



(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) 
1-0020891

(51)⁷ **A61K 31/195, A61P 35/00, A61K 38/00** (13) **B**

(21) 1-2014-02693

(22) 16.01.2013

(86) PCT/US2013/021714 16.01.2013

(87) WO2013/109610 25.07.2013

(30) 61/587,420 17.01.2012 US

13/371,076 10.02.2012 US

61/702,994 19.09.2012 US

(45) 27.05.2019 374

(43) 25.03.2015 324

(73) TYME, INC. (US)

2711 Centerville Road, Suite 400, Wilmington, Delaware 19808, United States of America

(72) HOFFMAN, Steven (US)

(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) **DƯỢC PHẨM KẾT HỢP ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ**

(57) Sáng chế đề xuất dược phẩm và kit chứa chất ức chế tyrosin hydroxylaza; melanin, chất hoạt hóa melanin, hoặc kết hợp các chất này; chất hoạt hóa p450 3A4; và chất ức chế leuxin aminopeptidaza. Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị ung thư cho đối tượng, bao gồm việc sử dụng lượng có hiệu quả điều trị chất ức chế tyrosin hydroxylaza; chất hoạt hóa melanin, chất hoạt hóa p450 3A4, và chất ức chế leuxin aminopeptidaza cho đối tượng cần điều trị. Sáng chế còn mô tả phương pháp làm giảm tăng sinh tế bào trong cơ thể đối tượng gồm việc sử dụng lượng có hiệu quả điều trị chất ức chế tyrosin hydroxylaza, chất hoạt hóa melanin, chất hoạt hóa p450 3A4, và chất ức chế leuxin aminopeptidaza cho đối tượng cần điều trị.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Nói chung, sáng chế đề cập đến dược phẩm, kit và mô tả phương pháp làm giảm sự tăng sinh tế bào, ví dụ, để điều trị bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Theo cơ sở dữ liệu của Chương trình Giám sát Dịch tễ và Kết quả điều trị (SEER) của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ năm 2008, năm gần nhất với năm dữ liệu được công bố, 11.958.000 người Mỹ đã bị bệnh ung thư tấn công. Ung thư là nguyên nhân phổ biến thứ hai gây chết người, chỉ sau các bệnh về tim, và gây nên một phần tư trong tổng số người chết tại Mỹ. Ước tính khoảng 1.600 người Mỹ chết mỗi ngày vì ung thư. Ngoài các chi phí về y tế, tổn thất về tinh thần và tâm lý do ung thư, ung thư còn gây tổn thất tài chính rất lớn cho cá nhân và xã hội. Viện Y tế Quốc gia ước tính rằng tổng chi phí cho ung thư năm 2010 là 263,8 tỷ USD. Ngoài ra, tử vong sớm do ung thư còn gây thêm thiệt hại về năng suất làm việc, ước tính là 140,1 tỷ USD.

Ngày nay, điều trị ung thư bao gồm phẫu thuật, liệu pháp hormon, xạ trị, hóa trị liệu, miễn dịch trị liệu, trị liệu hướng đích, và điều trị kết hợp các phương pháp này. Phẫu thuật loại bỏ khối u đã có những tiến bộ đáng kể, tuy nhiên, khả năng tái nhiễm bệnh vẫn còn cao. Liệu pháp hormon sử dụng các loại thuốc như thuốc ức chế aromataza và chất tương tự hormon giải phóng hormon tạo hoàng thể và các thuốc ức chế đã có hiệu quả trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt và ung thư vú. Xạ trị và các kỹ thuật liên quan tới liệu pháp xạ trị bằng chùm tia proton bảo giác, xạ phẫu định vị ba chiều, liệu pháp xạ trị định vị ba chiều, chất cải biến hóa học, và chất nhạy phóng xạ có hiệu quả trong việc tiêu diệt các tế bào ung thư, nhưng cũng đồng thời có thể tiêu diệt và làm biến đổi mô bình thường xung quanh. Các loại thuốc hóa trị liệu như aminopterin, cisplatin, metotrexat, doxorubicin, daunorubicin và các loại thuốc khác, dùng riêng hoặc kết hợp, có hiệu quả trong việc tiêu diệt các tế bào ung thư, thường bằng cách thay đổi quá trình sao chép ADN. Liệu pháp chất cảm ứng điều hòa sinh học (BRM), sinh học trị liệu, liệu pháp sinh học, hoặc miễn dịch trị liệu làm thay đổi sự phát triển của tế bào ung thư hoặc tác động

đến đáp ứng miễn dịch tự nhiên, và liên quan đến việc sử dụng các tác nhân sinh học cho bệnh nhân như interferon, interleukin, và các cytokin và kháng thể khác như rituximab và trastuzumab và kể cả các vắc-xin ung thư như Sipuleucel-T.

