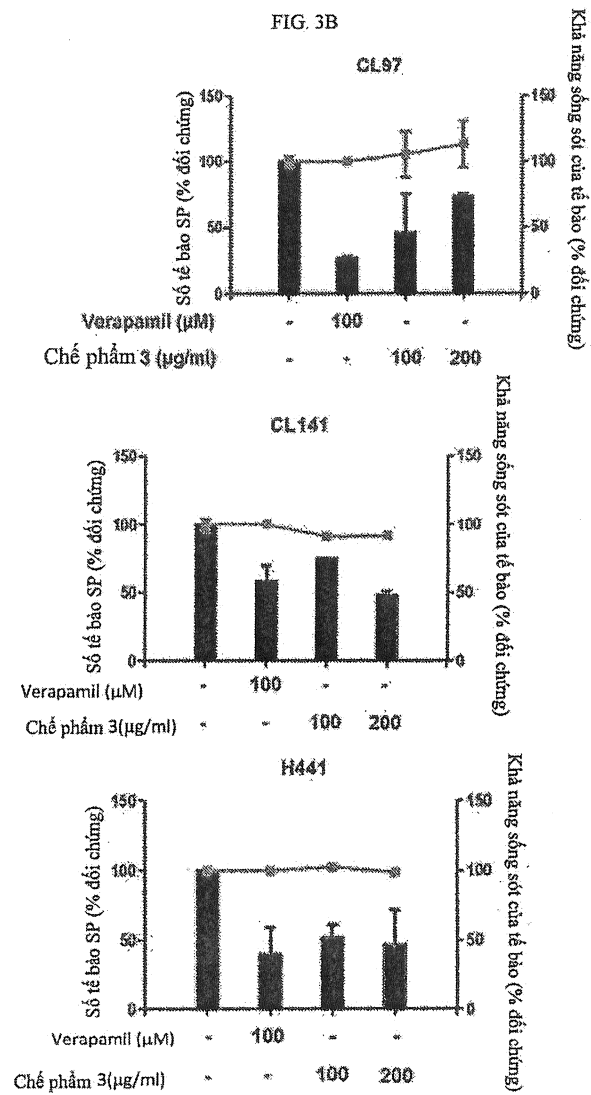


FIG. 4A/B

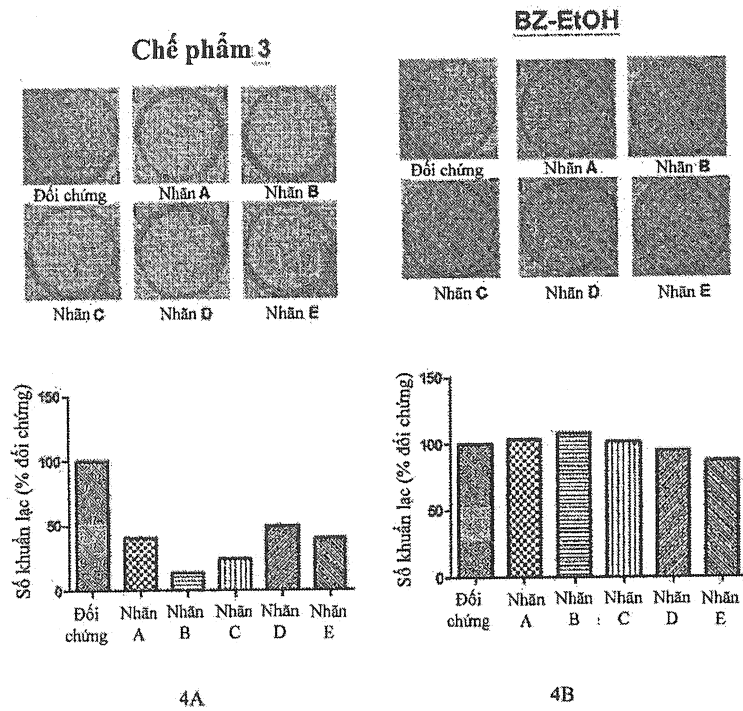


FIG. 4C/D

