



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

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

(11)



1-0044583

(51)⁷ A61K 45/00; A61P 35/00; A61K 47/30 (13) B

(21) 1-2018-04814

(22) 31/03/2017

(86) PCT/SG2017/050179 31/03/2017

(87) WO 2017/171653 A1 05/10/2017

(30) 201610204380.X 01/04/2016 CN

(45) 25/04/2025 445

(43) 25/01/2019 370A

(71) Yisheng Biopharma (Singapore) Pte. Ltd. (SG)

Serangoon Central Post Office, PO Box 584, Singapore 915503

(72) ZHANG, Yi (CN).

(74) Công ty TNHH Lê & Lê (LE & LE)

(54) CHẾ PHẨM ĐỂ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ CHỨA AXIT POLYINOSINIC-
POLYXYTIDYLIC

(21) 1-2018-04814

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa PIC (axit polyinosinic-polyxytidylic) để điều trị ung thư. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến chế phẩm để điều trị ung thư chứa axit polyinosinic-polyxytidylic, chất kháng sinh hoặc hợp chất polyamin, ion dương, và tùy chọn một virus.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực y học, cụ thể là điều trị ung thư. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến dược phẩm để điều trị ung thư bao gồm axit polyinosinic-polyxytidylic (PIC), chất kháng sinh hoặc hợp chất polyamin, ion dương và tùy chọn một virus bất hoạt hoặc giảm độc lực; và việc sử dụng dược phẩm này để điều trị ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ung thư thường dùng để chỉ một khối u ác tính. Dưới tác động của các yếu tố gây ung thư, một số tế bào trong mô mất đi sự điều hòa tăng trưởng bình thường ở mức độ di truyền, dẫn đến sự tăng sinh và biệt hóa bất thường, cuối cùng tạo thành khối u. So với khối u lành tính, một khối u ác tính tăng trưởng nhanh hơn, xâm lấn, dễ bị xuất huyết, hoại tử, loét, và thường di căn.

Có hơn 100 loại ung thư khác nhau được biết đến là có tác động đến con người. Năm vị trí ung thư phổ biến hàng đầu là ung thư phổi, tuyến tiền liệt, đại trực tràng, dạ dày và gan ở nam giới, và ung thư vú, đại trực tràng, phổi, cổ tử cung và dạ dày ở phụ nữ. Jie He và Wanqing Chen và cộng sự đã xuất bản một tài liệu có tên là Cancer Statistics in China, 2015 trên Cancer Journal for Clinicians. Nghiên cứu này đã phân tích và dự đoán tỷ lệ mắc ung thư và tỷ lệ tử vong do khối u ác tính ở Trung Quốc năm 2015. Dữ liệu cho thấy Trung Quốc sẽ có 4.292.000 ca mới có khối u ác tính trong năm 2015. Năm loại ung thư phổ biến nhất là ung thư phổi và phế quản, ung thư dạ dày, ung thư gan, ung thư thực quản và ung thư đại trực tràng ở nam giới và ung thư vú, ung thư phổi, ung thư dạ dày, ung thư đại trực tràng và ung thư thực

quản ở phụ nữ. Ung thư phổi là loại u ác tính phổ biến nhất ở Trung Quốc, có tỷ lệ tử vong do khối u ác tính cao nhất.

Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), có xấp xỉ 14 triệu ca mới mắc ung thư và 8,2 triệu người chết do ung thư mỗi năm, chiếm khoảng 13% tổng số ca tử vong trên toàn thế giới. Ung thư là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở cả những nước phát triển và đang phát triển. Gánh nặng được dự đoán là sẽ tăng lên trên toàn thế giới với số ca mới mắc ung thư tăng khoảng 70% trong hai thập kỷ tới (WHO). Do đó, xu hướng ngày càng tăng của tỷ lệ mắc ung thư đã buộc nhân loại phải làm nhiều việc hơn để phòng chống và điều trị ung thư.

Hiện nay, các phương pháp điều trị ung thư chủ yếu bao gồm điều trị bằng phẫu thuật, hóa trị liệu tức là sử dụng các loại thuốc để giết chết tế bào ung thư, xạ trị tức là dùng bức xạ năng lượng cao để tiêu diệt tế bào ung thư, liệu pháp hướng mục tiêu tức là sử dụng các chất nhắm vào các tế bào ung thư cụ thể để cung cấp liệu pháp hướng mục tiêu, và liệu pháp miễn dịch tức là sử dụng hệ thống miễn dịch để điều trị ung thư.

Ngoài ra, việc ứng dụng virus vào điều trị ung thư cũng dần được chú ý. Năm 1912, DePace phát hiện ra sự suy giảm của khối u cổ tử cung sau khi chủng ngừa bệnh dại cho một nữ bệnh nhân bị chó cắn. Kể từ đó, có một vài báo cáo về việc sử dụng virus để điều trị ung thư. Đặc biệt là trong khoảng thời gian từ 1950 đến 1960, việc điều trị ung thư bằng virus đã có sự phát triển nhanh chóng. Vào những năm 1970, sự phát triển của việc điều trị bằng virus chậm lại do sự lo ngại về khả năng gây bệnh của virus, nhưng tốc độ lại tăng lên vào những năm 1980.

Guoqian Kuang và cộng sự đã mô tả cơ chế tiềm tàng của các virus chống ung thư, việc chọn lọc và phương pháp ứng dụng lâm sàng (Current

Status and Prospect of Cancer Virotherapy Clinical Studies, Journal of Guangxi Medical University, 1995 Vol. 12: 617-619). Hiện nay, ai cũng hiểu rằng cơ chế của các virus chống ung thư liên quan đến hoạt động ly giải trực tiếp, tăng cường hệ thống miễn dịch và kích thích giải phóng cytokin. Người ta thường tin rằng virus được sử dụng trong điều trị ung thư thì không nên có xu hướng tạo khối u và có tính kháng nguyên tốt. Các virus được báo cáo để điều trị ung thư bao gồm: NDV, virus quai bị, virus đậu mùa, virus Sendai, HSV và Parvovirus (Kenney S và cộng sự, Viruses as oncolytic agents: a new age for “therapeutic” viruses. J Natl Cancer Inst, 1994,86:1185). Lorence và cộng sự đã tìm thấy trong các nghiên cứu trên động vật rằng virus sống cho thấy hiệu quả chống ung thư tốt hơn đáng kể so với virus bất hoạt (Complete regression of human neuroblastoma xenografts in athymic mice after local Newcastle disease virus therapy. J Natl Cancer Inst, 1994, 86:1228).

Một số virus có thể tiêu diệt đặc hiệu các tế bào của khối u trong điều trị ung thư, và được gọi là virus ly giải tế bào ung thư (oncolytic virus). Các virus ly giải tế bào ung thư có thể tái bản một cách chọn lọc bên trong tế bào ung thư, dẫn đến hiệu ứng gây bệnh tế bào và các đáp ứng miễn dịch dẫn đến cái chết của tế bào ung thư, trong khi cho thấy tác dụng tối thiểu với các tế bào và mô bình thường (Jiang Zhong, Oncolytic Virus and Tumor Treatment, Foreign Medicine (Microbiology Section), 2004 Vol. 27 Iss. No. 6).

Hiện nay, có một số lượng đáng kể các báo cáo về virus ly giải tế bào ung thư trong điều trị ung thư. Ví dụ, công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2009/016433 mô tả việc sử dụng rhabdovirus tái tổ hợp không phải VSV (như virus Maraba, virus Carajas, virus Muir Springs, và/hoặc virus Bahia grande) để điều trị bệnh tăng sinh (ví dụ như ung thư). Công bố đơn sáng chế Mỹ số US2010/0297072A1 đề cập đến một chế phẩm để điều trị ung thư chứa virus ly giải tế bào ung thư (paramyxovirus, reovirus, herpesvirus, adenovirus,

và virus Semliki Forest) và một chất kích thích miễn dịch (chất ức chế CTLA-4, IL-21, yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt và đại thực bào (GM-CSF) hoặc chống lại CD40), và việc cấp chế phẩm này vào chuột mang khối u của tế bào sợi MCA205 hoặc khối u của tế bào hắc tố B16 đã ức chế đáng kể sự phát triển của khối u.

Virus bệnh dại thuộc chi lyssavirus trong họ rhabdoviridae. Virus bệnh dại có hình dạng “viên đạn” đặc trưng, nucleocapsit đối xứng dạng xoắn với một vỏ bao, và bên trong chứa RNA sợi đơn. Virus bệnh dại là tác nhân gây bệnh dại. Chủng ngừa bệnh dại là một trong những ví dụ về chủng ngừa đầu tiên thành công. Vào những năm 1880, Pasteur đã đi tiên phong trong việc sử dụng vắc-xin. Các vắc-xin dại đầu tiên được lấy từ mô thần kinh, sau đó các vắc-xin được nuôi cấy trong trứng có phôi, vắc-xin từ canh trường nuôi cấy tế bào, vắc-xin dưới đơn vị được phát triển. Các vắc-xin biến đổi gen đang được phát triển (Shounan Tan, Fengyu Zhang, Studies on Rabies and Human Rabies Vaccine. Medical Information 2011 Vol. 24:2841-2842). Hiện nay, phần lớn các vắc-xin dại dùng cho người được sản xuất bằng cách cấy truyền chủng virus cố định (ví dụ như chủng CTN-1V, chủng aG) vào các tế bào Vero, nuôi cấy để thu virus trong chất lỏng, tiếp theo là bất hoạt, cô đặc và tinh sạch, và sấy đông khô sau khi thêm vào một lượng thích hợp gelatin hoặc saccharose như là chất bảo vệ (Yuhui Zhang, The Establishment of Rabies Vaccine Purification Technology. Chinese Journal of Biologicals 1999 Vol. 12 Iss. No. 4: 231-232).

Jieguang Sun và cộng sự phát hiện ra rằng, bằng cách sử dụng vắc-xin dại dùng cho người như là thành phần có hoạt tính duy nhất với liều dùng 2,5IU đến 10IU mỗi ngày thông qua đường tiêm bắp, các tác dụng phụ của việc điều trị khối u ác tính đã được cải thiện mô hình khối u động vật, và điều này cũng tăng cường việc thực bào của đại thực bào (xem CN100341571C).

RU2414238C2 cũng đưa ra một phương pháp tăng sức chống lại ung thư, trong đó vắc-xin bệnh đại làm tăng sức chống lại khối u của các vi sinh vật với 9,10-dimetyl-1,2 benzantraxen.

Virut có tiềm năng lớn trong điều trị ung thư. Thuốc chống ung thư từ virut an toàn hơn và hiệu quả hơn là rất cần thiết trong lĩnh vực này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm để sử dụng trong điều trị ung thư, bao gồm: a) axit polyinosinic-polyxytidylic (PIC), b) ít nhất một kháng sinh hoặc ít nhất một hợp chất polyamin, c) ít nhất một ion dương, và d) tùy chọn một virut; trong đó virut là dạng bất hoạt, giảm độc lực, hoặc không có khả năng nhân bản ở người.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1: Cấu trúc của PIC, chất kháng sinh (hoặc hợp chất polyamin) và ion dương được quan sát dưới kính hiển vi điện tử.

Hình 2A: Thê tích khối u ở chuột mang khối u LL/2 sau điều trị. ■ Nhóm đối chứng, ● Nhóm Cisplatin, △ Nhóm YS-ON-001 liều thấp, ◇ Nhóm YS-ON-001 liều cao. Đoạn thể hiện độ lệch chuẩn SEM. **: $p < 0,01$ so với nhóm đối chứng.

Hình 2B: Tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối (T/C) của chuột mang khối u LL/2 sau điều trị. ● Nhóm Cisplatin, △ Nhóm YS-ON-001 liều thấp, ◇ Nhóm YS-ON-001 liều cao.

Hình 3: Trọng lượng khối u ở chuột mang khối u LL/2 sau điều trị. **: $p < 0,01$ so với nhóm đối chứng. #: $p < 0,05$ so với nhóm YS-ON-001 liều cao.

Hình 4: Trọng lượng cơ thể của chuột mang khối u LL/2 sau điều trị. ■ Nhóm đối chứng, ● Nhóm Cisplatin, △ Nhóm YS-ON-001 liều thấp, ◇ Nhóm YS-ON-001 liều cao. Đoạn thể hiện độ lệch chuẩn SEM. **: $p < 0,01$ so với nhóm đối chứng.

Hình 5: Thay đổi trọng lượng cơ thể của chuột mang khối u LL/2 sau điều trị. ■ Nhóm đối chứng, ● Nhóm Cisplatin, △ Nhóm YS-ON-001 liều thấp, ◇ Nhóm YS-ON-001 liều cao. Đoạn thể hiện độ lệch chuẩn SEM. *: $p < 0,05$ so với nhóm đối chứng. **: $p < 0,01$ so với nhóm đối chứng.

Hình 6A và hình 6B. Trọng lượng tuyến ức và chỉ số tuyến ức ở chuột mang khối u LL/2 sau điều trị. **: $p < 0,01$ so với nhóm đối chứng.

Hình 7A và hình 7B: Trọng lượng lá lách và chỉ số lá lách ở chuột mang khối u LL/2 sau điều trị. *: $p < 0,05$ so với nhóm đối chứng.

Hình 8: Thể tích khối u ở chuột mang khối u 4T1. ■ Nhóm đối chứng, ● Nhóm Docetaxel, △ Nhóm YS-ON-001 liều thấp, ◇ Nhóm YS-ON-001 liều cao. Đoạn thể hiện độ lệch chuẩn SEM. **: $p < 0,01$ so với nhóm đối chứng. #: $p < 0,05$ so với nhóm YS-ON-001 liều cao. ##: $p < 0,01$ so với nhóm YS-ON-001 liều cao.

Hình 9: Tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối (T/C) ở chuột mang khối u 4T1 sau điều trị. ● Nhóm Docetaxel, △ Nhóm YS-ON-001 liều thấp, ◇ Nhóm YS-ON-001 liều cao.

Hình 10: Trọng lượng khối u 4T1 ở chuột mang khối u 4T1 sau điều trị. Đoạn thể hiện độ lệch chuẩn SEM. **: $p < 0,01$ so với nhóm đối chứng. #: $p < 0,05$ so với nhóm YS-ON-001 liều cao.

Hình 11: Trọng lượng cơ thể chuột mang khối u 43T1 sau điều trị. ■ Nhóm đối chứng, ● Nhóm Docetaxel, △ Nhóm YS-ON-001 liều thấp, ◇ Nhóm YS-ON-001 liều cao. Đoạn thể hiện độ lệch chuẩn SEM. *: $p < 0,05$ so với nhóm đối chứng. **: $p < 0,01$ so với nhóm đối chứng.

Hình 12: Thay đổi trọng lượng cơ thể chuột mang khối u 4T1 sau điều trị. ■ Nhóm đối chứng, ● Nhóm Docetaxel, △ Nhóm YS-ON-001 liều thấp, ◇ Nhóm YS-ON-001 liều cao. Đoạn thể hiện độ lệch chuẩn SEM. *: $p < 0,05$ so với nhóm đối chứng. **: $p < 0,01$ so với nhóm đối chứng.

Hình 13A và hình 13B. Trọng lượng tuyến ức và chỉ số tuyến ức ở chuột mang khối u 4T1 sau điều trị. *: $p < 0,05$ so với nhóm đối chứng. **: $p < 0,01$ so với nhóm đối chứng.

Hình 14A và 14B: Trọng lượng lá lách và chỉ số lá lách ở chuột mang khối u 4T1 sau điều trị. *: $p < 0,05$ so với nhóm đối chứng. **: $p < 0,01$ so với nhóm đối chứng.

Hình 15A: Trọng lượng khối u ở chuột mang khối u H22 trong quá trình điều trị. Đoạn thể hiện độ lệch chuẩn SEM. *: $p < 0,05$ so với nhóm đối chứng. **: $p < 0,01$ so với nhóm đối chứng. #: $p < 0,05$ so với nhóm Sorafenib+YS-ON-001. ##: $p < 0,01$ so với nhóm Sorafenib+YS-ON-001.

Hình 15B: Tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối (T/C) ở chuột mang khối u H22 trong quá trình điều trị.

Hình 16A: Thể tích khối u ở chuột mang khối u LL/2 sau điều trị. Đoạn thể hiện độ lệch chuẩn SEM. **: $p < 0,01$ so với nhóm đối chứng.

Hình 16B: Tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối (T/C) ở chuột mang khối u LL/2 sau điều trị.

Hình 17: Trọng lượng của chuột mang khối u LL/2 sau điều trị. Đoạn thể hiện độ lệch chuẩn SEM. **: $p < 0,01$ so với nhóm đối chứng.

Hình 18A và hình 18B: Trọng lượng cơ thể chuột mang khối u B16F10 sau điều trị. Đoạn thể hiện độ lệch chuẩn. *: $p < 0,05$ so với nhóm đối chứng. **: $p < 0,01$ so với nhóm đối chứng.

Hình 19: Số lượng di căn phổi ở chuột mang khối u B16F10 sau điều trị. Đoạn thể hiện độ lệch chuẩn. **: $p < 0,01$ so với nhóm đối chứng.

Các hình từ 20A đến 20D: Trọng lượng tuyến ức và lá lách ở chuột mang khối u B16F10 sau điều trị. Đoạn thể hiện độ lệch chuẩn. *: $p < 0,05$ so với nhóm đối chứng. **: $p < 0,01$ so với nhóm đối chứng.

Hình 21: Thể tích khối u ở chuột mang khối u S180 trong quá trình điều trị. Đoạn thể hiện độ lệch chuẩn. **: $p < 0,01$ so với nhóm đối chứng.

Hình 22: Trọng lượng khối u ở chuột mang khối u S180 trong quá trình điều trị. Đoạn thể hiện độ lệch chuẩn. **: $p < 0,01$ so với nhóm đối chứng.

Hình 23: Tỷ lệ sống sót của chuột mang u S180 trong quá trình điều trị.
● Nước muối ■CTX, ▲YS-ON-001.

Hình 24A và hình 24B: Hình chụp CT ngực. Hình 24A thể hiện hình chụp CT trước khi điều trị với YS-ON-001; Hình 24B thể hiện hình chụp CT sau hai đợt điều trị với YS-ON-001.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm để sử dụng trong điều trị ung thư, gồm hoặc bao gồm: a) axit polyinosinic-polyxytidylic (PIC), b) ít nhất một chất kháng sinh hoặc ít nhất một hợp chất polyamin, và c) ít nhất một ion dương.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm để sử dụng trong điều trị ung thư, gồm hoặc bao gồm: a) axit polyribonucleic - polyribonucleic (PIC), b) ít nhất một chất kháng sinh hoặc ít nhất một hợp chất polyamin, c) ít nhất một ion dương, và d) tùy chọn một virus.

Trong một phương án, chế phẩm bao gồm a) axit polyribonucleic - polyribonucleic (PIC), b) ít nhất một chất kháng sinh hoặc ít nhất một hợp chất polyamin, c) ít nhất một ion dương, và d) một virus.

Trong một số phương án, virus là bất hoạt, giảm độc lực, hoặc không có khả năng nhân bản ở đối tượng người. Trong một số phương án cụ thể, virus bị bất hoạt.

Trong một số phương án, virus được chọn lọc trong nhóm bao gồm *rhabdoviridae*, *adenoviridae*, *arenaviridae*, *astroviridae*, *bunyaviridae*, *cliciviridae*, *flaviviridae*, *hepatitis delta virus*, *hepeviridae*, *mononegavirales*, *nidovirales*, *piconaviridae*, *orthomyxoviridae*, *papillomaviridae*, *parvoviridae*, *polyomaviridae*, *poxviridae*, *reoviridae*, *retroviridae*, và *togaviridae*. Trong một số phương án cụ thể, virus thuộc chi *Lyssavirus* của họ *rhabdoviridae*. Trong một số phương án cụ thể, virus là virus bệnh dại.

Trong một số phương án, virus bệnh dại là virus thô bất hoạt (ví dụ như kháng nguyên dại thô bất hoạt từ tế bào thận chuột (HKC-ICRA)), hoặc virus tinh sạch bất hoạt (ví dụ như kháng nguyên dại tinh sạch bất hoạt từ tế bào thận chuột (HKC-IPRA)).

Trong một số phương án, virus bệnh dại thích hợp để sử dụng trong sáng chế này là vắc-xin dại bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vắc-xin bất hoạt, vắc-xin dưới đơn vị, vắc-xin biến đổi gen và vắc-xin polypeptit. Đặc biệt, vắc-xin thích hợp để sử dụng trong sáng chế là vắc-xin từ tế bào lưỡng bội người (HDCV), hoặc vắc-xin dại tinh sạch bất hoạt từ tế bào thận chuột

(HKC-IPRV), hoặc vắc-xin đại thô bất hoạt từ tế bào thận chuột (HKC-ICRV), hoặc vắc-xin đại từ tế bào Vero tinh sạch (PVRV), hoặc vắc-xin đại từ tế bào phôi gà tinh sạch (PCEC), hoặc vắc-xin đại từ phôi vịt tinh sạch (PDEV).