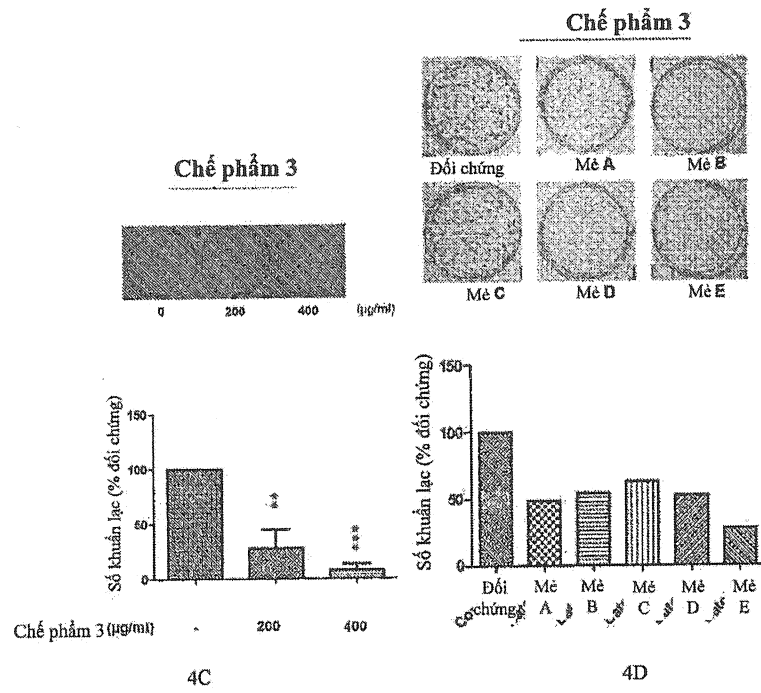
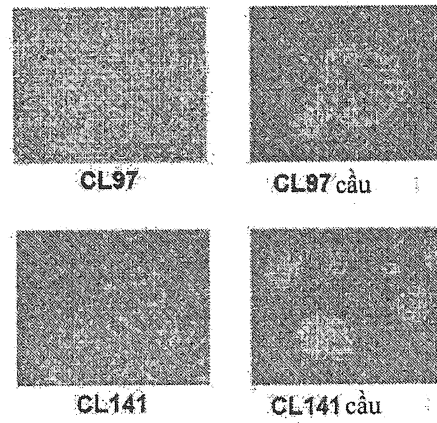
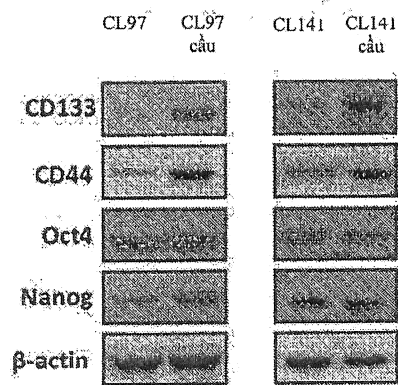


FIG. 5A/B



5A



5B

FIG. 5C/D

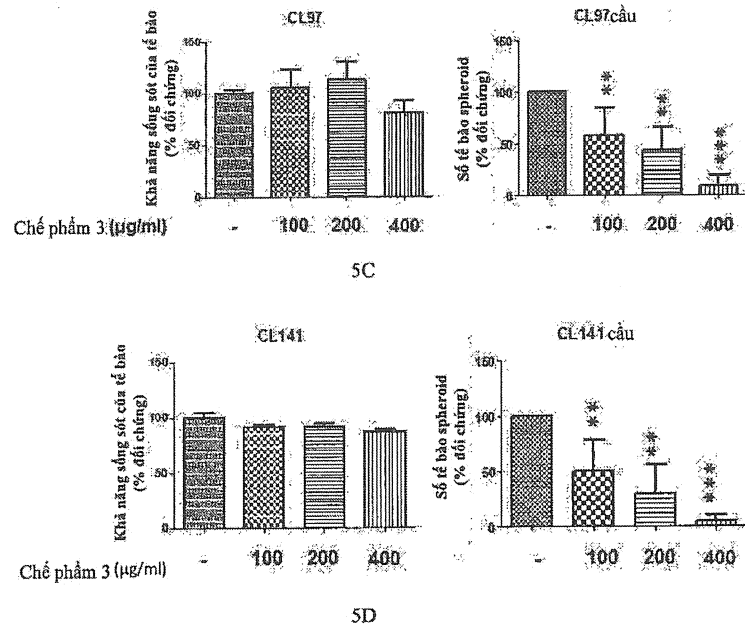


FIG. 6A-C

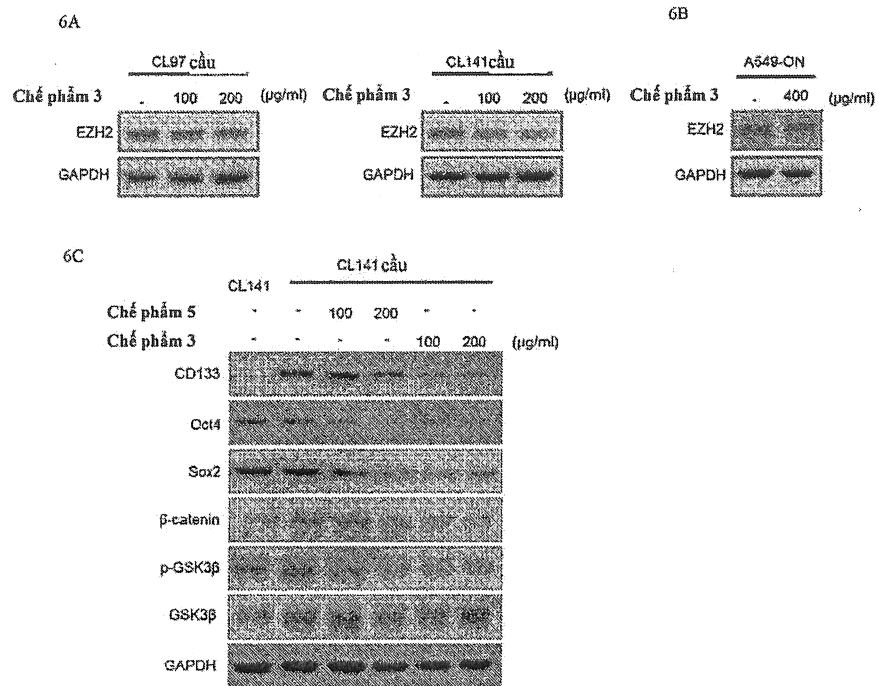
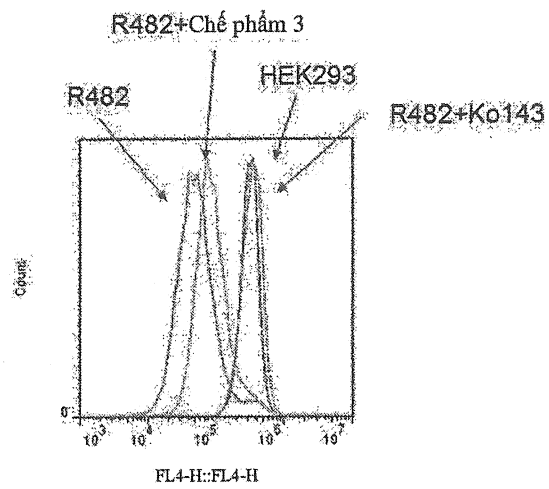
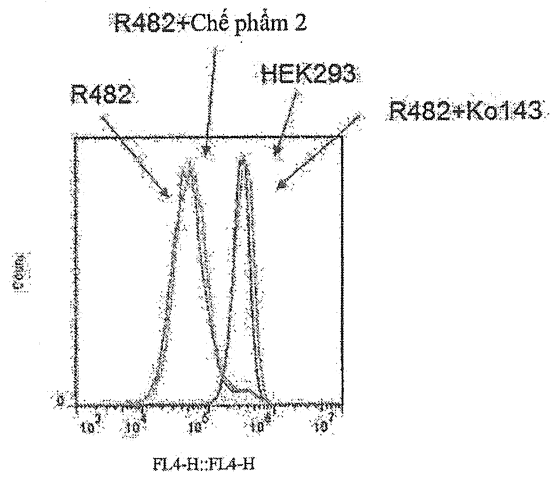