Trong một số phương án, PIC không đồng nhất về trọng lượng phân tử, trong đó trọng lượng phân tử bằng hoặc lớn hơn 66.000 Dalton. Giá trị 66.000 Dalton tương ứng với kích thước phân tử 6,4 đơn vị lắng (Svedberg). Trong một số phương án, trọng lượng phân tử của PIC là từ 66.000 đến 1.200.000 Dalton (tương đương với 6,4 to 24,0 đơn vị lắng). Trong một số phương án khác, trọng lượng phân tử của PIC bằng hoặc lớn hơn 150.000 Dalton. Trong một số phương án khác, trọng lượng phân tử của PIC từ 100.000 đến 200.000 Dalton, hoặc từ 300.000 đến 4.000.000 Dalton, hoặc từ 500.000 đến 1.000.000 Dalton, hoặc từ 1.000.000 đến 1.500.000 Dalton, hoặc từ 1.500.000 đến 2.000.000 Dalton, hoặc từ 2.000.000 đến 2.500.000 Dalton, hoặc từ 2.500.000 đến 3.000.000 Dalton, hoặc từ 3.000.000 đến 3.500.000 Dalton, hoặc từ 3.500.000 đến 4.000.000 Dalton, hoặc từ 4.000.000 đến 4.500.000 Dalton, hoặc từ 4.500.000 đến 5.000.000 Dalton.

Trong một số phương án cụ thể, chất kháng sinh được chọn trong nhóm bao gồm tacrolamycin, anthracyclin, butyrin sulphat, gentamycin, hygromycin, amikacin, dideoxy kanamycin, nebramycin, β -lactam, neomycin, puromycin, streptomycin, streptozoxin, và bất kỳ sự kết hợp nào của chúng. Hợp chất polyamin được chọn trong nhóm bao gồm muối arginin, spermidin, N-(3-aminopropyl), N-(3-aminopropyl)-1,4-butandiamin, spermin, OS-dimethylaminothiophosphat, poly-lysine, aminoglycosit và sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Trong một số phương án cụ thể, chất kháng sinh là kanamycin. Trong một số phương án, nồng độ chất kháng sinh trong chế phẩm là từ 10 đơn vị/ml

đến 100.000 đơn vị/ml, tốt hơn là từ 100 đơn vị/ml đến 10.000 đơn vị/ml, tốt hơn nữa là từ 500 đơn vị/ml đến 5.000 đơn vị/ml.

Trong một số phương án, ion dương được chọn từ nhóm bao gồm canxi, cadimi, liti, magiê, xeri, xêsi, crôm, coban, đơteri, gali, iốt, sắt, kẽm và sự kết hợp bất kỳ của chúng. Trong một số phương án cụ thể, ion dương là canxi. Ion dương có thể ở dạng muối hoặc hợp chất hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, clorua, florua, hydroxit, photphat hoặc sunphat. Ví dụ, khi ion dương là canxi, ion canxi có thể ở dạng canxi cacbonat, canxi clorua, canxi florua, canxi hydroxit, canxi photphat hoặc canxi sunphat. Trong một số phương án, nồng độ ion dương trong chế phẩm là từ 0,01 μmol đến 10 mmol/ml, tốt hơn là từ 0,02 μmol đến 5 mmol/ml, tốt hơn nữa là từ 0,1 μmol đến 1 mmol/ml, tốt nhất là từ 0,1 μmol đến 100 μmol /ml.

Trong một số phương án, tỷ lệ virus và PIC được chọn trong nhóm bao gồm: 1IU/50 μg , 1IU/60 μg , 1IU/70 μg , 1IU/80 μg , 1IU/90 μg , 1IU/100 μg , 1IU/125 μg , 1IU/200 μg , 1IU/250 μg , 1IU/300 μg , 1IU/350 μg , 1IU/400 μg , 1IU/450 μg , 1IU/500 μg , 1IU/550 μg , 1IU/600 μg , 1IU/700 μg , 1IU/800 μg , 1IU/1000 μg , 1IU/1500 μg , 1IU/2000 μg , 1IU/2500 μg , 1IU/3000 μg , 1IU/4000 μg , 1IU/5000 μg , 1IU/6000 μg , 1IU/7000 μg , 1IU/8000 μg , 1IU/9000 μg , 1IU/10000 μg , và một mức nằm giữa hai giá trị bất kỳ trong số các tỷ lệ trên. Cụ thể, tỷ lệ virus được nói đến so với PIC được nói đến là 1IU/500 μg .

Trong một số phương án, lượng PIC trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 250 μg đến 5000 μg trên mỗi liều lượng đơn vị; ví dụ, lượng PIC được chọn trong nhóm bao gồm 250 μg , 500 μg , 1000 μg , 1500 μg , 2000 μg , 3000 μg , 4000 μg , 5000 μg trên mỗi liều lượng đơn vị và một mức nằm giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị trên.

Trong một số phương án, lượng PIC trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 500 μg đến 4000 μg trên mỗi liều lượng đơn vị, hoặc nằm trong khoảng từ 1000 μg đến 3000 μg trên mỗi liều lượng đơn vị, hoặc nằm trong khoảng từ 1000 μg đến 2500 μg trên mỗi liều lượng đơn vị.

Khi chế phẩm theo sáng chế được dùng cho người lớn, lượng PIC trong chế phẩm được chọn trong nhóm bao gồm 500 μg , 1000 μg , 1500 μg , 2000 μg trên mỗi liều lượng đơn vị và một mức nằm giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị trên. Khi chế phẩm theo sáng chế được dùng cho người trẻ tuổi (ví dụ như trẻ em), lượng PIC trong chế phẩm được chọn trong nhóm bao gồm 250 μg , 500 μg , 1000 μg , 1250 μg trên mỗi liều lượng đơn vị và một mức nằm giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị trên.

Trong một số phương án, liều lượng đơn vị theo sáng chế được chuẩn bị thành một thể tích được chọn trong nhóm bao gồm 0,1 ml, 0,15 ml, 0,2 ml, 0,5 ml, 1,0 ml, 1,5 ml, 2,0 ml, 2,5 ml, 3,0 ml, 4,0 ml, 5,0 ml, 10,0 ml, 20,0 ml, 30,0 ml, 40,0 ml, 50,0 ml, 60,0 ml, 70,0 ml, 80,0 ml, 90,0 ml, 100,0 ml, 150,0 ml, 200,0 ml, 250,0 ml, và một mức nằm giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị trên. Người có hiểu biết về lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng một thể tích cấp thuốc quá lớn hoặc quá nhỏ sẽ dẫn đến sự bất tiện trong thử nghiệm lâm sàng. Do đó, khi chế phẩm theo sáng chế được cấp cho đối tượng là người, liều lượng đơn vị để tiêm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 ml đến 1,0 ml, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,15 ml đến 0,2 ml để cấp qua đường thở, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 30,0 ml đến 100,0 ml để tiêm tĩnh mạch. Mặc dù liều lượng đơn vị được hiểu là được thể hiện theo thể tích, điều này không có nghĩa là chế phẩm theo sáng chế chỉ ở dạng liều lỏng. Khi chế phẩm theo sáng chế được chuẩn bị ở dạng liều rắn (bột khô hoặc đông khô), thể tích mỗi liều lượng đơn vị nói đến thể tích dung dịch sau khi hoàn nguyên lại bột khô hoặc đông khô.

Trong một số phương án, lượng virus trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,1 IU đến 100,0 IU trên mỗi liều lượng đơn vị. Cụ thể, lượng virus trong chế phẩm được chọn trong nhóm bao gồm 0,2 IU, 0,5 IU, 1,0 IU, 1,5 IU, 2,0 IU, 2,5 IU, 3,0 IU, 3,5 IU, 4,0 IU, 5,0 IU, 6,0 IU, 7,0 IU, 8,0 IU, 9,0 IU, 10,0 IU, 15,0 IU, 20,0 IU, 30,0 IU, 40,0 IU, 50,0 IU, 60,0 IU, 70,0 IU, 80,0 IU, 90,0 IU, 100,0 IU trên mỗi liều lượng đơn vị, và một mức nằm giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị trên. Trong một số phương án cụ thể, lượng virus trong chế phẩm là từ 0,5 IU đến 3,0 IU trên mỗi liều lượng đơn vị; tốt hơn là từ 1,0 IU đến 2,5 IU trên mỗi liều lượng đơn vị. Trong một số phương án, khi dùng cho người lớn, lượng virus trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,5 IU đến 10,0 IU trên mỗi liều lượng đơn vị. Trong một số phương án, khi dùng cho người trẻ tuổi, lượng virus trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,5 IU đến 5,0 IU trên mỗi đơn vị liều lượng.

Trong một số phương án, nồng độ virus trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,05 IU/ml đến 40,0 IU/ml; tốt hơn là được chọn trong nhóm bao gồm 0,05 IU/ml, 0,1 IU/ml, 0,15 IU/ml, 0,2 IU/ml, 0,5 IU/ml, 1,0 IU/ml, 2,0 IU/ml, 3,0 IU/ml, 4,0 IU/ml, 5,0 IU/ml, 10 IU/ml, 15 IU/ml, 20 IU/ml, 25 IU/ml, 30 IU/ml, 35 IU/ml, 40 IU/ml.

Trong một số phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa thêm ít nhất một chất phụ trợ như là tá dược và chất ổn định. Chất phụ trợ được chọn trong nhóm bao gồm gelatin, sucroza, đường, lactoza, maltoza, trehaloza, glucosza, dextran trọng lượng phân tử thấp, sorbitol, polysorbat 20, mannitol polyetylen glycol, albumin huyết thanh người, albumin tái tổ hợp, natri octoat, ure, hydroxit nhôm, phenol đỏ, magiê clorua, kali clorua, natri clorua, natri thiosunphat, kali dihydro photphat, axit ascorbic, trichlorometan, phenol, và thimerosal và sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Trong một số phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa thêm ít nhất một dung dịch đệm sinh lý được chọn trong nhóm bao gồm đệm axetat, tris(hydroxymetyl)aminometan (tris), bicacbonat, cacbonat, phosphat và sự kết hợp bất kỳ của chúng. pH của dung dịch đệm được chọn trong nhóm bao gồm 6,50, 6,60, 6,70, 6,80, 6,90, 7,00, 7,05, 7,10, 7,15, 7,20, 7,25, 7,30, 7,35, 7,40, 7,45, 7,50, 7,55, 7,60, 7,65, 7,70, 7,75, 7,80, 7,85, 7,90, 7,95, 8,00, và một mức nằm giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị trên. Trong một phương án, pH của chế phẩm nằm trong khoảng từ 6,5 đến 8,0. Trong một số phương án, dung dịch đệm là PBS, và pH của dung dịch đệm nằm trong khoảng từ 7,3 đến 7,5.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được chuẩn bị ở dạng liều rắn hoặc dạng liều lỏng. Chế phẩm theo sáng chế có thể được chuẩn bị ở dạng được chọn trong nhóm bao gồm bột khô, dung dịch lỏng hoặc dạng liều lỏng (ví dụ như dung dịch tiêm, dung dịch nước muối hoặc nước muối sinh lý, huyền phù, thuốc mỡ, dạng giọt, nhũ tương, gel, siro hoặc chất lỏng huyết thanh), viên nén, viên nén bao, viên nang nhỏ, thuốc đặt, hạt, viên nén bao đường, viên nang. Phương pháp chuẩn bị được mô tả tổng quát trong Vaccine 4th Edition (Stanley A Plotkin và cộng sự, W. B. Saunders Company 2003). Tốt hơn là chế phẩm theo sáng chế được chuẩn bị ở dạng dung dịch tiêm.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm để điều trị ung thư, ở dạng bột khô hoặc bột đông khô.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng tổ hợp PIC, ít nhất một chất kháng sinh (hoặc ít nhất một hợp chất polyamin) và ít nhất một ion dương trong sản xuất thuốc để điều trị ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng tổ hợp bao gồm một chất bổ trợ PIC được bộc lộ trong CN103405762A trong sản xuất thuốc để điều trị ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng tổ hợp PIC, ít nhất một chất kháng sinh (hoặc ít nhất một hợp chất polyamin), ít nhất một ion dương và một virus trong sản xuất thuốc để điều trị ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng chế phẩm trong điều trị ung thư.

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất việc sử dụng chế phẩm trong sản xuất thuốc điều trị ung thư.

Trong một số phương án, ung thư được chọn trong nhóm bao gồm:

ung thư miệng hầu, ung thư vòm họng, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư đại tràng, ung thư gan, ung thư đường mật, ung thư túi mật, ung thư tụy, ung thư phổi, ung thư khí quản, ung thư tuyến ức, ung thư xương, ung thư khớp, ung thư hạch tố, ung thư trung biểu mô, ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư não, ung thư tử, ung thư máu;

u ác tính ở môi, u ác tính ở gốc lưỡi, u ác tính ở lợi, u ác tính ở miệng, u ác tính ở vòm miệng, u ác tính ở mang tai, u ác tính amidan, u ác tính ở miệng hầu; u ác tính ở mũi hầu, u ác tính ở xoang lê; u ác tính ở hạ hầu;

u ác tính ở thực quản, u ác tính ở dạ dày, u ác tính ở ruột non, u ác tính ở đại tràng, u ác tính ở trực tràng sigma, u ác tính ở trực tràng, u ác tính ở hậu môn và ống hậu môn, u ác tính ở gan và ống mật, u ác tính ở túi mật, u ác tính ở tụy;

u ác tính ở mũi và tai giữa, u ác tính ở xoang mũi, u ác tính ở thanh quản, u ác tính ở khí quản, u ác tính ở phổi và phế quản, u ác tính ở tuyến ức, u ác tính ở tim, trung thất và màng phổi;

u ác tính ở xương và sụn khớp;

u ác tính ở da;

u ác tính ở trung biểu mô và mô mềm;

u ác tính ở vú;

u ác tính sinh dục, u ác tính ở âm đạo, u ác tính ở cổ tử cung, u ác tính tử cung, u ác tính ở buồng trứng, u ác tính nhau thai;

u ác tính ở dương vật, u ác tính tuyến tiền liệt, u ác tính ở tinh hoàn;

u ác tính đường tiết niệu;

u ác tính ở mắt và phần phụ;

u ác tính ở màng não, u ác tính ở não;

u ác tính ở tủy sống, dây thần kinh sọ và hệ thần kinh;

u ác tính ở tuyến nội tiết;

bệnh Hodgkin, u lympho không Hodgkin dạng nốt nang, u lympho không Hodgkin dạng lan tỏa, u lympho T ngoại vi và da, đa u tủy xương, u ác tính tế bào huyết tương, ung thư máu thể lympho, bệnh bạch cầu myeloid, bệnh bạch cầu đơn nhân.

Trong một số phương án ưu tiên cụ thể, chế phẩm theo sáng chế được sử dụng để điều trị ung thư được chọn trong nhóm bao gồm ung thư phổi, ung thư vú, ung thư tuyến giáp, ung thư thận, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư gan, ung thư hắc tố, ung thư lưỡi, ung thư trực tràng, ung thư nội mạc tử cung, và ung thư buồng trứng.

Trong một phương án ưu tiên khác, chế phẩm theo sáng chế được sử dụng để điều trị khối u di căn.

Trong các phương án khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng chế phẩm kết hợp với một chế độ điều trị ung thư trong sản xuất thuốc điều trị ung thư;

tốt hơn là, chế độ điều trị ung thư được chọn trong nhóm bao gồm hóa trị, xạ trị, liệu pháp hướng mục tiêu, liệu pháp miễn dịch, trong đó hóa chất trị liệu được sử dụng trong hóa trị được chọn trong nhóm bao gồm chất alkyl hóa, chất kháng ung thư chống chuyển hóa, chất kháng sinh kháng ung thư, thực vật kháng ung thư, chất kháng ung thư chứa hợp chất của platin, chất kháng ung thư cân bằng hormone, và chất kháng ung thư hỗn hợp, hóa chất trị liệu được sử dụng trong liệu pháp hướng mục tiêu được chọn trong nhóm bao gồm rituximab, bevacizumab, trastuzumab, imatinib, dinoxetine, cetuximab, nilotinib, và sorafenib, hóa chất trị liệu dùng trong liệu pháp miễn dịch được chọn trong nhóm bao gồm chất ức chế PD-1, chất ức chế PD-L1, chất ức chế CTLA4;

tốt hơn nữa, tác nhân alkyl hóa được chọn trong nhóm bao gồm cyclophosphamid, ifosfamid và thiopeta, chất kháng ung thư chống chuyển hóa được chọn trong nhóm bao gồm metotrexat, mercaptopurin, fluorouracil và cytarabin, chất kháng sinh kháng ung thư được chọn trong nhóm bao gồm bleomycin, daunorubicin, actinomycin D, mitomycin, doxorubicin và mitoxantron, thực vật kháng ung thư được chọn trong nhóm bao gồm vincristin, etoposide, teniposide, paclitaxel và docetaxel, chất kháng ung thư chứa hợp chất của platin được chọn trong nhóm bao gồm cisplatin, carboplatin và oxaliplatin, chất kháng ung thư cân bằng hormone được chọn trong nhóm bao gồm leuprolid, tamoxifen, flutamide và formestane, chất kháng ung thư hỗn hợp là arsen trioxide.

Theo phương án khác, sáng chế bao gồm việc sử dụng chế phẩm được bộc lộ trong tài liệu này để sản xuất thuốc điều trị ung thư; trong đó thuốc được sử dụng kết hợp với một chế độ điều trị ung thư. Tốt hơn là, chế độ điều trị ung thư được chọn trong nhóm bao gồm hóa trị, xạ trị, liệu pháp hướng mục tiêu, và liệu pháp miễn dịch, trong đó, hóa chất trị liệu được dùng trong hóa trị được chọn trong nhóm bao gồm chất alkyl hóa, chất kháng ung thư chống chuyển hóa, chất kháng sinh kháng ung thư, thực vật kháng ung thư, chất kháng ung thư chứa hợp chất của platin, chất kháng ung thư cân bằng hormone, và chất kháng ung thư hỗn hợp, hóa chất trị liệu được sử dụng trong liệu pháp hướng mục tiêu được chọn trong nhóm bao gồm rituximab, bevacizumab, trastuzumab, imatinib, dinoxetin, cetuximab, nilotinib, và sorafenib, hóa chất trị liệu dùng trong liệu pháp miễn dịch được chọn trong nhóm bao gồm chất ức chế PD-1, chất ức chế PD-L1 và chất ức chế CTLA4;

tốt hơn nữa, chất alkyl hóa được chọn trong nhóm bao gồm cyclophosphamid, ifosfamid và thiotepa, chất kháng ung thư chống chuyển hóa được chọn trong nhóm bao gồm metotrexat, mercaptopurin, fluorouracil và cytarabin, chất kháng sinh kháng ung thư được chọn trong nhóm bao gồm bleomycin, daunorubicin, actinomycin D, mitomycin, doxorubicin và mitoxantron, thực vật kháng ung thư được chọn trong nhóm bao gồm vincristin, etoposid, teniposid, paclitaxel và docetaxel, chất kháng ung thư chứa hợp chất của platin được chọn trong nhóm bao gồm cisplatin, carboplatin và oxaliplatin, chất kháng ung thư cân bằng hormone được chọn trong nhóm bao gồm leuprolid, tamoxifen, flutamid và formestan, chất kháng ung thư hỗn hợp là arsen trioxid.

Sáng chế cũng bao gồm việc sử dụng chế phẩm được bộc lộ ở tài liệu này trong sản xuất thuốc điều trị ung thư và sử dụng ít nhất một chất kháng ung thư nữa trong sản xuất thuốc điều trị ung thư. Sáng chế cũng bao gồm

việc sử dụng chế phẩm được bộc lộ ở tài liệu này và ít nhất một chất kháng ung thư nữa trong sản xuất thuốc điều trị ung thư.

Tốt hơn là, hợp chất kháng ung thư được chọn trong nhóm bao gồm hóa chất hóa trị liệu, hóa chất trị liệu hướng mục tiêu và hóa chất liệu pháp miễn dịch.

Tốt hơn là, hóa chất hóa trị liệu được chọn trong nhóm gồm chất alkyl hóa, chất kháng ung thư chống chuyển hóa, chất kháng sinh kháng ung thư, thực vật kháng ung thư, chất kháng ung thư chứa hợp chất của platin, chất kháng ung thư cân bằng hormone, và chất kháng ung thư hỗn hợp.

Tốt hơn là, hóa chất trị liệu hướng mục tiêu được chọn trong nhóm bao gồm rituximab, bevacizumab, trastuzumab, imatinib, dinoxetin, xetuximab, nilotinib, và sorafenib.

Tốt hơn là, hóa chất liệu pháp miễn dịch được chọn trong nhóm bao gồm chất ức chế PD-1, chất ức chế PD-L1 và chất ức chế CTLA4;

Tốt hơn là, chất alkyl hóa được chọn trong nhóm bao gồm cyclophosphamid, ifosfamid và thiopeta.

Tốt hơn là, chất kháng ung thư chống chuyển hóa được chọn trong nhóm bao gồm metotrexat, mercaptopurin, fluorouracil và cytarabin.

Tốt hơn là, chất kháng sinh kháng ung thư được chọn trong nhóm bao gồm bleomycin, daunorubicin, actinomycin D, mitomycin, doxorubicin và mitoxantron. Tốt hơn là, thực vật kháng ung thư được chọn trong nhóm bao gồm vincristin, etoposid, teniposid, paclitaxel và docetaxel.

Tốt hơn là, chất kháng ung thư chứa hợp chất của platin được chọn trong nhóm bao gồm cisplatin, carboplatin và oxaliplatin.

Tốt hơn là, chất kháng ung thư cân bằng hoocmon được chọn trong nhóm bao gồm leuprolit, tamoxifen, flutamit và formestan

Tốt hơn là, chất kháng ung thư hỗn hợp là asen trioxit.

Trong phạm vi của bản mô tả, khi chế phẩm theo sáng chế chứa virus, ung thư cần điều trị không phải do virus trong chế phẩm gây ra. Trong một số phương án cụ thể, ung thư cần điều trị không phải do virus bệnh đại gây ra.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp để điều trị ung thư, bao gồm bước cấp một lượng có hiệu quả trị liệu của chế phẩm vào một đối tượng, ví dụ là người.