FIG. 7A/B

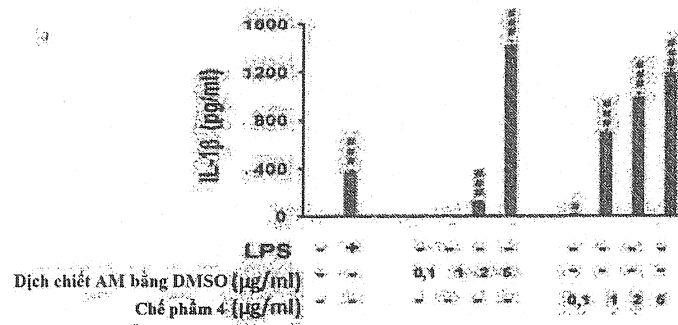


7A

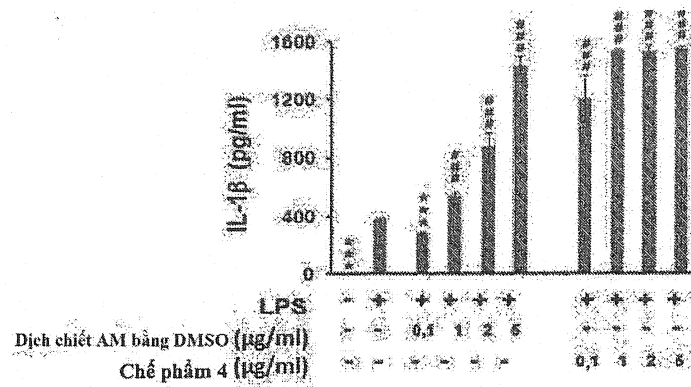


7B

FIG. 8A/B



8A



8B

FIG. 9A-C

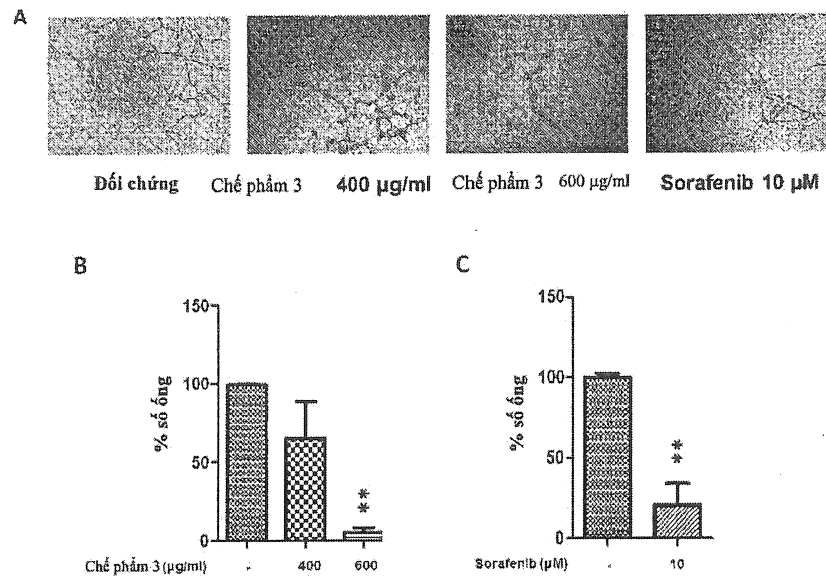
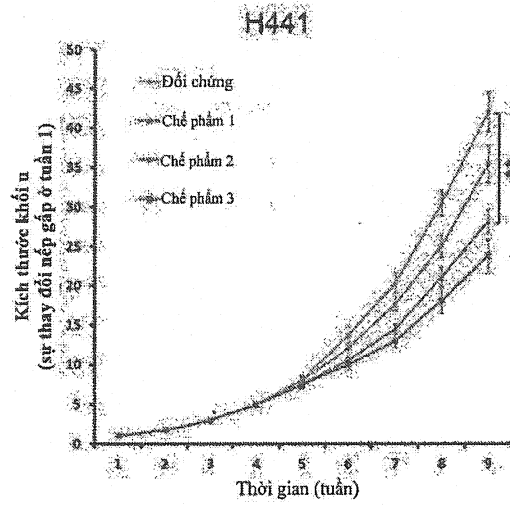
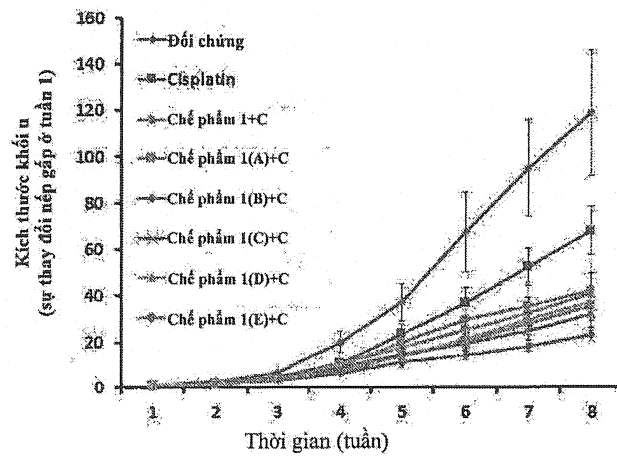