Trong một số phương án, việc cấp chế phẩm là có hệ thống hoặc cục bộ. Trong một số phương án, chế phẩm được cấp bằng tiêm ngoài đường tiêu hóa (ví dụ như tiêm bắp, tiêm trong màng bụng, tiêm trong tĩnh mạch, tiêm dưới da, tiêm trong da, tiêm trực tiếp vào khối u, tiêm gần khối u). Trong một số phương án khác, chế phẩm được cấp trong da theo đường khác mà không phải là tiêm (ví dụ theo đường mà không phá hủy hàng rào tế bào biểu mô bằng các phương thức cơ học). Trong một số phương án khác, chế phẩm được cấp qua đường trực tràng, âm đạo, mũi (ví dụ trong mũi), miệng, khoang miệng, ngậm dưới lưỡi, hô hấp, mắt (ví dụ, nội nhãn), hoặc trên da.

Cụ thể, các ví dụ về đường cấp thuốc bao gồm tiêm bắp, trong màng bụng, trong tĩnh mạch, dưới da, trên da, trong da, trong mũi, trong mắt, uống, ngậm dưới lưỡi, tiêm trực tiếp vào khối u, tiêm gần khối u.

Trong một số phương án, chế phẩm theo sáng chế được cấp cho người dựa trên tần suất được chọn trong nhóm bao gồm 1 lần/tháng, 2 lần/tháng, 3 lần/tháng, 4 lần/tháng, 5 lần/tháng, 6 lần/tháng, 7 lần/tháng, 8 lần/tháng, 1 lần/tuần, 2 lần/tuần, 3 lần/tuần, 4 lần/tuần, 5 lần/tuần, 6 lần/tuần, 1 lần mỗi 3

ngày, 2 lần mỗi 3 ngày, 3 lần mỗi 3 ngày, 1 lần mỗi 2 ngày, 2 lần mỗi 2 ngày, 1 lần mỗi ngày, 2 lần mỗi ngày.

Cụ thể, phương pháp bao gồm cấp một lượng có hiệu quả trị liệu của chế phẩm theo sáng chế cho người theo đường tiêm bắp với tần suất 2 lần mỗi 3 ngày, hoặc cấp một lượng có hiệu quả trị liệu của chế phẩm theo sáng chế cho người theo đường tiêm bắp với tần suất 1 lần/tuần.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất bộ kit dược phẩm hay bộ kit để dùng trong việc thực hiện phương pháp điều trị được đề cập bao gồm ít nhất một đồ chứa, trong đó mỗi đồ chứa này chứa chế phẩm theo sáng chế một cách riêng rẽ. Chế phẩm và/hoặc lượng chế phẩm trong các đồ chứa khác nhau có thể giống hoặc khác nhau.

Trong một số phương án, bộ kit theo sáng chế bao gồm ít nhất một đồ chứa có chứa 2,0 IU/ml virus đại bất hoạt và 1000 µg/ml PIC.

Trong một số phương án, chế phẩm theo sáng chế ở dạng lỏng vô trùng và được chứa trong đồ chứa vô trùng (ví dụ như ống, chai, lọ, ống tiêm). Trong một số phương án khác, chế phẩm theo sáng chế được chứa trong đồ chứa ở dạng bột khô hoặc đông khô mà sẽ được hoàn nguyên thành dạng lỏng trước khi sử dụng.

Trong một số phương án, bộ kit theo sáng chế chứa thêm đồ được chọn trong nhóm bao gồm kim, nước pha tiêm, hướng dẫn sử dụng và bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Các định nghĩa

Thuật ngữ “bao gồm” hoặc “gồm” như được sử dụng ở đây được hiểu là chỉ sự có mặt của các dấu hiệu, số nguyên, bước hoặc thành phần đã được đề cập, nhưng không loại trừ sự có mặt hoặc bổ sung của một hoặc một vài

dấu hiệu, số nguyên, bước hoặc thành phần hoặc nhóm của chúng. Tuy nhiên, trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ “bao gồm” hoặc “gồm” còn bao gồm “chứa”. Các biến thể của từ “bao gồm” như “bao gồm”, như “gồm” có nghĩa thay đổi tương ứng.

“Bất hoạt” là đề cập đến việc loại bỏ khả năng gây bệnh và/hoặc khả năng nhân bản của virus, nhưng vẫn duy trì khả năng tạo ra đáp ứng miễn dịch trong cơ thể người. Các phương thức bất hoạt virus đã được biết đến trong công nghiệp. Bất kỳ phương pháp phổ biến nào cũng có thể được dùng để bất hoạt virus, và một phương pháp thích hợp được lựa chọn cho một chủng virus đặc hiệu. Các phương pháp bất hoạt virus bao gồm, nhưng không giới hạn ở: sử dụng một hợp chất hoạt quang, một tác nhân oxy hóa, bức xạ (ví dụ như bức xạ tia cực tím, bức xạ tia γ), bức xạ tia cực tím kết hợp với riboflavin, xử lý bằng dung môi/chất tẩy rửa (S/D) (như là sử dụng tri(nbutyl)phosphat và/hoặc Tween 80), xử lý bằng polyetylen glycol (PEG), hấp thanh trùng (xử lý nhiệt), xử lý bằng pH axit tính, xử lý bằng enzym (pepsin hoặc trypsin), xử lý bằng ánh sáng xanh methylen, với ánh sáng xanh nhìn thấy được dimethyl methylen, xử lý bằng dẫn xuất psoralen S-59 và chiếu tia UVA.

“Giảm độc lực”, một virus giảm độc lực vẫn có thể tồn tại được nhưng độc lực đã bị giảm đi trong quá trình sản xuất ra nó. Virus giảm độc lực vẫn duy trì khả năng nhân bản và tạo ra đáp ứng miễn dịch trong cơ thể người.

Thuật ngữ “không đồng nhất” như được sử dụng ở đây trong bối cảnh chế phẩm theo sáng chế này chỉ ra rằng các phân tử PIC trong chế phẩm không đồng nhất về trọng lượng phân tử, kích thước, hoặc cả hai.

Thuật ngữ “liều lượng đơn vị” như được sử dụng ở đây để chỉ các đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý phù hợp với liều lượng đơn cho người. Mỗi đơn vị

chứa lượng định trước chế phẩm này đủ để tạo ra hiệu quả mong muốn kết hợp với chất pha loãng hoặc chất mang phù hợp về dược lý/sinh lý.

Thuật ngữ “điều trị” và tương tự được sử dụng ở đây nói chung để chỉ việc thu nhận hiệu quả dược lý và/hoặc sinh lý học mong muốn. Hiệu quả có thể là phòng ngừa theo nghĩa ngăn chặn hoàn toàn hoặc một phần một bệnh hoặc triệu chứng bệnh và/hoặc có thể là trị liệu theo nghĩa làm cho ổn định hoặc chữa một phần hoặc hoàn toàn một bệnh và/hoặc tác dụng phụ liên quan đến bệnh. “Điều trị” như được sử dụng ở đây bao gồm sự điều trị bệnh bất kỳ ở đối tượng, đặc biệt là ở người, và bao gồm: (i) ngăn ngừa bệnh xuất hiện ở đối tượng dễ bị bệnh nhưng chưa được chẩn đoán là có bệnh; (ii) ức chế bệnh, tức là ngăn chặn sự phát triển của nó; hoặc (iii) làm giảm bệnh, tức là làm cho thoái trào bệnh.

Trong sáng chế này, khi mô tả các phạm vi số học, các cụm từ “... đến ...”, “trong khoảng”, “khoảng giữa” và các các cụm từ tương tự bao gồm cả các giá trị đầu mút.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ virus chỉ toàn bộ virus hoặc một mảnh của virus và bao gồm một vắc-xin virus cũng như kháng nguyên virus.

Các ví dụ và hình vẽ và mô tả hình vẽ chỉ cho mục đích minh họa cụ thể sáng chế mà không giới hạn phạm vi sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các vấn đề đã được mô tả chung trong sáng chế sẽ dễ dàng hiểu hơn qua việc tham khảo các ví dụ sau dùng để minh họa và không giới hạn sáng chế.

Trừ khi có quy định khác, các nghiên cứu trên động vật được mô tả trong sáng chế được quản lý theo Quy định về Quản lý Động vật trong Phòng thí nghiệm, Hướng dẫn về Chăm sóc Động vật trong Phòng thí nghiệm và Tiêu chuẩn Quốc gia Trung Quốc GB/14925.

Ví dụ 1: Phương pháp sản xuất chế phẩm theo sáng chế

1. Virut:

Virut đại bất hoạt.

2. Chế phẩm theo sáng chế được chuẩn bị theo các thành phần sau đây:

Chế phẩm bao gồm virut đại bất hoạt, PIC, kanamycin và canxi clorua. Chế phẩm chứa thêm chất phụ trợ bao gồm maltoza, dextran và albumin huyết thanh người.

Trong đó, tỷ lệ virut đại bất hoạt : PIC = 2,0IU : 1000 μ g.

Trong điều kiện vô trùng, chế phẩm trên được tạo thành trong dung dịch đệm sinh lý. Nồng độ và thể tích chế phẩm được tạo ra được cho phép điều chỉnh theo các yếu tố bao gồm đối tượng để cấp thuốc (bao gồm, nhưng không giới hạn ở, độ tuổi, giới tính, trọng lượng cơ thể, tình trạng sức khỏe), tình trạng ung thư (bao gồm, nhưng không giới hạn ở, loại ung thư, mức độ nghiêm trọng), đường cấp thuốc và tần suất cấp. Với cùng một lượng có hiệu quả trị liệu, khi nồng độ chế phẩm cao, thể tích cấp sẽ nhỏ; khi nồng độ chế phẩm thấp, thể tích cấp sẽ lớn.

Khi chế phẩm được dùng cho chuột, chế phẩm YS-ON-001 được chuẩn bị với nồng độ virut đại bất hoạt 2,0 IU/mL, PIC 1000 μ g/mL, kanamycin 800 IU/mL và ion canxi 0,16 μ mol/mL.

PIC không bền trong cơ thể người, và có thể nhanh chóng bị phá vỡ bởi nucleaza. Chất kháng sinh (hoặc hợp chất polyamin) và ion dương có thể tạo thành cấu trúc ba chiều với PIC, do đó làm tăng độ bền của PIC. Kính hiển vi điện tử cho thấy cấu trúc cuối cùng trên Hình 1.

Ví dụ 2: Hiệu quả điều trị của chế phẩm (YS-ON-001) trên mẫu động vật ung thư phổi

I. Xây dựng mẫu ung thư

1. Động vật

1.1. Chuột cái C57BL/6 (6 tuần tuổi, trọng lượng cơ thể $17,5 \pm 0,1$ g) được lấy từ Shanghai SIPPR-BK Laboratory Animal Co. Ltd.

1.2. Nuôi động vật

Động vật được cho ăn theo chế độ cho ăn của động vật ở mức SPF, và được cung cấp thức ăn (Keaoxieli certified Rodent Diet). Lồng, chỗ ngủ, thức ăn và nước uống đã được khử trùng. Lồng được đặt trong phòng lưu thông khí với độ sạch 100, 3-5 con một lồng, và lồng được thay 2 lần mỗi tuần. Nhiệt độ phòng nuôi từ 21°C đến 25°C, với độ ẩm tương đối từ 40% đến 70%.

2. Dòng tế bào ung thư

Dòng tế bào ung thư phổi chuột Lewis LL/2 (ATCC® CRL-1642™) được lấy từ American Type Culture Collection (ATCC). Các tế bào được giữ trong môi trường DMEM với 10% huyết thanh thai bò trong môi trường khí CO₂ 5% ở nhiệt độ 37 °C. Tỷ lệ cấy truyền là 1: 5 và 1: 8, với tần suất 3 đến 4 lần mỗi tuần.

3. Xây dựng mẫu cấy ghép ung thư LL/2

Mẫu ung thư phổi chuột Lewis LL/2 được tạo ra ở chuột cái C57BL/6 bằng cách cấy dưới da với 1×10^6 tế bào cho mỗi con. Tỷ lệ hình thành khối u là 100%. Ba ngày sau khi cấy, chuột được cấy tế bào được phân loại ngẫu nhiên thành các nhóm điều trị theo trọng lượng. Các con ở mỗi nhóm được cấp thuốc theo Bảng 1.

II. Phương pháp thử

1. Nhóm thử

Có 4 nhóm: nhóm đối chứng, nhóm Cisplatin, nhóm YS-ON-001 liều thấp, và nhóm YS-ON-001 liều cao.

Bảng 1: Thiết kế thử nghiệm cho LL/2

Nhóm	Điều trị	N	Đường cấp thuốc	Mức dùng thuốc	Thời gian biểu
1	Đối chứng (kiểm chứng âm tính)	10	i.m	0,2 mL/con	q3d, tổng cộng 6 liều
2	Cisplatin (kiểm chứng dương tính)	10	i.v	5 mg/kg	QW, tổng cộng 3 liều
3	Chế phẩm YS-ON-001	10	i.m	0,1 mL/con	q3d, tổng cộng 6 liều
4	Chế phẩm YS-ON-001	10	i.m	0,2 mL/con	q3d, tổng cộng 6 liều

Nhóm 1: Trong nhóm đối chứng, DPBS được tiêm vào cả hai chân sau 0,1 mL/điểm.

Nhóm 3: Nhóm YS-ON-001 liều thấp, 0,1 mL YS-ON-001 được tiêm vào chân phải sau và 0,1 mL DPBS được tiêm vào chân trái sau của mỗi con.

Nhóm 4: Nhóm YS-ON-001 liều cao, YS-ON-001 được tiêm vào cả hai chân sau 0,1 mL/điểm, tổng cộng 0,2 mL.

2. Nghiên cứu được dừng khi thể tích khối u trung bình ở nhóm đối chứng đạt 2500 mm^3

3. Khi kết thúc nghiên cứu, khối u được tách ra và chụp ảnh. Trọng lượng khối u được ghi nhận. Tuyến ức và lá lách được lấy ra và cân. Và sau đó, chỉ số nội tạng được tính toán.

III. Chỉ số quan sát

1. Thể tích khối u

Hiệu quả kháng ung thư của việc thử nghiệm được quan sát bằng cách đo đường kính khối u. Thể tích khối u được đo 3 lần mỗi tuần và tỷ lệ tăng sinh tương đối T/C (%) được tính toán.

1.1. Thể tích khối u (TV) được tính như sau:

$$TV = 1/2 \times a \times b^2$$

trong đó a và b tương ứng biểu thị cho chiều dài và chiều rộng.

1.2. Tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối T/C (%) = $TV_t/TV_c \times 100\%$

Trong đó TV_t là thể tích khối u trung bình của nhóm điều trị và TV_c là thể tích khối u trung bình của nhóm đối chứng.

2. Trọng lượng khối u

Khi kết thúc nghiên cứu, khối u được tách ra và cân. Ghi lại khối lượng khối u và tính toán tỷ lệ ức chế khối u theo công thức sau:

$$\text{Tỷ lệ ức chế khối u} = (TW_C - TW_T) / TW_C \times 100\%$$

trong đó TW_T là trọng lượng khối u trung bình của nhóm điều trị và TW_C là trọng lượng khối u trung bình của nhóm đối chứng.

3. Trọng lượng cơ thể

Trọng lượng cơ thể của mỗi con chuột được cân 3 lần mỗi tuần. Thay đổi trọng lượng cơ thể (BWC) được tính như sau:

$$BWC = (BW_n - BW_0) / BW_0 \times 100\%$$

trong đó BW_n là trọng lượng cơ thể ở ngày thứ n và BW_0 là trọng lượng cơ thể ở ngày bắt đầu điều trị.

4. Trọng lượng tuyến ức và lá lách

Khi kết thúc nghiên cứu, tuyến ức và lá lách được tách ra và cân. Chỉ số nội tạng được tính như sau: chỉ số nội tạng = trọng lượng nội tạng/trọng lượng cơ thể $\times 100\%$.

IV. Trình bày và phân tích dữ liệu

Dữ liệu được báo cáo là trung bình $\pm$ SEM. Việc so sánh giữa các nhóm được phân tích sử dụng ANOVA

V. Kết quả

1. Thử tích khối u

Đồ thị về tác động của YS-ON-001 trên thử tích khối u phổi chuột Lewis LL/2 được thể hiện trên hình 2A.

Đồ thị về tác động của YS-ON-001 trên tỷ lệ tăng sinh khối u phổi chuột Lewis LL/2 được thể hiện trên hình 2B.

Lấy ngày cấy ghép ung thư là ngày 0. Vào ngày 3, động vật được lựa chọn ngẫu nhiên theo trọng lượng cơ thể và cấp thuốc theo sự chia nhóm.

Khối u ở nhóm đối chứng sẽ lớn lên trong tất cả 10 con chuột. Khi kết thúc nghiên cứu, thể tích khối u trung bình đạt $2707 \pm 257\text{mm}^3$.

Điều trị với Cisplatin ức chế đáng kể sự sinh trưởng khối u bắt đầu từ ngày 10 cho đến khi kết thúc nghiên cứu, kết quả là tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối 53,04%, với sự khác biệt đáng kể so với nhóm đối chứng. ($p < 0,01$).

Điều trị bằng YS-ON-001 ức chế đáng kể sự sinh trưởng khối u bắt đầu từ ngày 10 cho đến khi kết thúc nghiên cứu so với nhóm đối chứng ($p < 0,01$). Thể tích khối u ở nhóm liều cao nhỏ hơn ở nhóm liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không đáng kể ($p > 0,05$). Tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối khi kết thúc nghiên cứu tương ứng là 43,36% và 34,33%.

2. Trọng lượng khối u

Đồ thị về tác động của YS-ON-001 trên trọng lượng khối u phổi chuột Lewis LL/2 được thể hiện trên hình 3.

Khi kết thúc nghiên cứu, khối u được tách ra và cân. Giống như thể tích khối u, việc điều trị với Cisplatin hoặc YS-ON-001 có trọng lượng khối u thấp hơn đáng kể so với nhóm đối chứng ($p < 0,01$). Trọng lượng khối u trong nhóm YS-ON-001 liều cao thấp hơn đáng kể so với nhóm Cisplatin và nhóm YS-ON-001 liều thấp ($p < 0,05$). Tỷ lệ ức chế là 29,46%, 29,49% và 53,87% tương ứng với các nhóm Cisplatin, nhóm YS-ON-001 liều thấp và nhóm YS-ON-001 liều cao.

3. Trọng lượng cơ thể

Đồ thị về tác động của YS-ON-001 đến trọng lượng cơ thể và thay đổi trọng lượng cơ thể của chuột Lewis LL/2 mang khối u phổi trên hình 4 và hình 5.

Trọng lượng cơ thể trung bình (BW) bị ảnh hưởng đáng kể bởi sự điều trị bằng Cisplatin so với nhóm đối chứng ở ngày 5 và từ ngày 10 đến khi kết thúc nghiên cứu ($p < 0,01$). Kết quả tương tự cũng được quan sát trên thay đổi trọng lượng cơ thể.

Trọng lượng cơ thể chuột không bị tác động một cách rõ ràng bởi việc điều trị trên hai nhóm YS-ON-001 so với nhóm đối chứng ($p > 0,05$). Thay đổi trọng lượng cơ thể trong nhóm YS-ON-001 thấp hơn đáng kể vào ngày 7 so với nhóm đối chứng ($p < 0,05$), trong khi không có thay đổi đáng kể tại các thời điểm khác.

4. Trọng lượng tuyến ức và lá lách

Đồ thị về trọng lượng tuyến ức và lá lách cũng như chỉ số nội tạng của khối u phổi chuột Lewis LL/2 được thể hiện trên hình 6 và hình 7.

Khi kết thúc nghiên cứu, ngoại trừ khối u, tuyến ức và lá lách được tách ra và cân. So với nhóm đối chứng, việc điều trị bằng Cisplatin làm giảm đáng kể trọng lượng tuyến ức và lá lách. Trọng lượng tuyến ức và chỉ số tuyến ức bị giảm đáng kể so với nhóm đối chứng ($p < 0,01$). Trọng lượng lá lách giảm đáng kể so với nhóm đối chứng ($p < 0,05$), tuy nhiên chỉ số lá lách cho thấy xu hướng giảm không đáng kể ($p > 0,05$). Trọng lượng tuyến ức, trọng lượng lá lách và chỉ số nội tạng của chúng không bị ảnh hưởng bởi việc điều trị với YS-ON-001 so với nhóm đối chứng.

VI. Thảo luận và kết luận

Trong ví dụ này, nhóm đối chứng có sự tăng trưởng khối u mạnh và nhóm cisplatin chỉ ra tác động ức chế đáng kể đến sự tăng trưởng khối u như là kiểm chứng dương tính.

YS-ON-001 cho thấy hoạt động chống khối u phụ thuộc vào liều khi được sử dụng như hóa chất duy nhất với 0,1 mL/con và 0,2 mL/con.

Hơn nữa, động vật dung nạp tốt và không cho thấy tác động đáng kể trên trọng lượng cơ thể, trọng lượng lá lách và trọng lượng tuyến ức. Các tác dụng phụ cũng thấp hơn đáng kể so với nhóm Cisplatin. Tác dụng chống lại khối u ở nhóm YS-ON-001 liều cao tốt hơn ở nhóm Cisplatin.

Kết quả cho thấy YS-ON-001 cho thấy tác dụng ức chế sinh trưởng khối u phụ thuộc vào liều ở mức liều thử nghiệm trên mẫu động vật ung thư phổi Lewis LL/2. Trong khi chuột mang khối u không cho thấy tác dụng phụ rõ ràng.

Ví dụ 3: Hiệu quả điều trị của chế phẩm (YS-ON-001) trên mẫu động vật ung thư vú

I. Xây dựng mẫu ung thư

1. Động vật

1.1. Chuột Balb/c cái (6 tuần tuổi, trọng lượng cơ thể $17,2 \pm 0,1$ g) được lấy từ Shanghai SIPPR-BK Laboratory Animal Co. Ltd.

2.2. Nuôi động vật

Động vật được cho ăn theo chế độ cho ăn của động vật ở mức SPF, và được cung cấp thức ăn (Keaoxieli certified Rodent Diet). Lồng, chỗ ngủ, thức ăn và nước uống đã được khử trùng. Lồng được đặt phòng lưu thông khí với

độ sạch 100, 3-5 con một lồng, và lồng được thay 2 lần mỗi tuần. Nhiệt độ phòng nuôi từ 21 °C đến 25 °C, với độ ẩm tương đối từ 40% đến 70%.

2. Dòng tế bào ung thư

Dòng tế bào ung thư vú 4T1 được lấy từ American Type Culture Collection (ATCC), và được duy trì bởi HD Biosciences. Các tế bào được giữ trong môi trường DMEM với 10% huyết thanh thai bò trong môi trường khí CO₂ 5% ở nhiệt độ 37 °C. Tỷ lệ cấy truyền là 1: 5 và 1: 8, với tần suất 3 đến 4 lần mỗi tuần.

3. Xây dựng mẫu cấy ghép ung thư 4T1

Mẫu ung thư vú chuột 4T1 được tạo ra ở chuột cái Balb/c bằng cách cấy dưới da với 1×10^6 tế bào cho mỗi con. Tỷ lệ hình thành khối u là 100%. Ba ngày sau khi cấy, chuột được cấy tế bào được phân loại ngẫu nhiên thành các nhóm điều trị theo trọng lượng. Các con ở mỗi nhóm được cấp thuốc theo Bảng 2.

Bảng 2: Thiết kế thử nghiệm 4T1

Nhóm	Điều trị	N	Đường cấp thuốc	Mức dùng thuốc	Thời gian biểu
1	Đối chứng (kiểm chứng âm tính)	10	i.m	0.2 mL/con	q3d, tổng cộng 6 liều
2	Docetaxel (kiểm chứng dương tính)	10	i.v	10 mg/kg	QW, tổng cộng 3 liều
3	Chế phẩm YS-ON-001	10	i.m	0.1 mL/con	q3d, tổng cộng 6 liều

4	Chế phẩm YS-ON-001	10	i.m	0.2 mL/con	q3d, tổng cộng 6 liều
---	-----------------------	----	-----	------------	--------------------------

Nhóm 1: Trong nhóm đối chứng, DPBS được tiêm vào cả hai chân sau 0,1 mL/điểm.

Nhóm 3: Nhóm YS-ON-001 liều thấp, 0,1 mL YS-ON-001 được tiêm vào chân phải sau và 0,1 mL DPBS được tiêm vào chân trái sau của mỗi con.

Nhóm 4: Nhóm YS-ON-001 liều cao, YS-ON-001 được tiêm vào cả hai chân sau 0,1 mL/điểm, tổng cộng 0,2 mL.

II. Phương pháp thử

1. Nhóm thử

Có 4 nhóm: nhóm đối chứng, nhóm Docetacel, nhóm YS-ON-001 liều thấp và nhóm YS-ON-001 liều cao.

2. Nghiên cứu được dừng khi thể tích khối u trung bình ở nhóm đối chứng đạt 2500 mm³.

3. Khi kết thúc nghiên cứu, khối u được tách ra và chụp ảnh. Trọng lượng khối u được ghi nhận. Tuyến ức và lá lách được lấy ra và cân. Và sau đó, chỉ số nội tạng được tính toán.

III. Chỉ số quan sát: giống như Mục III Ví dụ 2.

IV. Trình bày và phân tích dữ liệu

Dữ liệu được báo cáo là trung bình $\pm$ SEM. Việc so sánh giữa các nhóm được phân tích sử dụng ANOVA.

V. Kết quả

1. Thể tích khối u

Đồ thị về tác động của YS-ON-001 trên thể tích khối u vú chuột 4T1 được thể hiện trên hình 8.

Đồ thị về tác động của YS-ON-001 trên tỷ lệ tăng sinh khối u vú chuột 4T1 được thể hiện trên hình 9.

Lấy ngày cấy ghép ung thư là ngày 0. Vào ngày 3, động vật được lựa chọn ngẫu nhiên theo trọng lượng cơ thể và cấp thuốc theo sự chia nhóm.

Khối u ở nhóm đối chứng sẽ lớn lên trong tất cả 10 con chuột. Khi kết thúc nghiên cứu, thể tích khối u trung bình đạt $2576 \pm 108 \text{ mm}^3$.

Điều trị với Docetaxel ức chế đáng kể sự sinh trưởng khối u bắt đầu từ ngày 8 cho đến khi kết thúc nghiên cứu, kết quả là tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối 50,12%, với sự khác biệt đáng kể so với nhóm đối chứng. ($p < 0,01$).

Điều trị bằng YS-ON-001 ức chế đáng kể sự sinh trưởng khối u bắt đầu từ ngày 8 cho đến khi kết thúc nghiên cứu so với nhóm đối chứng ($p < 0,01$). Có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm YS-ON-001 liều thấp và nhóm liều cao từ ngày 11 cho đến khi kết thúc nghiên cứu ($p < 0,05$). Tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối khi kết thúc nghiên cứu tương ứng là 63,43% và 45,87%.

2. Trọng lượng khối u

Đồ thị về tác động của YS-ON-001 trên trọng lượng khối u vú chuột 4T1 được thể hiện trên hình 10.

Khi kết thúc nghiên cứu, khối u được tách ra và cân. Giống như thể tích khối u, việc điều trị với Docetaxel cho thấy trọng lượng khối u thấp hơn đáng kể so với nhóm đối chứng ($p < 0,01$). Nhóm YS-ON-001 liều cao làm giảm đáng kể trọng lượng khối u khi so sánh với nhóm đối chứng ($p < 0,01$). Nhóm

YS-ON-001 liều thấp có trọng lượng khối u thấp hơn một chút so với nhóm đối chứng. Trọng lượng khối u của nhóm YS-ON-001 liều cao thấp hơn đáng kể so với nhóm YS-ON-001 liều thấp ($p < 0,05$). Tỷ lệ ức chế là 35,55%, 18,21%, và 42,26% tương ứng với các nhóm Docetaxel, nhóm YS-ON-001 liều thấp và nhóm YS-ON-001 liều cao.

3. Trọng lượng cơ thể

Đồ thị về tác động của YS-ON-001 đến trọng lượng cơ thể và thay đổi trọng lượng cơ thể của chuột mang khối u vú 4T1 được thể hiện trên hình 11 và hình 12.

Trọng lượng cơ thể trung bình (BW) bị ảnh hưởng đáng kể bởi việc điều trị bằng Docetaxel so với nhóm đối chứng vào ngày 8 và từ ngày 13 đến khi kết thúc nghiên cứu ($p < 0,01$). Thay đổi trọng lượng cơ thể trung bình bị giảm đáng kể bởi việc điều trị bằng Docetaxel so với nhóm đối chứng từ ngày 4 đến khi kết thúc nghiên cứu ($p < 0,05$). Trọng lượng tại thời điểm kết thúc nghiên cứu cũng cho thấy xu hướng giảm so với trọng lượng trong cùng nhóm tại thời điểm chia nhóm.

Trọng lượng cơ thể chuột không bị tác động rõ ràng trong nhóm YS-ON-001 liều thấp so với nhóm đối chứng. Trọng lượng cơ thể trong nhóm YS-ON-001 liều cao thấp hơn đáng kể từ ngày 15 so với nhóm đối chứng ($p < 0,05$). Thay đổi trọng lượng cơ thể trong hai nhóm YS-ON-001 thấp hơn đáng kể vào ngày 4 và từ ngày 15 đến khi kết thúc nghiên cứu so với nhóm đối chứng ($p < 0,05$ với nhóm liều thấp, $p < 0,01$ với nhóm liều cao). Tuy nhiên trọng lượng cơ thể vẫn tăng so với trọng lượng tại thời điểm chia nhóm.

4. Trọng lượng tuyến ức và lá lách

Đồ thị về trọng lượng tuyến ức và lá lách cũng như chỉ số nội tạng của khối u vú chuột 4T1 được thể hiện trên hình 13 và hình 14.

Khi kết thúc nghiên cứu, ngoại trừ khối u, tuyến ức và lá lách được tách ra và cân.

So với nhóm đối chứng, việc điều trị bằng Docetaxel làm giảm đáng kể trọng lượng tuyến ức và lá lách và chỉ số tuyến ức và lá lách bị giảm đáng kể so với nhóm đối chứng ($p < 0,01$). Trọng lượng tuyến ức, trọng lượng lá lách và chỉ số tuyến ức không bị ảnh hưởng bởi việc điều trị bằng YS-ON-001 so với nhóm đối chứng. Trong cả hai nhóm YS-ON-001, chỉ số lá lách đều tăng đáng kể so với nhóm đối chứng ($p < 0,01$ cho nhóm liều thấp, $p < 0,05$ với nhóm liều cao).

VI. Thảo luận và kết luận

Trong ví dụ này, nhóm đối chứng có sự tăng trưởng khối u mạnh và nhóm Docetaxel cho thấy tác động ức chế đáng kể đến sự tăng trưởng khối u như là kiểm chứng dương tính.

YS-ON-001 cho thấy hoạt động chống khối u phụ thuộc vào liều khi được sử dụng như hóa chất duy nhất với 0,1 mL/con và 0,2 mL/con. Hơn nữa, động vật dung nạp tốt và không cho thấy tác động đáng kể đến trọng lượng tuyến ức. Tác dụng chống lại khối u ở nhóm liều cao có thể so sánh với nhóm Docetaxel, với tác dụng phụ được giảm đáng kể.

Trong ví dụ này, chỉ số lá lách của hai nhóm YS-ON-001 tăng so với nhóm đối chứng. Phân tích sâu hơn là cần thiết để hiểu được nguyên nhân. Đánh giá sơ bộ có thể là chức năng miễn dịch được tăng cường dẫn đến tăng trọng lượng của các cơ quan miễn dịch.

Kết quả cho thấy YS-ON-001 thể hiện tác dụng ức chế sinh trưởng khối u phụ thuộc vào liều ở mức liều thử nghiệm trên mẫu động vật ung thư vú 4T1. Trong khi chuột mang khối u không cho thấy tác dụng phụ rõ ràng.

Ví dụ 4: Hiệu quả điều trị của chế phẩm (YS-ON-001) riêng rẽ hoặc kết hợp với Sorafenib trong mẫu ung thư biểu mô tế bào gan chuột H22 dưới da

I. Xây dựng mẫu ung thư

1. Động vật và nuôi động vật giống như Ví dụ 2.

2. Dòng tế bào ung thư

Dòng tế bào ung thư biểu mô tế bào gan chuột H22 được lấy từ China Center for Type Culture Collection (CCTCC) và được duy trì bởi HD Biosciences. Các tế bào được nuôi trong dịch khoang phúc mạc của chuột Balb/c. Thời gian 7-8 ngày.

3. Xây dựng mẫu cấy ghép ung thư H22

Chuột được hiến tặng với cổ trướng H22 bị giết và khử trùng bằng ngâm trong cồn 75%. Cổ trướng được thu lại và tái định chỉ trong DPBS đã làm lạnh trước ở mật độ thích hợp. Mẫu ung thư biểu mô tế bào gan H22 được tạo ra ở chuột Balb/c cái bằng cách tiêm dưới da với 5×10^6 mỗi con. Tỷ lệ hình thành khối u là 100%. Ba ngày sau khi cấy ghép, chuột được cấy ghép tế bào được phân chia ngẫu nhiên vào các nhóm điều trị theo trọng lượng. Động vật trong mỗi nhóm được cấp thuốc theo Bảng 3.

II. Phương pháp thử

1. Nhóm thử

Có 4 nhóm: nhóm đối chứng, nhóm Sorafenib, nhóm YS-ON-001, nhóm Sorafenib + YS-ON-001

Bảng 3. Nhóm và liều thử nghiệm

Nhóm	Điều trị#	N	Đường cấp thuốc#	Mức dùng thuốc	Thời gian biểu
1	Đối chứng*	1 0	<i>i.m./s.c</i>	0,2 mL/con	BID
2	Sorafenib	1 0	<i>p.o.</i>	60 mg/kg	QD
3	Chế phẩm YS-ON-001	1 0	<i>i.m./s.c</i>	0,2 mL/con	BID
4	Sorafenib + chế phẩm YS-ON-001	1 0	<i>p.o.+i.m./s.c</i>	60 mg/kg+ 0,2 mL/con	BID + QD

*: Đối chứng là DPBS.

#: Sorafenib được cấp qua đường uống (*p.o.*), đối chứng và YS-ON-001 được cấp 0,1 mL bằng tiêm bắp (*i.m.*) và 0,1 mL bằng tiêm dưới da (*s.c.*).

2. Nghiên cứu kết thúc khi thể tích khối u trung bình của nhóm đối chứng đạt 2500 mm³.

3. Khi kết thúc nghiên cứu, khối u được tách ra và chụp ảnh. Trọng lượng khối u được ghi nhận

III. Chỉ số quan sát: giống như trong Ví dụ 2.

IV. Kết quả

1. Thể tích khối u

Đồ thị về tác động của YS-ON-001 trên thể tích khối u biểu mô tế bào gan chuột H22 được thể hiện trên hình 15A.

Đồ thị về tác động của YS-ON-001 tỷ lệ tăng sinh khối u biểu mô tế bào gan chuột H22 được thể hiện trên hình 15A.

Lấy ngày cấy ghép ung thư là ngày 0. Vào ngày 3, động vật được lựa chọn ngẫu nhiên theo trọng lượng cơ thể và cấp thuốc theo sự chia nhóm.

Khối u ở nhóm đối chứng sẽ lớn lên trong tất cả 10 con chuột. Khi nhóm đối chứng kết thúc vào ngày 12, thể tích khối u trung bình đạt $2120 \pm 182 \text{ mm}^3$.

Một con chuột trong nhóm đối chứng và 2 con trong nhóm Sorafenib đã bị chết ở ngày 10 và ngày 19 khi thể tích khối u đạt 2500 mm^3 . Toàn bộ nghiên cứu kết thúc vào ngày 21.

Việc điều trị với Sorafenib ức chế đáng kể sự tăng sinh của khối u từ ngày 3 đến khi kết thúc nghiên cứu so với nhóm đối chứng ($p < 0,01$). Tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối vào ngày 12 là 29,90%.

Việc điều trị với Sorafenib+YS-ON-001 ức chế đáng kể sự tăng sinh của khối u từ ngày 1 đến khi kết thúc nghiên cứu so với nhóm đối chứng ($p < 0,01$). Tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối vào ngày 12 là 10,61%.

Có sự khác biệt về thể tích khối u giữa nhóm Sorafenib và nhóm Sorafenib+YS-ON-001 vào ngày 1, ngày 5 và từ ngày 10 đến khi kết thúc nghiên cứu ($p < 0,05$ hoặc $p < 0,01$).

Có sự khác biệt về thể tích khối u giữa nhóm YS-ON-001 và nhóm Sorafenib+YS-ON-001 vào ngày 5 và từ ngày 10 đến khi kết thúc nghiên cứu ($p < 0,05$ hoặc $p < 0,01$).

V. Thảo luận và kết luận

Trong ví dụ này, nhóm đối chứng có sự tăng trưởng khối u mạnh và nhóm Sorafenib cho thấy tác động ức chế đáng kể đến sự tăng trưởng khối u như là kiểm chứng dương tính. Điều này cho thấy kết quả đáng tin cậy.

YS-ON-001 cho thấy hoạt động chống khối u mạnh khi sử dụng 2 lần/ngày (BID) với 0,2 mL/con. Sorafenib+YS-ON-001 cho thấy sự ức chế sinh trưởng của khối u rất đáng kể và hiệu quả phối hợp đáng kể. Không có động vật nào chết vì độc tính của thuốc trong nhóm thuốc riêng lẻ và nhóm thuốc kết hợp.

Kết quả cho thấy nhóm YS-ON-001 và nhóm kết hợp cho thấy hoạt động chống khối u mạnh ở mẫu chuột ung thư biểu mô tế bào gan H22 ở mức liều thử nghiệm. Việc kết hợp YS-ON-001 và Sorafenib làm tăng cường mạnh mẽ hoạt động chống khối u so với bất kỳ hóa chất nào dùng riêng lẻ.

Ví dụ 5: Hiệu quả điều trị của chế phẩm (YS-ON-001) và PIKA riêng rẽ trên mô hình ung thư phổi chuột Lewis LL/2 ở chuột cái C57BL/6

I. Xây dựng mẫu ung thư

1. Động vật và nuôi động vật giống như ở Ví dụ 2
2. Dòng tế bào ung thư phổi chuột Lewis LL/2 được thu nhận, nuôi cấy và mẫu ung thư phổi chuột Lewis LL/2 được tạo ra giống Ví dụ 2. Động vật ở mỗi nhóm được cấp thuốc theo Bảng 4.

II. Phương pháp thử

1. Nhóm thử

Có 6 nhóm: nhóm đối chứng, nhóm Cisplatin, nhóm YS-ON-001, nhóm YS-ON-002 (không virus), nhóm vắc-xin dại và nhóm Cisplatin+YS-ON-001. Khác biệt giữa YS-ON-001 và YS-ON-002 là không có virus dại bất hoạt trong YS-ON-002.

Bảng 4. Nhóm và liều thử nghiệm

Nhóm	Điều trị	N	Đường cấp thuốc	Mức dùng thuốc*	Thời gian biểu
1	Vehicle Đối chứng	10	<i>i.m.</i>	0.2mL/con	Q2D, tổng cộng 7 lần
2	Cisplatin	10	<i>i.v.</i>	5 mg/kg	QW, tổng cộng 2 lần
3	Chế phẩm YS-ON-001	10	<i>i.m.</i>	0.2 mL/con	Q2D, tổng cộng 7 lần
4	YS-ON-002 (PIKA riêng lẻ)	10	<i>i.m.</i>	0.2 mL/con	Q2D, tổng cộng 7 lần
5	Vắc-xin dại (Tế bào Vero)	10	<i>i.m.</i>	0.2 mL/con	Q2D, tổng cộng 7 lần
6	Cisplatin + chế phẩm YS-ON-001	10	<i>i.v. + i.m.</i>	0.2 mL/con	QW (tổng cộng 2 lần) + Q2D (tổng cộng 7 lần)

*: Trong nhóm đối chứng, DPBS được tiêm vào cả hai chân sau 0,1 mL/điểm. YS-ON-001 và YS-ON-002 được tiêm vào cả hai chân sau 0,1 mL/điểm.

2. Nghiên cứu kết thúc khi thể tích khối u trung bình trong nhóm đối chứng đạt 2500 mm³.

3. Khi nghiên cứu kết thúc, khối u được tách ra và chụp ảnh. Trọng lượng khối u được ghi nhận.

III. Chỉ số quan sát

1. Thể tích khối u

Việc đo và tính toán thể tích khối u, trọng lượng khối u giống như trong Ví dụ 2.

2. Chỉ số thuốc kết hợp

Giá trị Q được tính theo công thức của Jin, $Q = 0,85 - 1,15$ cho hiệu quả cộng gộp, $Q > 1,15$ cho hiệu quả phối hợp:

$$Q = \frac{E_a + b}{(E_a + E_b - E_a \times E_b)}$$

trong đó $E_a + b$ là tỷ lệ ức chế khối u của nhóm thuốc kết hợp, E_a và E_b là tỷ lệ ức chế khối u của nhóm thuốc đơn.

IV. Kết quả

1. Thể tích khối u

Đồ thị về tác động của YS-ON-001, YS-ON-002 và nhóm kết hợp trên thể tích khối u của chuột mang ung thư phổi Lewis LL/2 được thể hiện trên hình 16A.

Đồ thị về tác động của YS-ON-001, YS-ON-002 và nhóm kết hợp trên tỷ lệ tăng sinh khối u của chuột mang ung thư phổi Lewis LL/2 được thể hiện trên hình 16B.

Lấy ngày cấy ghép ung thư là ngày 0. Vào ngày 3, động vật được lựa chọn ngẫu nhiên theo trọng lượng cơ thể và cấp thuốc theo sự chia nhóm.

Khối u ở nhóm đối chứng sẽ lớn lên trong tất cả 10 con chuột. Khi nhóm đối chứng kết thúc, thể tích khối u trung bình đạt $2535 \pm 148 \text{ mm}^3$.

Việc điều trị với Cisplatin ức chế đáng kể sự tăng trưởng của khối u so với nhóm đối chứng từ ngày 5 đến khi kết thúc nghiên cứu ($p < 0,01$), kết quả là tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối 47,46%.

Việc điều trị với YS-ON-001 và YS-ON-002 ức chế đáng kể sự sinh trưởng của khối u so với nhóm đối chứng từ ngày 5 đến khi kết thúc nghiên cứu ($p < 0,01$).

Việc điều trị với vắc-xin đại không có ảnh hưởng rõ ràng so với nhóm đối chứng ($p > 0,05$). Tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối là 97,87% tại thời điểm kết thúc nghiên cứu.

Nhóm kết hợp ức chế đáng kể sự tăng trưởng khối u khi so sánh với nhóm đối chứng từ ngày 5 đến khi kết thúc nghiên cứu ($p < 0,01$). Tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối là 28,38% tại thời điểm kết thúc nghiên cứu. Tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối thấp hơn so với nhóm Cisplatin và YS-ON-001 riêng lẻ. Theo công thức của Jin, YS-ON-001 và Cisplatin có hiệu quả cộng gộp, $Q=0,87$.