FIG. 10A/B



10A



10B

FIG. 10C

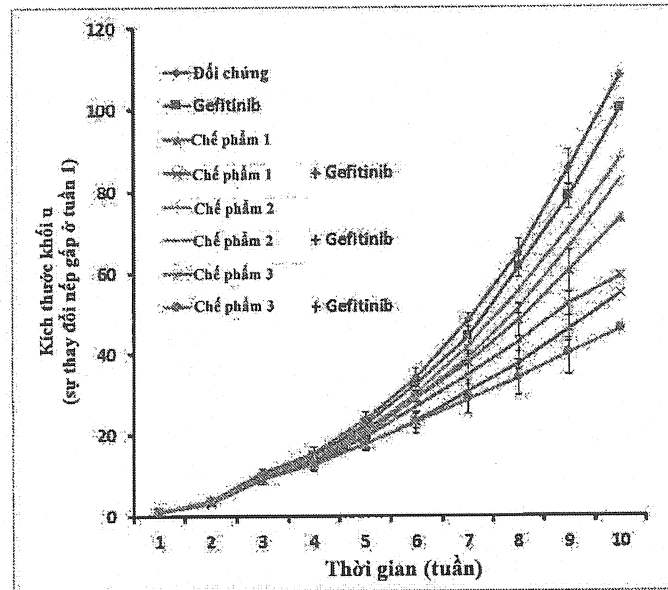


FIG. 11

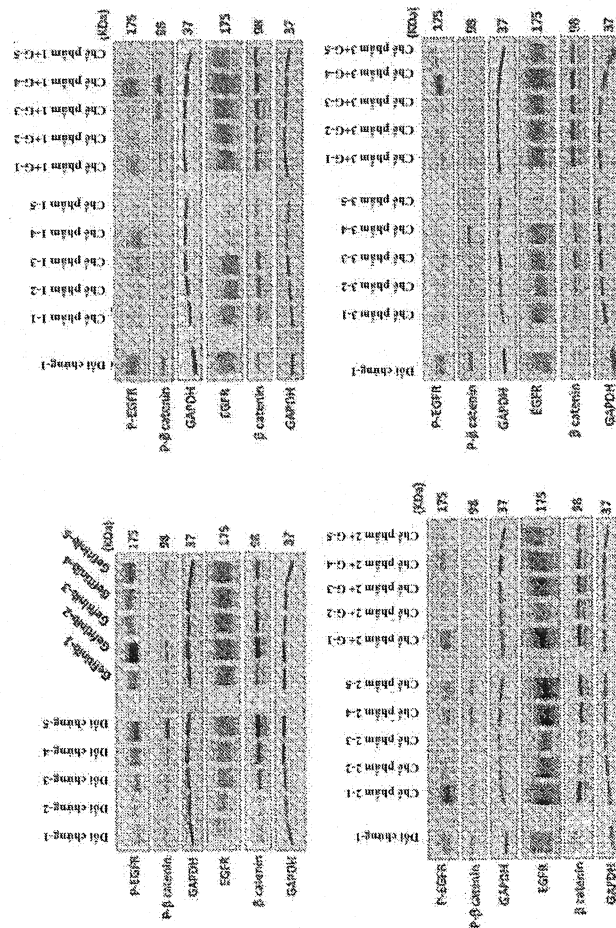


FIG. 12A/B

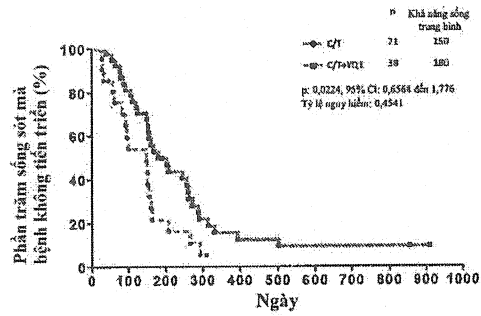
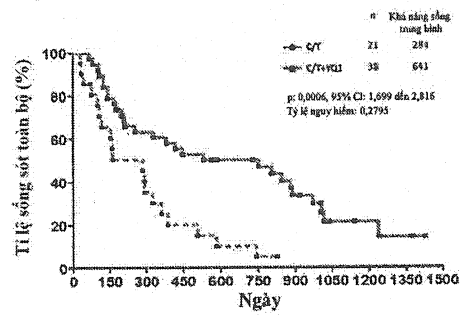
(A) Sống sót nhưng bệnh không tiến triển**(B) Sống sót toàn thể**