Thể tích khối u của nhóm YS-ON-001 thấp hơn nhóm YS-ON-002, tuy nhiên sự khác biệt không đáng kể về mặt thống kê. Thể tích khối u của nhóm YS-ON-001 thấp hơn nhóm YS-ON-002 từ ngày 5 đến khi kết thúc nghiên cứu. Theo công thức của Jin, virus đại và các thành phần khác trong chế phẩm có hiệu quả cộng gộp, $Q = 0,93$.

2. Trọng lượng khối u

Đồ thị về tác động của YS-ON-001, YS-ON-002 và nhóm kết hợp trên trọng lượng khối u của chuột mang ung thư phổi Lewis LL/2 được thể hiện trên hình 17.

Khi kết thúc nghiên cứu, khối u được tách ra và cân. Giống như hiệu quả trên thể tích khối u, nhóm Cisplatin, YS-ON-001, YS-ON-002 và nhóm kết hợp làm giảm đáng kể trọng lượng khối u khi so sánh với nhóm đối chứng ($p < 0,01$), kết quả là tỷ lệ ức chế khối u tương ứng là 42,38%, 60,88, 56,04% và 75,44%.

Theo công thức của Jin, virus đại và các thành phần khác của chế phẩm có hiệu quả cộng hợp, $Q = 0,97$.

V. Thảo luận và kết luận

Trong ví dụ này, nhóm đối chứng có sự tăng trưởng khối u mạnh và nhóm cisplatin cho thấy tác động ức chế đáng kể đến sự tăng trưởng khối u như là kiểm chứng dương tính. Điều này cho thấy kết quả đáng tin cậy.

YS-ON-001 và YS-ON-002 cho thấy hoạt động chống lại khối u mạnh mẽ khi được sử dụng như hóa chất riêng lẻ 0,2 mL/con được cấp bằng tiêm bắp trên mẫu ung thư phổi chuột Lewis LL/2. Động vật dung nạp tốt và chỉ có tác dụng nhẹ đến trọng lượng cơ thể, tuy nhiên các tác dụng phụ độc hại thấp hơn đáng kể so với thuốc kiểm chứng Cisplatin. Hiệu quả chống khối u có thể so sánh được với thuốc kiểm chứng Cisplatin.

Tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối của nhóm kết hợp là 28,38%, thấp hơn so với nhóm được điều trị với Cisplatin và YS-ON-001 riêng lẻ. Theo công thức của Jin, YS-ON-001 và Cisplatin có hiệu quả cộng hợp.

Không có sự thay đổi đáng kể nào về mặt thống kê về hiệu quả ức chế khối u giữa YS-ON-001 và YS-ON-002, tuy nhiên virus đại và các thành phần khác của chế phẩm có hiệu quả cộng hợp theo công thức của Jin.

Kết quả cho thấy YS-ON-001 và YS-ON-002 cho thấy hiệu quả ức chế ở mức liều thử nghiệm trên mẫu động vật ung thư phổi Lewis LL/2. Chế phẩm YS-ON-001 và Cisplatin có hiệu quả cộng hợp.

Ví dụ 6: Hiệu quả điều trị của chế phẩm (YS-ON-001) trên mẫu khối u di căn B16F10 ở chuột C57BL/6 cái

I. Xây dựng mẫu ung thư

1. Động vật và nuôi động vật giống như trong Ví dụ 2

2. Dòng tế bào ung thư

Dòng tế bào B16F10 lấy từ American Type Culture Collection (ATCC) và được duy trì bởi HD Biosciences. Các tế bào được giữ trong DMEM với 10% huyết thanh thai bò trong môi trường khí CO₂ 5% ở nhiệt độ 37 °C. Tỷ lệ cấy truyền là 1:5 và 1:8, với tần suất 3 đến 4 lần mỗi tuần trong chu kỳ sáng/tối 12 giờ.

3. Xây dựng mẫu cấy ghép ung thư LL/2

Mẫu khối u di căn B16F10 được tạo ra ở chuột C57BL/6 bằng tiêm tĩnh mạch với $5 \times 10^4 / 0,2$ mL mỗi con. Một ngày sau khi cấy ghép tế bào, chuột được phân loại ngẫu nhiên thành các nhóm điều trị theo trọng lượng. Động vật trong mỗi nhóm được cấp thuốc theo Bảng 5.

II. Phương pháp thử

1. Nhóm thử

Có 3 nhóm: nhóm đối chứng, nhóm Cisplatin và nhóm YS-ON-001.

Bảng 5. Nhóm và liều thử nghiệm

Nhóm	Điều trị	N	Đường cấp thuốc [#]	Mức dùng thuốc	Schedule
1	Đối chứng*	10	<i>i.m./s.c.</i>	0,2 mL/con/liều	BID
2	Cisplatin	10	<i>i.v.</i>	5 mg/kg	Q4D
3	Chế phẩm YS-ON-001	10	<i>i.m./s.c.</i>	200 µg/0,2 mL/con/liều	BID

*: Đối chứng là DPBS

[#]: Động vật trong nhóm đối chứng và nhóm YS-ON-001 được dùng liều 0,1 mL qua tiêm bắp (chân sau) và tiêm dưới da.

2. Tại thời điểm kết thúc, nghiên cứu được dùng ở ngày 15. Phổi được tách ra và chụp ảnh. Số điểm di căn được đếm. Tuyến ức và lá lách được tách ra, cân và tính chỉ số nội tạng.

III. Chỉ số quan sát

1. Trọng lượng cơ thể

Trọng lượng cơ thể của mỗi con chuột được cân 3 lần mỗi tuần. Thay đổi trọng lượng cơ thể (BWC) được tính như sau:

$$BWC = (BW_n - BW_0) / BW_0 \times 100\%$$

trong đó BW_n là trọng lượng cơ thể ở ngày n và BW_0 là trọng lượng cơ thể ở ngày bắt đầu điều trị.

2. Số lượng di căn phổi

Ở thời điểm kết thúc nghiên cứu, động vật bị giết và tách lấy phổi. Sau đó, số di căn được đếm.

3. Trọng lượng tuyến ức và lá lách

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, tuyến ức và lá lách được tách ra và cân.

IV. Trình bày và phân tích dữ liệu

Dữ liệu được báo cáo là trung bình $\pm$ SEM. Việc so sánh giữa các nhóm được phân tích sử dụng ANOVA.

V. Kết quả

1. Trọng lượng khối u

Đồ thị về tác động của YS-ON-001 lên trọng lượng cơ thể và thay đổi trọng lượng cơ thể của chuột được thể hiện trên hình 18A và hình 18B.

Trọng lượng cơ thể trung bình (BW) thấp hơn đáng kể bởi sự điều trị với Cisplatin so với nhóm đối chứng ($p < 0.01$) từ ngày 5 đến khi kết thúc nghiên cứu (ngoại trừ ngày 7). Kết quả tương tự cũng được quan sát thấy trên thay đổi trọng lượng cơ thể.

Trong nhóm YS-ON-001, trọng lượng cơ thể giảm nhẹ so với nhóm đối chứng. Tuy nhiên, vào ngày 5 và 15, trọng lượng cơ thể của nhóm YS-ON-001 thấp hơn đáng kể so với nhóm đối chứng.

2. Số lượng di căn phổi

Đồ thị về tác động của YS-ON-001 lên số lượng di căn phổi của chuột được thể hiện trên hình 19.

Khi kết thúc nghiên cứu, động vật bị giết và tách lấy phổi. Sau đó, số lượng di căn được đếm.

So với nhóm đối chứng, số lượng di căn phổi giảm đáng kể bởi việc điều trị với Cisplatin và YS-ON-001 ($p < 0.01$).

3. Trọng lượng tuyến ức và lá lách

Đồ thị về trọng lượng tuyến ức và lá lách cũng như chỉ số mỗi nội tạng ở chuột được thể hiện trên hình 20.

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, cùng với phổi, tuyến ức và lá lách được tách ra và cân. Các chỉ số nội tạng được tính toán.

So với nhóm đối chứng, việc điều trị với Cisplatin làm giảm đáng kể trọng lượng tuyến ức ($p < 0,01$), chỉ số tuyến ức ($p < 0,01$), trong khi trọng lượng lá lách và chỉ số lá lách không bị tác động.

So với nhóm đối chứng, trọng lượng tuyến ức và chỉ số tuyến ức bị giảm đáng kể bởi việc điều trị với YS-ON-001 ($p < 0,01$), trong khi trọng lượng lá lách và chỉ số lá lách tăng đáng kể ($p < 0,01$).

VI. Thảo luận và kết luận

Trong ví dụ này, di căn phổi được quan sát ở tất cả các động vật nhóm đối chứng, kết quả là số di căn phổi trung bình là $93,43 \pm 1,76$. Số di căn phổi trung bình giảm đáng kể trong nhóm Cisplatin. Điều này cho thấy kết quả đáng tin cậy.

YS-ON-001 cho thấy hoạt động chống di căn mạnh với số lượng di căn phổi trung bình giảm đáng kể ở mẫu ung thư di căn B16F10 với mức liều thử nghiệm.

Ví dụ 7: Hiệu quả điều trị của chế phẩm (YS-ON-001) trên mẫu khối u S180 ở chuột Balb/C cái

I. Xây dựng mẫu ung thư

1. Động vật và nuôi động vật giống như trong Ví dụ 2

2. Dòng tế bào ung thư

Dòng tế bào S180 được lấy từ Cell Bank of Chinese Academy of Medical Sciences và được duy trì trong phòng thí nghiệm IPE-CAS. Các tế bào được duy trì trong dịch trong khoang phúc mạc của chuột Balb/c. Thời gian kéo dài từ 5 đến 6 ngày.

3. Xây dựng mẫu cấy ghép ung thư S180

Động vật Balb/c được cho ăn từ 5 đến 7 ngày, và S180 được tiêm trong màng bụng vào những con chuột thế hệ F0. Cổ tử cung đã được lấy ra khi khoang bụng đến một mức độ nhất định, và sau đó cấy vào chuột thế hệ F1. Các thử nghiệm sử dụng chuột thế hệ F2-F3. Mẫu khối u S180 được tạo ra trong chuột Balb/c cái bằng tiêm dưới da với huyền phù tế bào ($2 \times 10^6/0,2$ mL/con). Hai ngày sau khi cấy ghép tế bào, chuột cấy ghép tế bào được phân chia ngẫu nhiên vào các nhóm điều trị. Động vật trong các nhóm được cấp thuốc theo Bảng 6.

II. Phương pháp thử

1. Nhóm thử

Có 3 nhóm: nhóm đối chứng, nhóm Cyclophosphamid (CTX) và nhóm YS-ON-001.

Bảng 6. Nhóm và liều thử nghiệm

Nhóm	Điều trị	N	Đường cấp thuốc	Mức dùng thuốc	Thời gian biểu
1	Normal Saline	10	<i>i.m.</i>	0,2 mL/con/liều	Q2D, tổng cộng 10 liều
2	Cyclophotpamid (CTX)	10	<i>i.p.</i>	20 mg/kg	Q2D, tổng cộng 10 liều
3	Chế phẩm YS-ON-001	10	<i>i.m</i>	0,2 mL/con/liều	Q2D, tổng cộng 10 liều

2. Tại thời điểm kết thúc, nghiên cứu được dừng ở ngày 21. Khối u được tách ra và chụp ảnh. Trọng lượng khối u được ghi nhận.

III. Chỉ số quan sát

1. Thể tích khối u

Hiệu quả chống khối u được quan sát bằng cách đo đường kính khối u. Thể tích khối u được đo 3 lần mỗi tuần và tỷ lệ tăng sinh tương đối T/C (%) được tính toán.

1.1 Thể tích khối u (TV) được tính như sau:

$$TV = 1/2 \times a \times b^2$$

trong đó, a và b tương ứng là chiều dài và chiều rộng.

2. Ở thời điểm kết thúc nghiên cứu, khối u được tách ra và cân.

IV. Trình bày và phân tích dữ liệu

Dữ liệu được báo cáo là trung bình $\pm$ SEM. Việc so sánh giữa các nhóm được phân tích sử dụng ANOVA.

V. Kết quả

1. Thể tích khối u

Đồ thị về tác động của YS-ON-001 đến thể tích khối u của mẫu ung thư S180 trên chuột Balb/C cái được thể hiện trên hình 21.

Khối u ở nhóm điều trị với nước muối sẽ lớn lên trong tất cả 10 con chuột. Vào ngày 21, thể tích khối u trung bình đạt 2000 mm³.

Điều trị với CTV ức chế đáng kể sự sinh trưởng của khối u so với nhóm kiểm chứng nước muối từ ngày 4 đến khi kết thúc nghiên cứu ($p < 0,01$).

Điều trị với YS-ON-001 ức chế đáng kể sự sinh trưởng của khối u so với mẫu kiểm chứng nước muối từ ngày 4 đến khi kết thúc nghiên cứu ($p < 0,01$). Thể tích khối u trong nhóm YS-ON-001 giống như thể tích trong nhóm CTX.

2. Trọng lượng khối u

Đồ thị về tác động của YS-ON-001 đến trọng lượng khối u của mẫu ung thư S180 trên chuột Balb/C cái được thể hiện trên hình 22.

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, khối u được tách ra và cân. Giống như hiệu quả trên thể tích khối u, CTX và YS-ON-001 làm giảm đáng kể trọng lượng cơ thể so với nhóm kiểm chứng nước muối ($p < 0,01$).

VI. Thảo luận và kết luận

Trong ví dụ này, nhóm đối chứng có sự tăng trưởng khối u mạnh và nhóm CTX chỉ ra tác động ức chế đáng kể đến sự tăng trưởng khối u như là kiểm chứng dương tính.

Việc điều trị với YS-ON-001 ức chế đáng kể sự sinh trưởng khối u với thể tích khối u và trọng lượng khối u giảm đáng kể.

Kết quả chỉ ra rằng YS-ON-001 cho thấy hoạt động chống ung thư mạnh trên mẫu ung thư S180 ở mức liều thử nghiệm.

Ví dụ 8: Hiệu quả điều trị của chế phẩm (YS-ON-001) trên mẫu ung thư gây bàng bụng (EAC) trên chuột Balb/C cái

I. Xây dựng mẫu ung thư

1. Động vật

1.1 Chuột Kunming cái (5-6 tuần tuổi) được lấy về và kiểm tra sau 5-6 ngày cho ăn phù hợp.

1.2 Nuôi động vật

Động vật được cho ăn theo chế độ cho ăn của động vật ở mức SPF, và được cung cấp thức ăn (Keaoxili certified Rodent Diet). Lồng, chỗ ngủ, thức ăn và nước uống đã được khử trùng. Lồng được đặt trong phòng lưu thông khí với độ sạch 100, từ 3 đến 5 con một lồng, và lồng được thay 2 lần mỗi tuần. Nhiệt độ phòng nuôi từ 21°C đến 25 °C, với độ ẩm tương đối từ 40% đến 70%.

2. Dòng tế bào ung thư

Dòng tế bào ung thư gây bàng bụng (EAC) được lấy từ Cell Bank of Chinese Academy of Medical Sciences và được giữ ở phòng thí nghiệm IPE-

CAS. Các tế bào được giữ ở dạng dịch lỏng tích trong khoang phúc mạc (cổ trướng) của chuột Kunming mice. Thời gian khoảng từ 7 đến 8 ngày.

3. Xây dựng mẫu cấy ghép ung thư

Động vật được cho ăn trong 5 đến 7 ngày, và ung thư EAC được tiêm trong màng bụng vào chuột thế hệ F0. Dịch lỏng tích trong khoang phúc mạc (cổ trướng) được lấy ra khi ổ bụng đạt ở một mức độ nhất định, và sau đó được cấy vào chuột thế hệ F1. Thử nghiệm sử dụng chuột thế hệ F2-F3. Mẫu ung thư EAC được tạo ra ở chuột Kunming cái bằng cách tiêm dưới da với huyền phù tế bào ($1 \times 10^6/0,2$ mL/con). Hai ngày sau khi cấy ghép, chuột được cấy ghép tế bào được phân chia ngẫu nhiên vào các nhóm điều trị. Động vật trong mỗi nhóm được cấp thuốc theo Bảng 7.

Bảng 7. Thiết kế thử nghiệm cho EAC

Nhóm	Điều trị	N	Đường cấp thuốc	Mức dùng thuốc	Thời gian biểu
1	Đối chứng	10	<i>i.m.</i>	0,2mL/con	Q2d, tổng cộng 10 liều
2	CTX	10	<i>i.m.</i>	20 mg/kg	Q2d, tổng cộng 10 liều
3	Chế phẩm YS-ON-001	10	<i>i.m.</i>	0,2 mL/con	Q2d, tổng cộng 10 liều

Nhóm 1: Trong nhóm đối chứng, PBS được tiêm vào cả hai chân sau 0,1 mL/điểm.

Nhóm 3: nhóm YS-ON-001, YS-ON-001 được tiêm vào cả hai chân sau 0,1 mL/điểm, tổng cộng 0,2 mL

II. Phương pháp thử

1. Nhóm thử:

Có 3 nhóm: nhóm đối chứng, nhóm CTX và nhóm YS-ON-001.

2. Tại thời điểm kết thúc, nghiên cứu được dừng ở ngày 21. Khối u được tách ra và chụp ảnh. Trọng lượng khối u được ghi nhận.

III. Chỉ số quan sát: thời gian, sự trì hoãn tăng trưởng khối u

Chỉ số trì hoãn tăng trưởng khối u (TGD) được tính như sau: $(TGD) = (T-C)/C \times 100\%$, trong đó T và C tương ứng thời gian trung bình (ngày) của các cá thể chuột bị chết trong các nhóm điều trị và nhóm kiểm chứng.

IV. Trình bày và phân tích dữ liệu

Việc so sánh giữa các nhóm được phân tích sử dụng ANOVA.

V. Kết quả

Đồ thị về tỷ lệ sống sót của mẫu ung thư EAC ở chuột Kunming cái được thể hiện trên hình 23.

Lấy ngày cấy ghép ung thư là ngày 0. Vào ngày 2, động vật được phân chia ngẫu nhiên và cấp thuốc theo sự chia nhóm. Khối u ở nhóm đối chứng sẽ lớn lên trong tất cả 10 con chuột. Chuột quan sát thấy tử vong vào ngày 23, và toàn bộ chuột chết vào ngày 27. Thời gian trung bình là 25,5 ngày.

So với nhóm đối chứng, chuột trong nhóm CTX quan sát thấy tử vong vào ngày 27, và toàn bộ chuột chết vào ngày 30. Sự trì hoãn tăng trưởng khối u (TGD) khi điều trị CTX là 14,74%, với thời gian trung bình là 29 ngày.

So với nhóm đối chứng, chuột trong nhóm YS-ON-001 quan sát thấy tử vong vào ngày 33, và toàn bộ chuột chết vào ngày 39. Sự trì hoãn tăng trưởng

khối u (TGD) khi điều trị CTX là 38,65%, với thời gian trung bình là 34,5 ngày.

VI. Thảo luận và kết luận

Trong ví dụ này, nhóm đối chứng có sự tăng trưởng khối u mạnh và nhóm CTX chỉ ra hiệu quả trì hoãn đáng kể đến sự tăng trưởng khối u như là kiểm chứng dương tính.

Việc điều trị với YS-ON-001 0,2 mL/con cho thấy hiệu quả trì hoãn đáng kể sự sinh trưởng khối u, trong khi động vật dung nạp tốt. Hiệu quả chống khối u của YS-ON-001 tốt hơn đáng kể so với thuốc kiểm chứng CTX.

Kết quả chỉ ra rằng YS-ON-001 cho thấy hoạt động chống ung thư mạnh và hiệu quả ức chế sự sinh trưởng khối u trên mẫu ung thư EAC ở mức liều thử nghiệm, trong khi chuột mang khối u dung nạp tốt.

Ví dụ 9. Hiệu quả điều trị của chế phẩm trên ung thư tuyến giáp với di căn phổi, hạch bạch huyết

1. Đối tượng:

Mao, phụ nữ, 53 tuổi, được chẩn đoán ung thư tuyến giáp với di căn phổi vào tháng 8/2013, đã trải qua phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp. Bệnh án sau phẫu thuật cho thấy ung thư có gai thùy trái tuyến giáp, với di căn hạch bạch huyết, bướu tuyến giáp thể nhân ở thùy phải tuyến giáp. Sau đó, vào ngày 28/10/2013 và 6/2/2014 đã trải qua 2 lần trị liệu bằng iốt-131. Năm 2015, trải qua 4 lần xạ trị Etoposid + Carboplatin (28/9/2015, 20/10/2015, 7/11/2015, 4/12/2015). Sau điều trị, trong khi 1-2 tổn thương ở phổi co lại, 5-6 tổn thương khác không đổi, tác dụng phụ hóa trị liệu là rõ ràng, thể trạng kém.

2. Chế phẩm:

Khi được cấp vào đối tượng người, YS-ON-001 được pha vào nước vô trùng để tiêm.

3. Chế độ cấp thuốc:

Được sự đồng ý của bệnh nhân, YS-ON-001 (1ml) được cấp qua tiêm bắp tay, 3 ngày 1 lần, tổng cộng 12 liều.

4. Kết quả:

Trong ví dụ này, đối tượng được cấp chế phẩm theo sáng chế không cho thấy tác dụng phụ rõ rệt, tất cả các tổn thương đều ổn định và tình trạng thể chất được cải thiện.