FIG. 12C/D

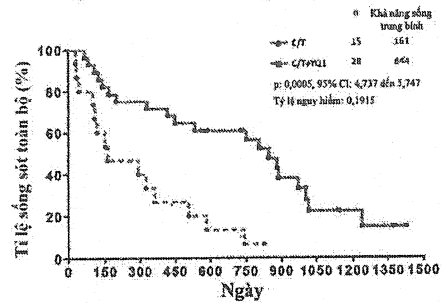
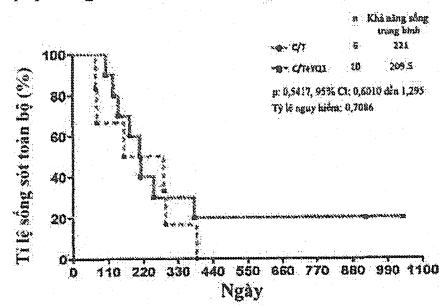
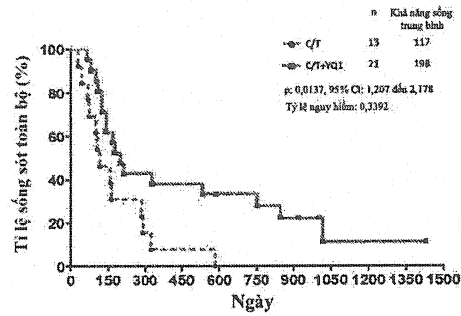
(C) Sống sót toàn thể nhưng ung thư tuyến**(D) Sống sót toàn thể nhưng không phải ung thư tuyến**

FIG. 12E/F

(E) Sống sót toàn thể của kiểu đại



(F) Đột biến (+) Sống sót toàn thể

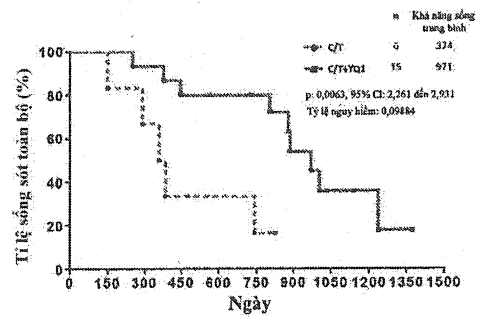


FIG. 12G

(G) Sống sót sau khi điều trị bằng liệu pháp có mức độ ưu tiên hàng đầu (sau khi sống sót RECIST-PD)

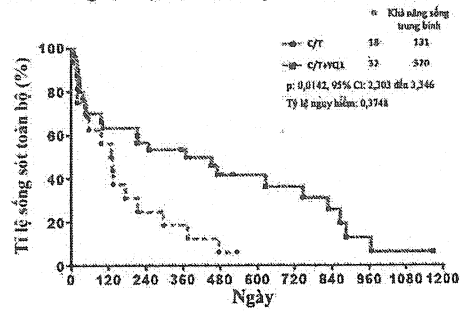


FIG. 13

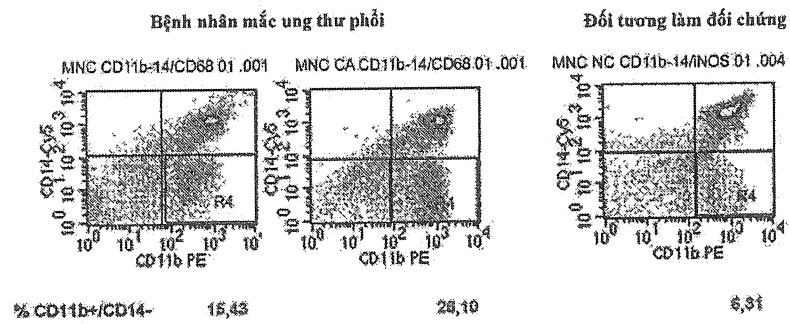


FIG. 14

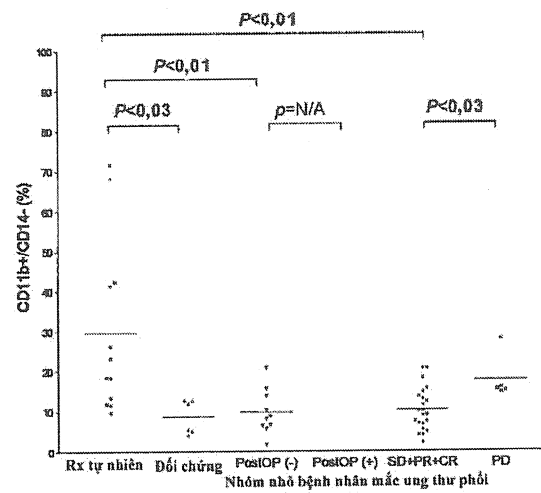


FIG. 15

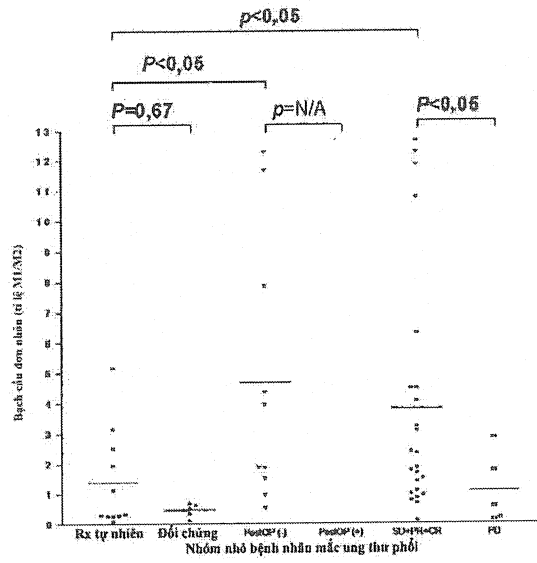


FIG. 16