Ví dụ 10: Hiệu quả điều trị của chế phẩm trên ung thư thận

1. Đối tượng:

Ma, nam giới, 70 tuổi, tháng 11/2015 bắt đầu có triệu chứng đi tiểu ra máu, thỉnh thoảng đau thắt lưng trái. Một cuộc kiểm tra toàn diện được tiến hành và ông được chẩn đoán ung thư thận trái, kích thước khoảng 11 x 12 x 6cm. Kết quả chụp CT ngực nghi ngờ ung thư phổi phải, viêm mãn tính cả hai phổi, và có thể liên quan đến u nang gan. Xem xét tuổi của bệnh nhân và ý kiến của gia đình, đã quyết định không phẫu thuật hay xạ trị hay hóa trị. Ông được cho xuất viện sau khi điều trị chống viêm đơn giản.

2. Chế phẩm:

Khi được cấp vào đối tượng người, YS-ON-001 được pha vào nước vô trùng để tiêm.

3. Chế độ cấp thuốc:

Được sự đồng ý của bệnh nhân, YS-ON-001 (2ml) được cấp qua tiêm bắp tay từ ngày 25/12, 3 ngày 1 lần, tổng số 12 liều.

4. Kết quả:

Trong ví dụ này, đối tượng được cấp chế phẩm theo sáng chế không cho thấy tác dụng phụ rõ rệt, triệu chứng đi tiêu ra máu và đau thắt lưng biến mất.

Ví dụ 11. Hiệu quả điều trị của chế phẩm trên ung thư dạ dày với ung thư gan di căn

1. Đối tượng:

Nan, phụ nữ, 55 tuổi, được chẩn đoán ung thư dạ dày giai đoạn IV với ung thư gan di căn vào tháng 10/2015, đã trải qua hóa trị liệu Oxaliplatin + Lapatinib. Tuy nhiên hóa trị liệu bị dừng do tổn thương gan đáng kể. Sau khi điều trị giảm transaminaza và điều trị triệu chứng, chức năng gan về cơ bản trở lại bình thường.

2. Chế phẩm:

Khi cấp cho đối tượng người, YS-ON-001 được pha trong nước vô khuẩn để tiêm.

3. Chế độ cấp thuốc:

3.1. Đợt điều trị thứ 1:

Được sự đồng ý của bệnh nhân, YS-ON-001 (1ml) được cấp qua tiêm bắp tay từ ngày 25/01/2015, ba ngày một lần. Đợt này bị dừng lại do transaminaza tăng cao bất thường vào ngày 29/12

3.2. Đợt điều trị thứ 2:

Ngày 02/01/2016 chức năng gan hồi phục đến mức trước tiêm. Đợt điều trị YS-ON-001 thứ 2 tiếp tục từ ngày 11/01, liều lượng vẫn giữ nguyên. Đã xem xét ngày 27/01.

4. Kết quả:

Sau đợt điều trị thứ 1, transaminaza tăng bất thường, hoại tử mô gan do điều trị bằng chế phẩm bị nghi ngờ, được cho là đáp ứng chống ung thư không đặc hiệu.

Sau đợt điều trị thứ 2, bệnh nhân không thấy tác dụng phụ rõ rệt. CT tổn thương gan cho thấy giảm bóng của các nốt, chứng minh cho giả thiết trong đợt điều trị thứ 1.

Ví dụ 12: Hiệu quả điều trị của chế phẩm trên ung thư vú với di căn bạch huyết, phổi và xương

1. Đối tượng

Nữ, 34 tuổi, được chẩn đoán vào tháng 5/2008 với ung thư biểu mô ống dẫn ngực trái, đã trải qua phẫu thuật chỉnh hình vú. Trường hợp đề xuất di căn hạch bạch huyết, kết quả hóa mô miễn dịch cho thấy ER-, PR++, HER2++. Tháng 6/2015 đã xác nhận di căn cả phổi và xương. Chụp CT sọ não cho thấy nhiều di căn ở bán cầu não hai bên và thùy nhộng tiểu não. Tình trạng này được đánh giá là bệnh nặng dần lên (PD).

2. Chế phẩm:

Khi cấp cho người, YS-ON-001 được pha trong nước vô khuẩn để tiêm.

3. Chế độ cấp thuốc:

3.1. Đợt điều trị đầu tiên:

Với sự đồng ý của bệnh nhân, từ ngày 29/11/2015 trở đi YS-ON-001 được cấp qua tiêm bắp, 1 liều mỗi tuần (liều thứ 1, 3, 5 là 2ml, liều thứ 2, 4, 6 là 1 ml), đã trải qua hóa trị theo lời khuyên của bác sĩ.

3.2. Đợt điều trị thứ 2

Từ ngày 14/12 trở đi, đợt điều trị thứ 2 bằng YS-ON-001 được cấp qua tiêm bắp, 1 liều (1ml) mỗi 3 ngày.

4. Kết quả:

Sau đợt điều trị thứ nhất, xem kết quả chụp CT ngực cho thấy hạch bạch huyết nách sưng phồng, tràn dịch màng phổi giảm đáng kể, mô phổi phải được hồi phục, hoại tử trên cả hai mô phổi, di căn não biến mất. Sau một tuần, bệnh được xác định là bệnh ổn định (SD).

Sau đợt điều trị thứ 2, kết quả chụp CT ngực cho thấy bóng của các nốt u nhỏ ở cả hai phổi giảm rõ rệt. Hình 24A cho thấy hình chụp CT trước khi sử dụng YS-ON-001, và hình 24B cho thấy hình chụp CT sau hai đợt điều trị với YS-ON-001. Bóng của các nốt u nhỏ giảm đáng kể khi so sánh hai hình. Chế phẩm theo sáng chế này có hiệu quả chống khối u đáng kể.

Ví dụ 13. Hiệu quả điều trị của chế phẩm trên ung thư lưỡi

1. Đối tượng:

Zhou, phụ nữ, 78 tuổi, được chẩn đoán ung thư lưỡi vào tháng 4/2015, đã trải qua phẫu thuật cắt bỏ mở rộng ung thư lưỡi trái + cắt bỏ một phần hàm dưới + nhổ răng. Bệnh án hậu phẫu cho thấy ung thư biểu mô tế bào vảy có

mức độ phân hóa rõ. Tháng 05/2016 ung thư lưới trái tái phát, trải qua phẫu thuật cắt bỏ mở rộng ung thư lưới trái tái phát.

2. Chế phẩm:

Khi cấp cho người, YS-ON-001 được pha trong nước vô khuẩn để tiêm.

3. Chế độ cấp thuốc:

Với sự đồng ý của bệnh nhân, từ ngày 26/07/2016 trở đi YS-ON-001 được cấp qua tiêm tĩnh mạch, 2 liều mỗi ngày. Sau khi được cấp thuốc 2 ngày, liều được tăng lên 4 lần mỗi ngày.

4. Kết quả:

Trong ví dụ này, đối tượng được cấp chế phẩm theo sáng chế không cho thấy các tác dụng phụ rõ rệt. Người bệnh đã công bố rằng chiều sâu các vết loét hàm trên đã giảm, thể trạng được cải thiện, ngủ tốt hơn, tăng sự thèm ăn và sức khỏe cơ thể ngày càng tốt lên.

Ví dụ 14: Hiệu quả điều trị của chế phẩm trên ung thư tuyến tiền liệt với nhiều di căn xương

1. Đối tượng:

Xu, nam giới, 81 tuổi, được chẩn đoán mắc ung thư tuyến tiền liệt với nhiều di căn xương vào tháng 01/2013.

2. Chế phẩm:

Khi cấp cho người, YS-ON-001 được pha trong nước vô khuẩn để tiêm.

3. Chế độ cấp thuốc

Với sự đồng ý của bệnh nhân, từ ngày 03/07/2016 trở đi YS-ON-001 được cấp qua tiêm bắp vào mỗi ngày, mỗi lần 2 liều. Từ ngày 03/08/2016, số liều tăng lên 3. Từ ngày 05/08/2016, tiêm hàng ngày, mỗi lần 4 liều. Cùng lúc Zoladex được sử dụng điều trị kết hợp theo lời khuyên của bác sĩ.

4. Kết quả:

Trong ví dụ này, đối tượng được cấp chế phẩm theo sáng chế không cho thấy tác dụng phụ rõ rệt, ngoại trừ sự cứng cơ do tiêm lâu ngày. Trong quá trình điều trị, mức kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt tổng giảm, thể trạng được cải thiện, giảm đau. Trước điều trị, kết quả chọc sinh thiết tuyến tiền liệt là dương tính cho cả 10 mũi tiêm thử và con số này giảm xuống 5 trên 10 mũi dương tính sau điều trị.

Ví dụ 15: Hiệu quả trị liệu của chế phẩm trên ung thư trực tràng

1. Đối tượng:

Sun, nam giới, 63 tuổi, được chẩn đoán ung thư trực tràng vào tháng 11/2012, đã trải qua cắt bỏ trực tràng + sinh thiết gan. Bệnh án sau phẫu thuật cho thấy ung thư loét trực tràng mức độ rõ rệt, xâm nhập vào toàn bộ ruột, nhiều nốt ung thư nhìn thấy bên trong mô mỡ, ung thư di căn nhìn thấy được ở hạch bạch huyết, các nốt di căn tìm thấy trong gan. Sau khi phục hồi sau phẫu thuật, từ tháng 05/2012 trở đi trải qua điều trị bằng Bevacizumab (600mg) và Xelox (OXA 250mg, Xelod3.0, 14d). Sau 8 chu kỳ, chỉ dùng Bevacizumab cho đến tháng 09/2015. Tháng 03/2016, phân tích kết quả chụp CT cho thấy nhiều di căn gan, nhiều di căn xương trên khắp cơ thể, di căn nốt nhỏ ở thùy dưới phổi trái đang chờ xác nhận.

2. Chế phẩm:

Khi cấp cho người, YS-ON-001 được pha trong nước vô khuẩn để tiêm.

3. Chế độ cấp thuốc:

Được sự đồng ý của bệnh nhân, từ ngày 25/03/2016 trở đi YS-ON-001 được cấp qua tiêm bắp. Ở tháng thứ 1, 1 liều (1ml) được cấp mỗi ngày. Ở tháng thứ 2, 1 liều được cấp mỗi ngày. Ở tháng thứ 3, 2 liều mỗi ngày. Từ ngày 10/08, 3 liều mỗi ngày.

4. Kết quả:

Trong ví dụ này, đối tượng được cấp chế phẩm theo sáng chế không cho thấy các tác dụng phụ rõ ràng. Trong quá trình điều trị, các triệu chứng bệnh không đổi, bệnh ổn định mà không có thêm biến chứng. Phù chi dưới do sử dụng Bevacizumab được cải thiện.

Ví dụ 16: Hiệu quả điều trị của chế phẩm trên ung thư nội mạc tử cung

1. Đối tượng:

Zhang, phụ nữ, 56 tuổi, được chẩn đoán ung thư nội mạc tử cung giai đoạn 3 vào tháng 12/2010, đã trải qua phẫu thuật cắt bỏ tử cung + toàn bộ ung thư buồng trứng. Bệnh án sau phẫu thuật tìm thấy u tuyến nội mạc tử cung (mô bệnh học cấp độ 1), xâm nhập ung thư hai bên buồng trứng, di căn dây chằng tử cung. Sau phẫu thuật, từ tháng 01/2011 trở đi bắt đầu điều trị với hóa trị liệu Docetaxel + Cisplatin. Tháng 01/2015 phát hiện tái phát và di căn gan và trực tràng, tiếp tục hóa trị và điều trị đau do ung thư.

2. Chế phẩm:

Khi cấp cho người, YS-ON-001 được pha trong nước vô khuẩn để tiêm.

3. Chế độ cấp thuốc:

Được sự đồng ý của bệnh nhân, từ ngày 10/06/2016 trở đi YS-ON-001 được cấp qua tiêm bắp. Trong 10 ngày đầu mỗi ngày 2 liều (2ml), tiếp theo là 4 liều (4ml) mỗi ngày.

4. Kết quả:

Trong ví dụ này, đối tượng được cấp chế phẩm theo sáng chế không cho thấy các tác dụng phụ rõ rệt, ngoại trừ cứng cơ ở vị trí tiêm. Sau điều trị 2 tháng, so với kiểm tra CT của tháng trước đó, mật độ cục u trên thành bụng trái giảm nhẹ, sự dày lên bất thường rõ ràng của góc trái đại tràng ở gần, tốt hơn một chút so với trước.

Ví dụ 17: Hiệu quả điều trị của chế phẩm trên ung thư buồng trứng

1. Đối tượng:

Zhou, phụ nữ, 56 tuổi, được chẩn đoán ung thư buồng trứng giai đoạn IIIc (ung thư thanh dịch mức độ nặng) vào tháng 06/2016, đã trải qua phẫu thuật mở bụng để cắt ung thư buồng trứng + cắt bỏ ung thư trực tràng. Báo cáo bệnh lý sau phẫu thuật (phần tử cung bên trái, buồng trứng bên phải) khớp với ung thư thanh dịch mức độ nặng, tổn thương trực tràng, mô ung thư được tìm thấy ở màng thanh mạc ruột thừa và thành bụng.

2. Chế phẩm:

Khi cấp cho người, YS-ON-001 được pha trong nước vô khuẩn để tiêm.

3. Chế độ cấp thuốc:

Được sự đồng ý của bệnh nhân, từ ngày 16/06/2016 trở đi YS-ON-001 được cấp qua tiêm bắp. 2 liều (2ml) mỗi ngày cho 7 ngày đầu, tiếp theo là 4

liều (4ml) mỗi ngày. Cùng lúc Docetaxel và Carboplatin được dùng điều trị kết hợp theo lời khuyên của bác sĩ.

4. Kết quả:

Trong ví dụ này, đối tượng được cấp chế phẩm theo sáng chế không cho thấy tác dụng phụ rõ rệt. Trong quá trình điều trị, các triệu chứng bệnh không đổi, bệnh ổn định mà không có thêm biến chứng.

Tài liệu tham khảo

Bất kỳ tài liệu nào được liệt kê hoặc thảo luận về một tài liệu được công bố trước một cách rõ ràng trong bản mô tả này không nhất thiết phải được coi là một sự xác nhận rằng tài liệu đó là một phần của lĩnh vực kỹ thuật hoặc là hiểu biết thông thường.

Các tài liệu tham khảo có thể quan tâm dưới đây:

- Wanqing Chen và cộng sự. Cancer Statistics in China, 2015. Cancer Journal for Clinicians. 2016 Vol. 66 : 115–132.
- Guoqian Kuang và cộng sự. Current Status and Prospect of Cancer Virotherapy Clinical Studies. Journal of Guangxi Medical University, 1995 Vol. 12: 617-619.
- Shounan Tan, Fengyu Zhang. Studies on Rabies and Rabies Vaccine for Human Use. Medical Information 2011 Vol. 24:2841-2842.
- Yuhui Zhang. The Establishment of Rabies Vaccine Purification Technology. Chinese Journal of Biologicals 1999 Vol. 12 Iss. No. 4: 231-232.

- Jiang Zhong. Oncolytic Virus and Tumor Treatment, Foreign Medicine (Microbiology Section), 2004 Vol. 27 Iss. No. 6.
- Kenney S và cộng sự. Viruses as oncolytic agents: a new age for therapeutic virus. J Nati Cancer Inst, 1994,86:1185.
- Lorence và cộng sự. Complete regression of human neuroblastoma xenografts in athymic mice after local Newcastle disease virus therapy. J Nati Cancer Inst, 1994, 86:1228.
- CN100341571C
- RU2414238C2
- US2010/0297072A1
- WO2009/016433

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm để điều trị ung thư, bao gồm:

- a) axit polyinosinic-polyxytidylic (PIC),
- b) ít nhất một kháng sinh hoặc ít nhất một hợp chất polyamin,
- c) ít nhất một ion dương, và
- d) tùy chọn một virus;

trong đó virus là dạng bất hoạt, giảm độc lực, hoặc không có khả năng nhân bản ở người.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó virus nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm *rhabdoviridae*, *adenoviridae*, *arenaviridae*, *astroviridae*, *bunyaviridae*, *cliciviridae*, *flaviviridae*, *hepatitis delta virus*, *hepeviridae*, *mononegavirales*, *nidovirales*, *piconaviridae*, *orthomyxoviridae*, *papillomaviridae*, *parvoviridae*, *polyomaviridae*, *poxviridae*, *reoviridae*, *retroviridae*, *togaviridae*; trong đó tốt hơn là virus nêu trên thuộc chi *Lyssavirus* họ *rhabdoviridae*; và tốt hơn nữa, virus nêu trên là virus bệnh dại.

3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chất kháng sinh được chọn từ nhóm bao gồm tacrolamycin, anthracyclin, butyryl sunphat, gentamycin, hygromycin, amikacin, dideoxy kanamycin, nebramycin, β -lactam, neomycin, puromycin, streptomycin, streptozocin, và sự kết hợp bất kỳ của chúng; hoặc

trong đó hợp chất polyamin được chọn từ nhóm bao gồm muối arginin, spermidin, N-(3-aminopropyl), N-(3-aminopropyl)-1,4-butanedi-amin, spermin, OS-dimethylaminothiophosphat, poly-lysin, aminoglycosit, và sự kết hợp bất kỳ của chúng.

4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó ion dương nêu trên là một cation và được chọn từ nhóm bao gồm canxi, cadimi, liti, magiê, xeri, xêsi, crom, coban, đơteri, gali, iốt, sắt, kẽm, và sự kết hợp bất kỳ của chúng; và tốt hơn, ion dương đó là canxi.

5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó tỷ lệ virus và PIC được chọn từ nhóm bao gồm: 1IU/50 μ g, 1IU/60 μ g, 1IU/70 μ g, 1IU/80 μ g, 1IU/90 μ g, 1IU/100 μ g, 1IU/125 μ g, 1IU/200 μ g, 1IU/250 μ g, 1IU/300 μ g, 1IU/350 μ g, 1IU/400 μ g, 1IU/450 μ g, 1IU/500 μ g, 1IU/550 μ g, 1IU/600 μ g, 1IU/700 μ g, 1IU/800 μ g, 1IU/1000 μ g, 1IU/1500 μ g, 1IU/2000 μ g, 1IU/2500 μ g, 1IU/3000 μ g, 1IU/4000 μ g, 1IU/5000 μ g, 1IU/6000 μ g, 1IU/7000 μ g, 1IU/8000 μ g, 1IU/9000 μ g, 1IU/10000 μ g, và giá trị nằm giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị nêu trên; trong đó tốt hơn là tỷ lệ virus và PIC bằng 1IU/500 μ g; hoặc

trong đó lượng PIC nằm trong khoảng 250 μ g đến 5000 μ g trên mỗi liều lượng đơn vị; tốt hơn là lượng PIC được chọn từ nhóm bao gồm 250 μ g, 500 μ g, 1000 μ g, 1500 μ g, 2000 μ g, 3000 μ g, 4000 μ g, 5000 μ g trên mỗi liều lượng đơn vị; hoặc

trong đó lượng virus nằm trong khoảng 0,1 IU đến 100,0 IU trên mỗi liều lượng đơn vị; tốt hơn là lượng virus được chọn từ nhóm bao gồm 0,5 IU, 1,0 IU, 1,5 IU, 2,0 IU, 2,5 IU, 3,0 IU, 3,5 IU, 4,0 IU, 5,0 IU, 6,0 IU, 7,0 IU, 8,0 IU, 9,0 IU, 10,0 IU, 15,0 IU, 20,0 IU, 30,0 IU, 40,0 IU, 50,0 IU, 60,0 IU, 70,0 IU, 80,0 IU, 90,0 IU, 100,0 IU trên mỗi liều lượng đơn vị, và giá trị nằm giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị nêu trên; và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 IU đến 10,0 IU trên mỗi liều lượng đơn vị; tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1,0 IU đến 5,0 IU trên mỗi liều lượng đơn vị.

6. Chế phẩm theo điểm 5, trong đó liều lượng đơn vị được chuẩn bị thành một thể tích được chọn từ nhóm bao gồm 0,1 ml, 0,15 ml, 0,2 ml, 0,5 ml, 1,0 ml, 1,5 ml, 2,0 ml, 2,5 ml, 3,0 ml, 4,0 ml, 5,0 ml, 10,0 ml, 20,0 ml, 30,0 ml, 40,0 ml, 50,0 ml, 60,0 ml, 70,0 ml, 80,0 ml, 90,0 ml, 100,0 ml, 150,0 ml, 200,0 ml, 250,0 ml, và giá trị nằm giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị nêu trên.

7. Chế phẩm theo điểm 5, trong đó lượng virus nêu trên có nồng độ nằm trong khoảng từ 0,05 IU/ml đến 40,0 IU/ml.

8. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm nêu trên còn bao gồm ít nhất một chất phụ trợ được chọn từ nhóm bao gồm gelatin, sucroza, đường, lactoza, maltoza, trehaloza, glucoza, dextran trọng lượng phân tử thấp, sorbitol, polysorbat 20, mannitol polyetylen glycol, albumin huyết thanh người, albumin tái tổ hợp, natri octoat, ure, hydroxit nhôm, phenol đỏ, magiê clorua, kali clorua, natri clorua, natri thiosunphat, kali dihydro photphat, axit ascorbic, trichlorometan, phenol, và thimerosal, và sự kết hợp bất kỳ của chúng.

9. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó chế phẩm nêu trên còn bao gồm ít nhất một dung dịch đệm sinh lý khả dụng được chọn từ nhóm bao gồm đệm axetat, tris(hydroxymetyl)aminometan, bicacbonat, cacbonat, photphat, và sự kết hợp bất kỳ của chúng.

10. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó pH của chế phẩm nằm trong khoảng từ 6,5 đến 8,0.

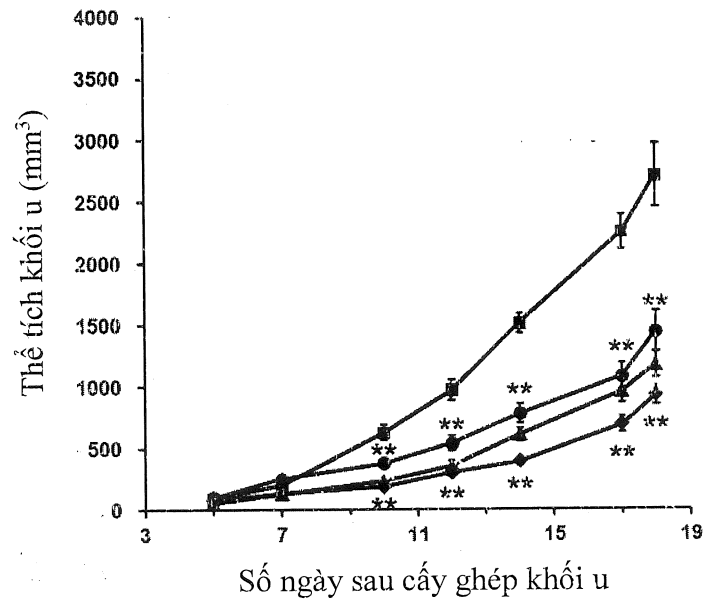
11. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó chế phẩm nêu trên được chuẩn bị ở dạng bào chế rắn hoặc dạng bào chế lỏng; trong đó dạng bào chế lỏng được chọn trong nhóm bao gồm dung dịch tiêm, huyền phù, thuốc mỡ, dạng giọt, nhũ tương, giọt, siro, và gel; trong đó dạng

bào chế rắn được chọn trong nhóm bao gồm bột khô hoặc bột đông khô, viên nén, viên nang, thuốc đặt, hạt, và viên nén bao đường.

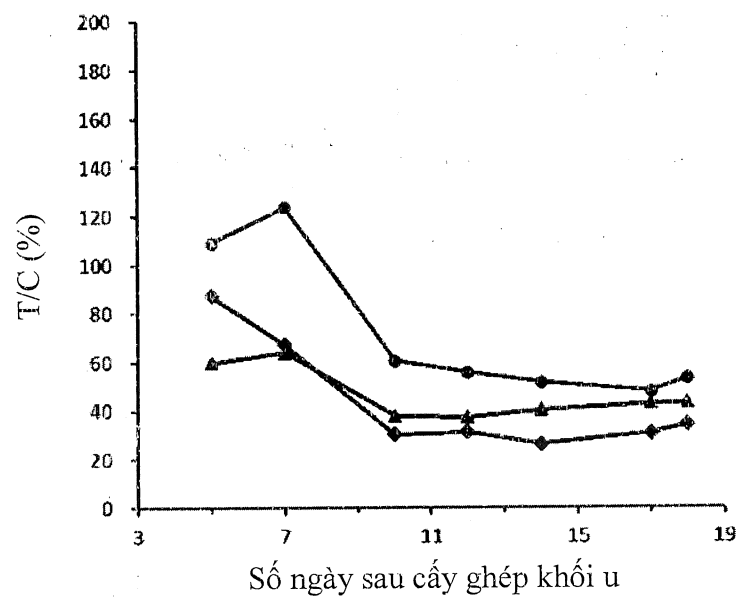
1/16

**Hình 1**

2/16

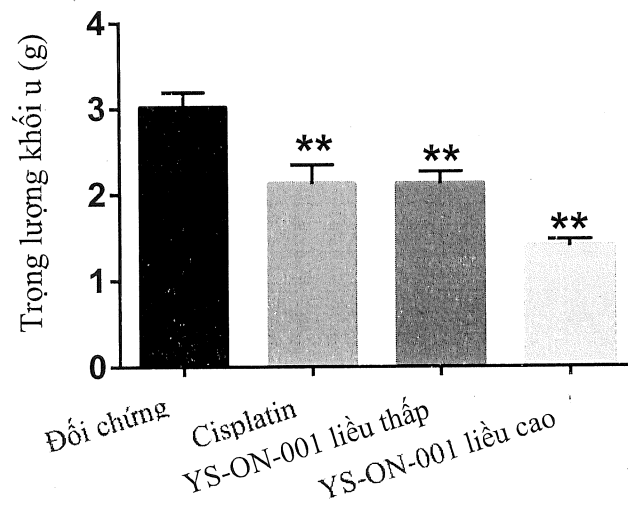


Hình 2A

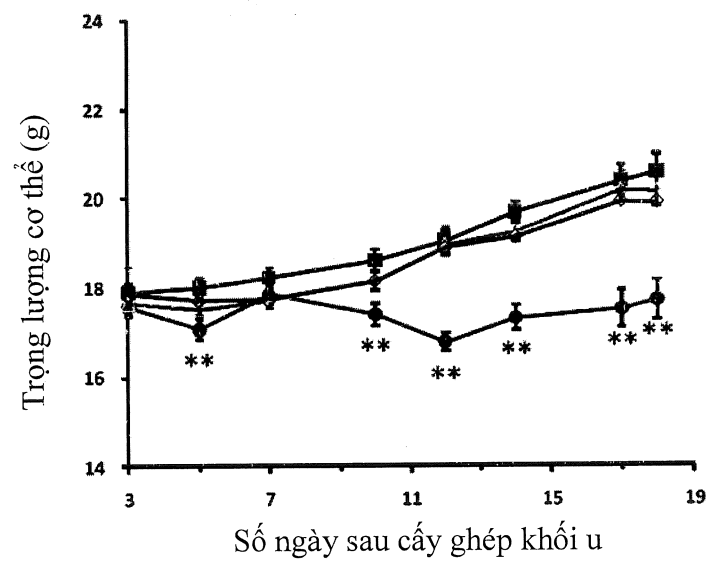


Hình 2B

3/16

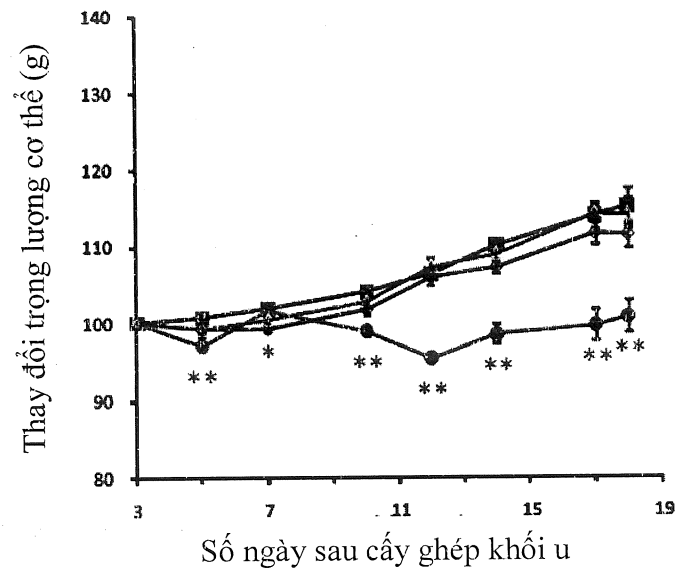


Hình 3

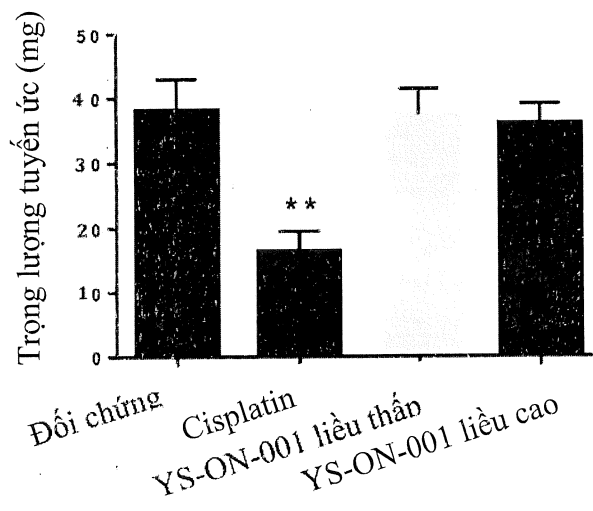


Hình 4

4/16

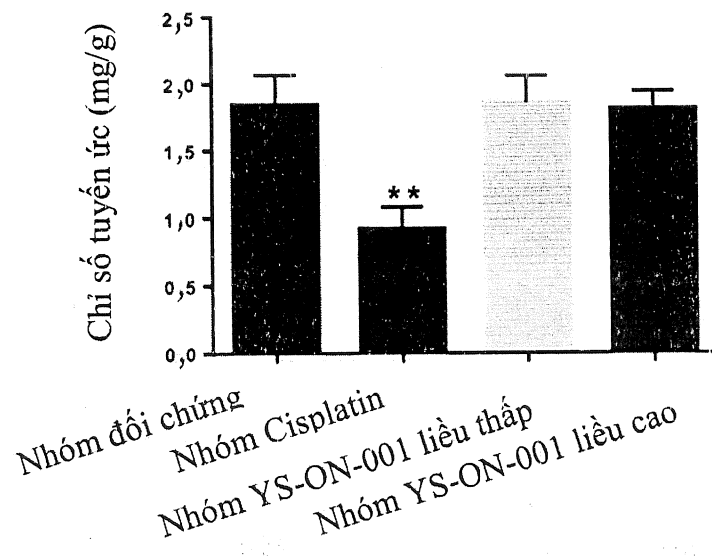


Hình 5

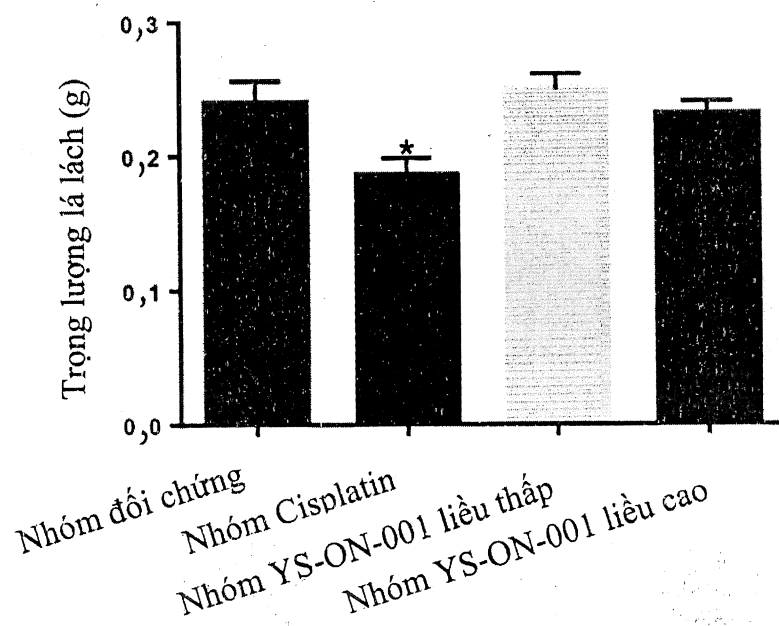


Hình 6A

5/16

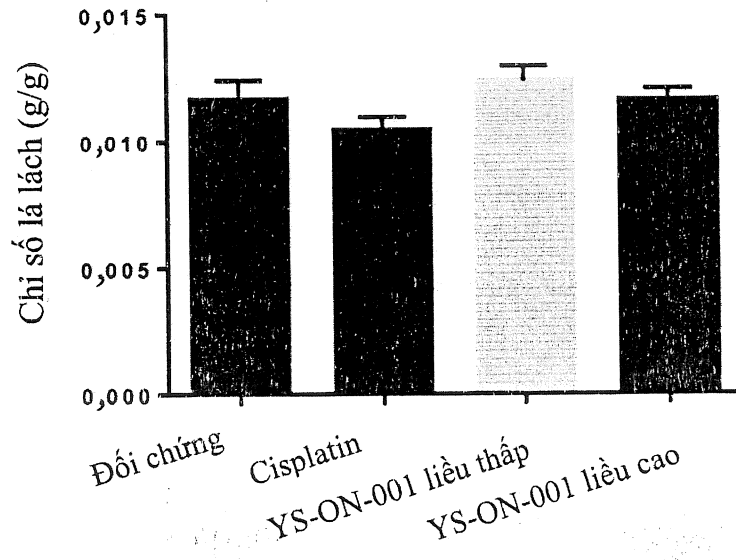


Hình 6B

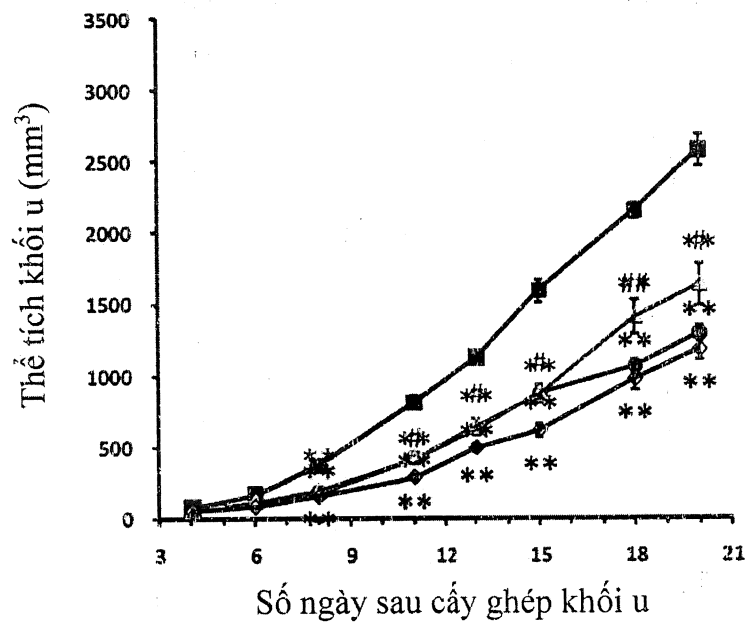


Hình 7A

6/16

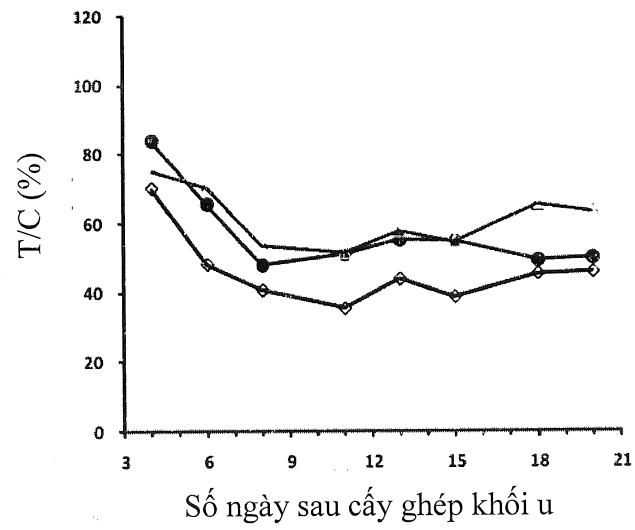


Hình 7B

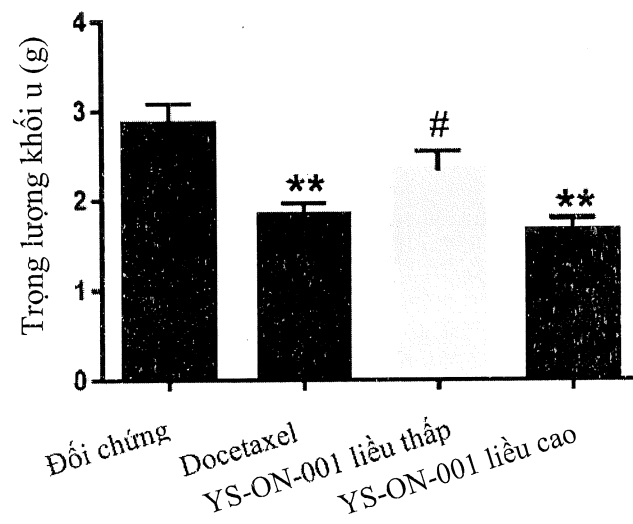


Hình 8

7/16

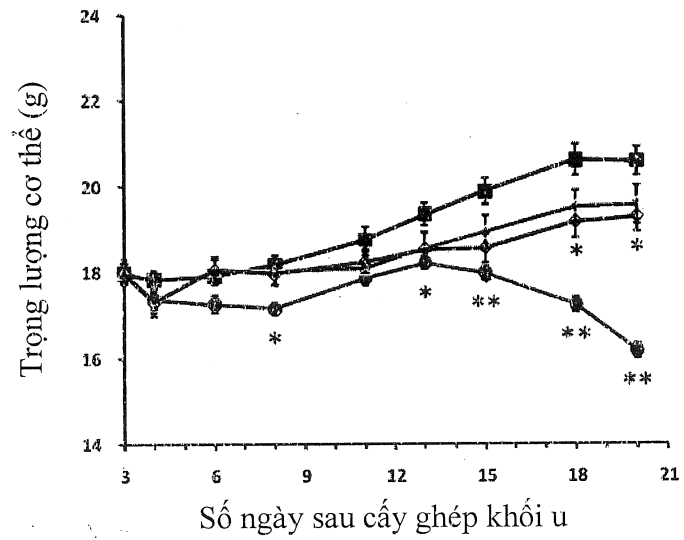


Hình 9

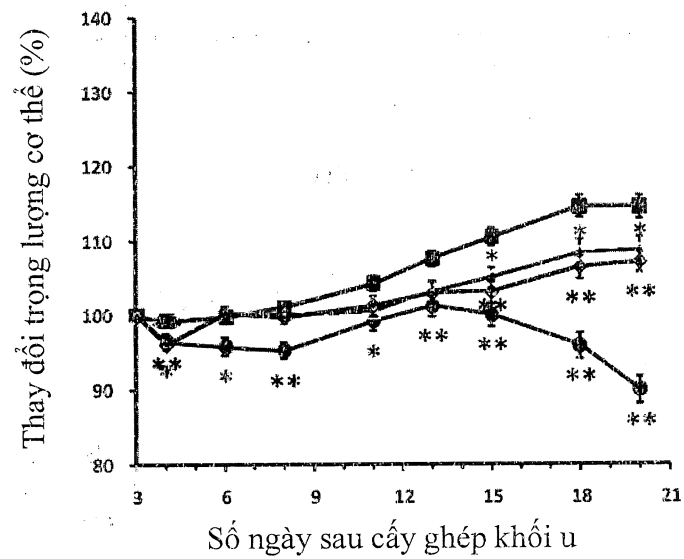


Hình 10

8/16

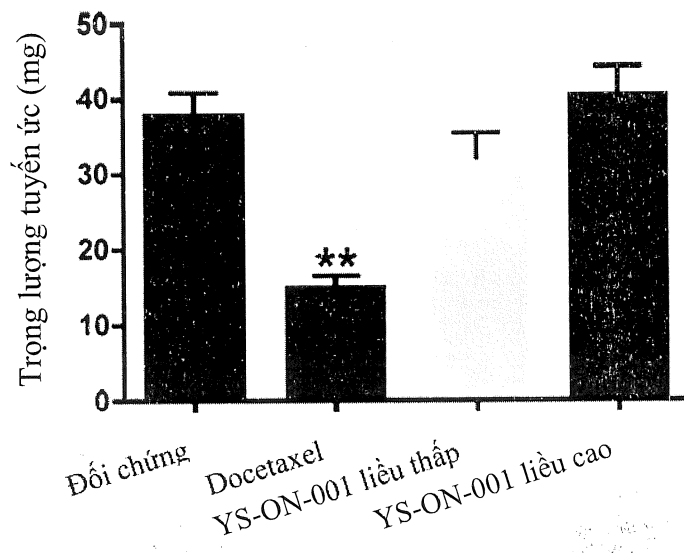


Hình 11

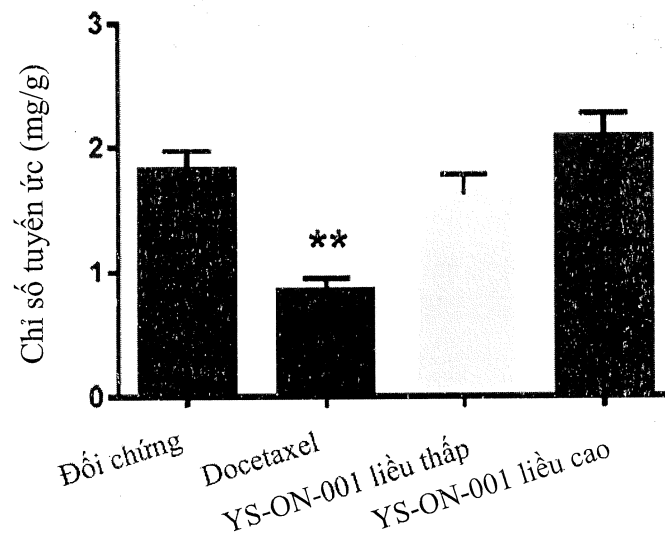


Hình 12

9/16

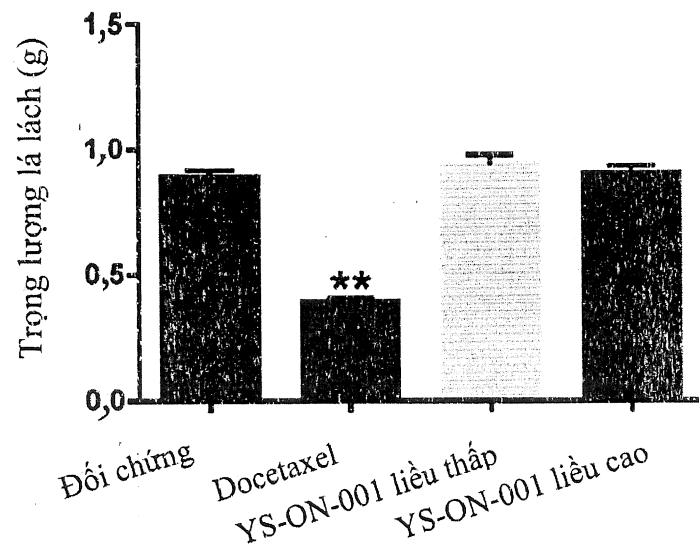


Hình 13A

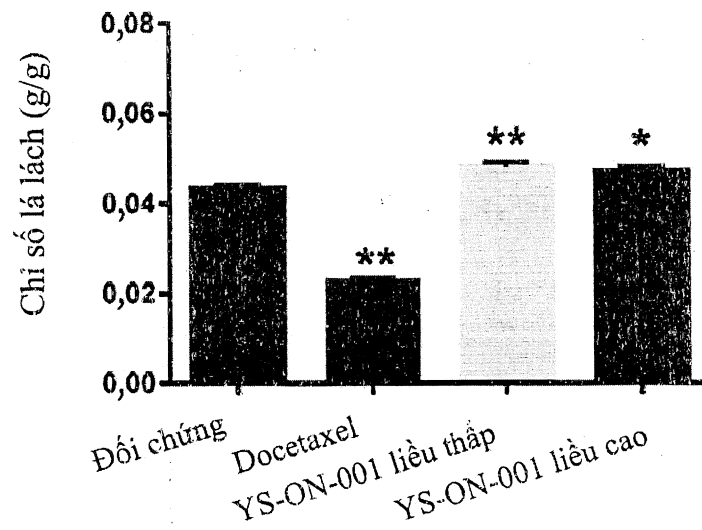


Hình 13B

10/16

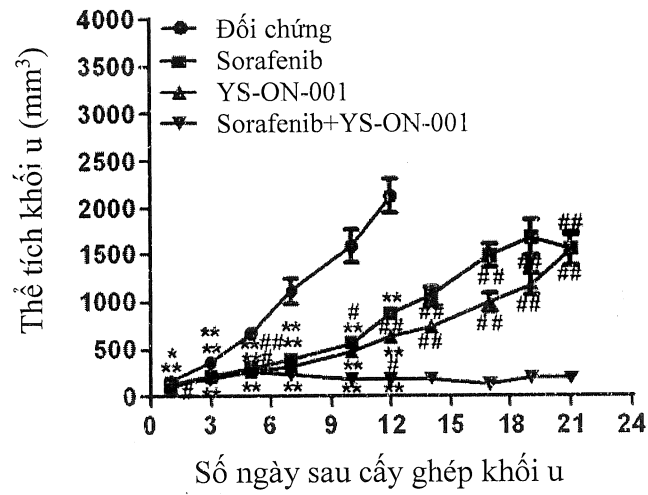


Hình 14A

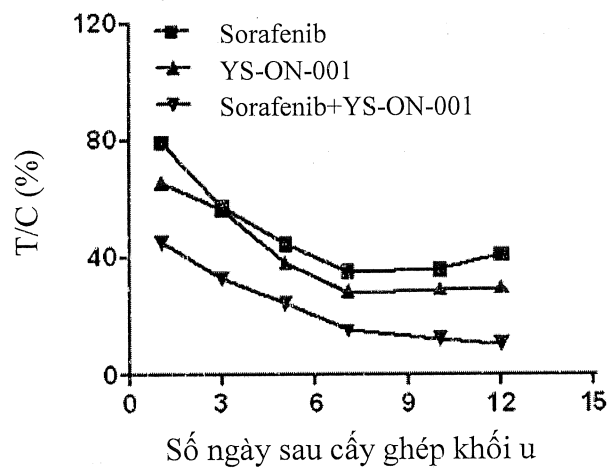


Hình 14B

11/16

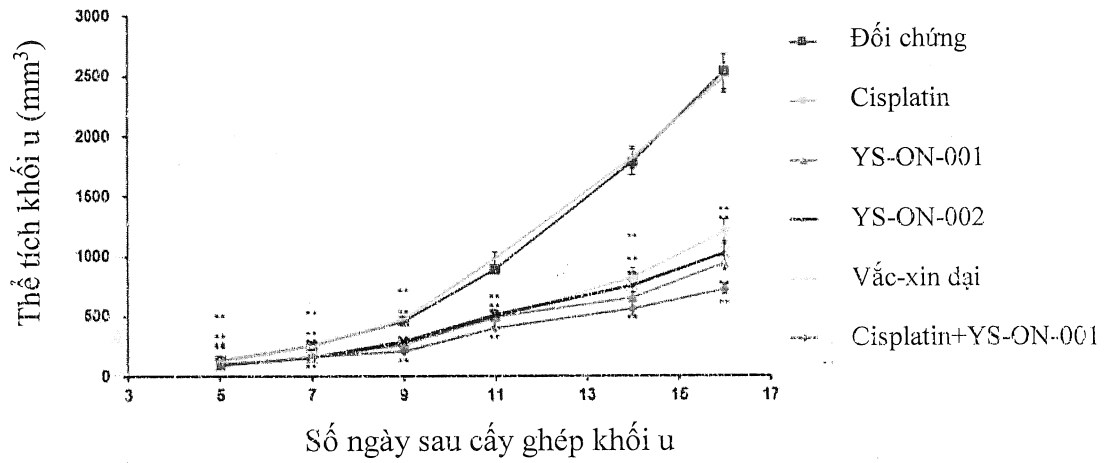


Hình 15A

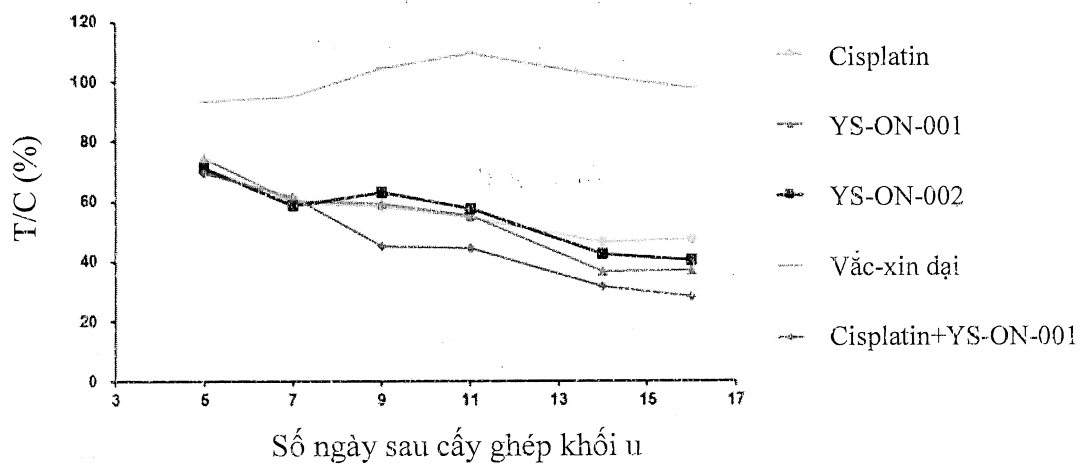


Hình 15B

12/16

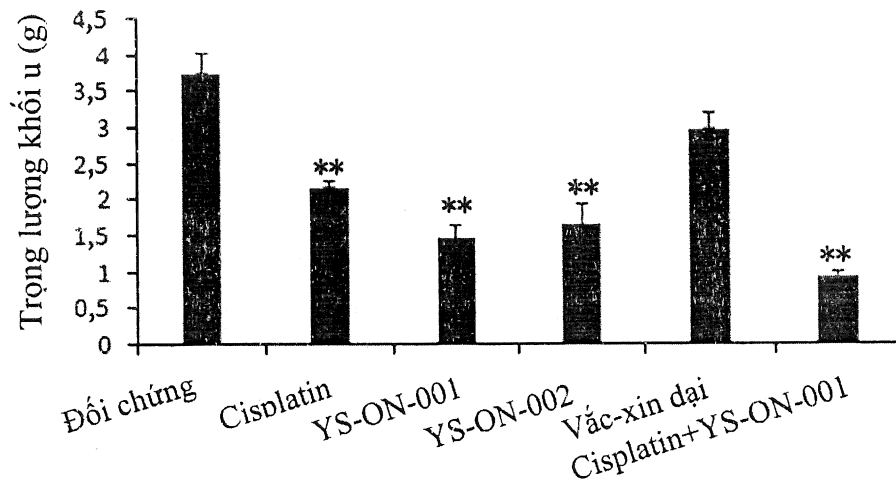


Hình 16A

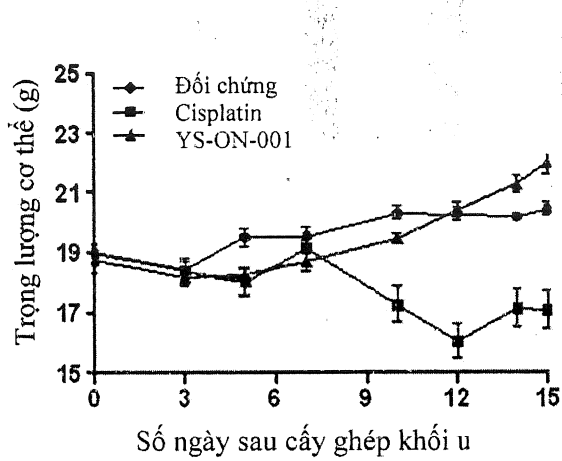


Hình 16B

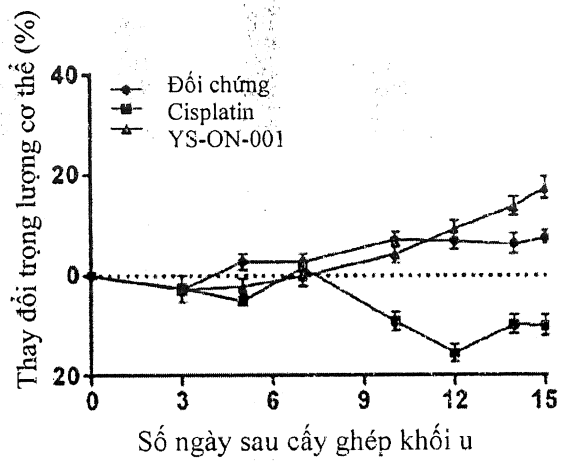
13/16



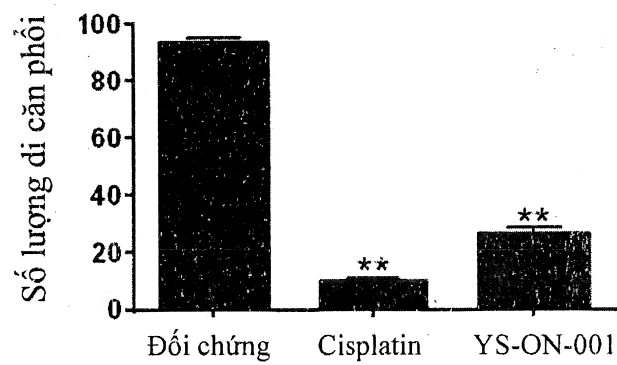
Hình 17



Hình 18A

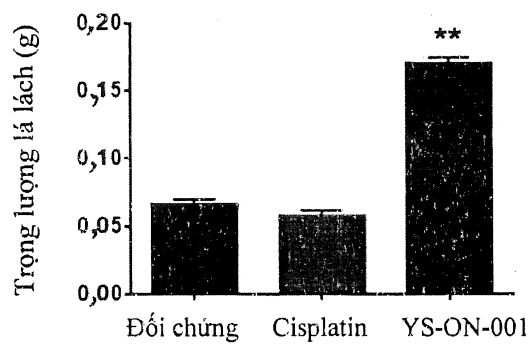


Hình 18B

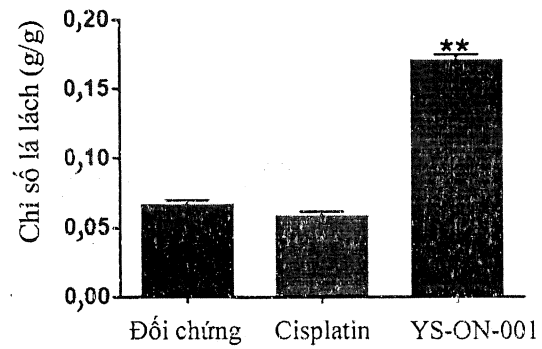


Hình 19

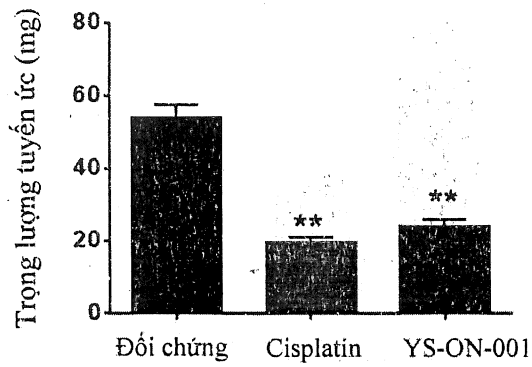
14/16



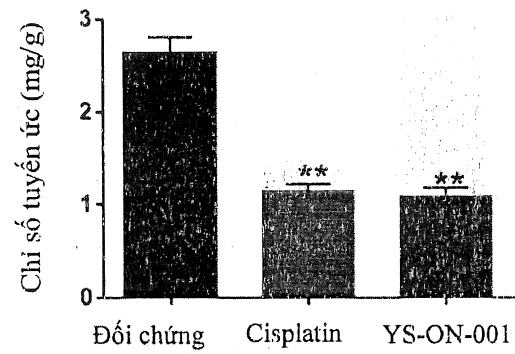
Hình 20A



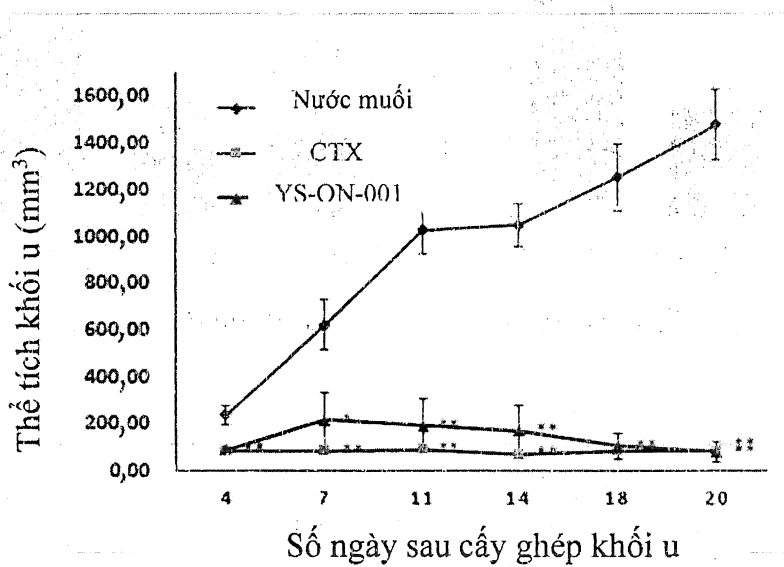
Hình 20B



Hình 20C

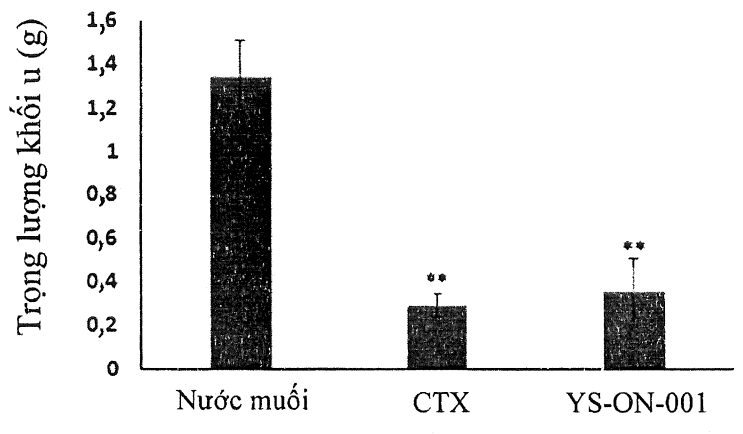


Hình 20D

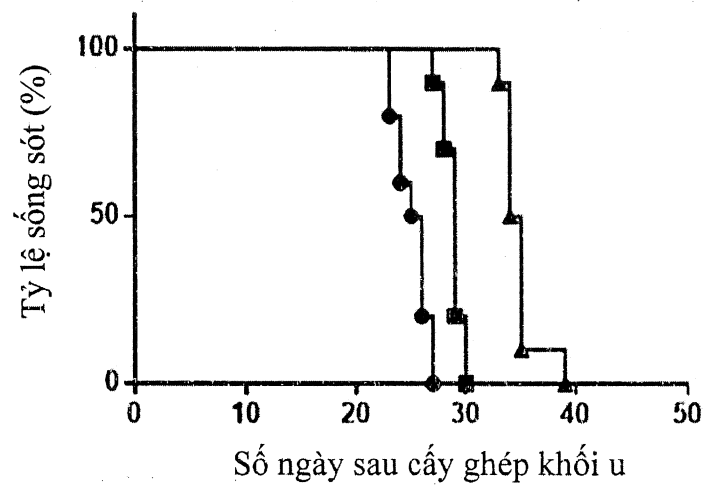


Hình 21

15/16

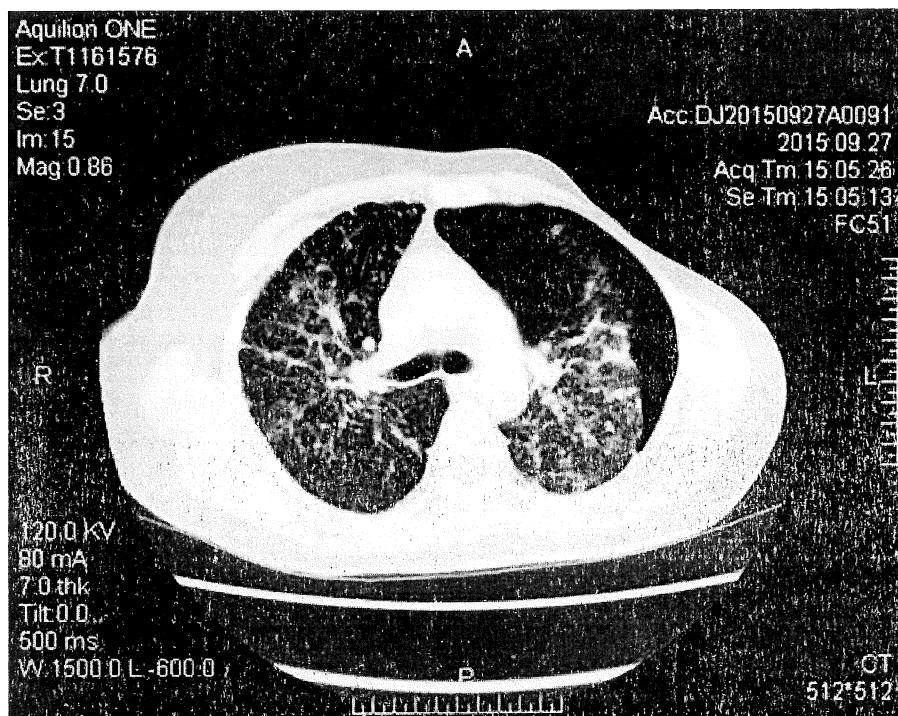


Hình 22

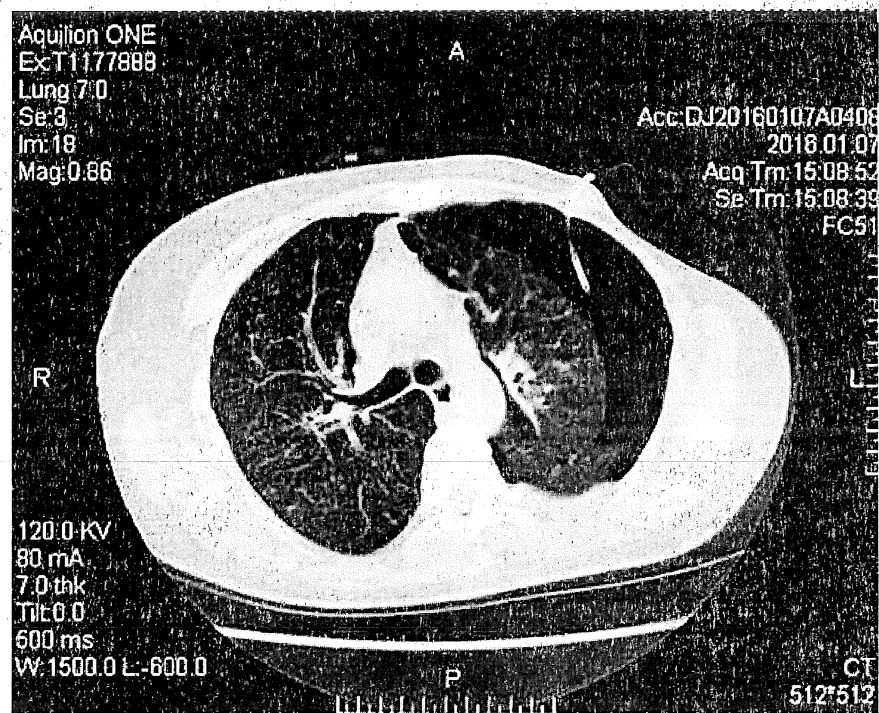


Hình 23

16/16



Hinh 24A



Hinh 24B