Gần đây, các phương pháp trị liệu hướng đích mới đã được phát triển trong cuộc chiến chống lại căn bệnh ung thư. Các phương pháp trị liệu hướng đích khác với hóa trị liệu ở chỗ hóa trị liệu tiêu diệt cả tế bào ung thư và tế bào bình thường, với tác động lớn hơn lên tế bào ung thư. Còn các phương pháp trị liệu hướng đích tác động lên các quá trình điều khiển sự tăng trưởng, phân chia và lan rộng của tế bào ung thư và các tín hiệu khiến cho tế bào ung thư bị tiêu diệt một cách tự nhiên. Một dạng phương pháp trị liệu hướng đích bao gồm các chất ức chế tín hiệu tăng trưởng như trastuzumab, gefitinib, imatinib, centuximab, dasatinib và nilotinib. Một phương pháp trị liệu hướng đích khác bao gồm các chất ức chế sự hình thành các mạch máu mới như bevacizumab ngăn chặn không cho tăng hệ mạch máu và nguồn cung cấp máu xung quanh khối u. Dạng phương pháp trị liệu hướng đích cuối cùng bao gồm các loại thuốc gây chết tế bào theo chương trình có thể tiêu diệt trực tiếp tế bào ung thư.

Mặc dù tất cả các phương pháp điều trị này đều có hiệu quả đến một mức độ nào đó, nhưng chúng đều có các nhược điểm và hạn chế. Ngoài việc điều trị rất đắt đỏ, các phương pháp trị liệu còn tỏ ra quá mơ hồ hoặc các khối u đã có khả năng thích nghi với các trị liệu và trở nên đề kháng với các trị liệu này.

Do đó, có nhu cầu đối với các phương pháp điều trị ung thư khác. Đặc biệt là phương pháp điều trị đối với các bệnh ung thư đã đề kháng với các dạng điều trị khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa:

chất ức chế tyrosin hydroxylaza là α -metyl-DL-tyrosin;

chất hoạt hóa melanin là melanotan II;

chất hoạt hóa p450 3A4 là 5,5-diphenylhydantoin; và

chất ức chế leuxin aminopeptidaza là rapamycin.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa chất ức chế tyrosin hydroxylaza là α -metyl-DL-tyrosin kết hợp với:

chất hoạt hóa melanin là melanotan II;

chất hoạt hóa p450 3A4 là 5,5-diphenylhydantoin; và

chất ức chế leuxin aminopeptidaza là rapamycin.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa chất hoạt hóa melanin là melanotan II kết hợp với:

chất ức chế tyrosin hydroxylaza là α -metyl-DL-tyrosin;

chất hoạt hóa p450 3A4 là 5,5-diphenylhydantoin; và

chất ức chế leuxin aminopeptidaza là rapamycin.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa chất hoạt hóa p450 3A4 là 5,5-diphenylhydantoin kết hợp với:

chất ức chế tyrosin hydroxylaza là α -metyl-DL-tyrosin;

chất hoạt hóa melanin là melanotan II; và

chất ức chế leuxin aminopeptidaza là rapamycin.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa chất ức chế leuxin aminopeptidaza là rapamycin kết hợp với:

chất ức chế tyrosin hydroxylaza là α -metyl-DL-tyrosin;

chất hoạt hóa melanin là melanotan II; và

chất hoạt hóa p450 3A4 là 5,5-diphenylhydantoin.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất kit chứa các thành phần này cùng với bao gói thích hợp. Theo một số phương án, các khía cạnh trên đây bao gồm ít nhất một chất ức chế hormon sinh trưởng như được mô tả một cách cụ thể dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi được định nghĩa khác, các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật sử dụng liên quan đến đơn xin cấp bằng sáng chế sẽ được hiểu theo nghĩa thông dụng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, trừ khi được yêu cầu khác đi theo ngữ cảnh, các thuật ngữ số ít sẽ bao gồm cả số nhiều và các thuật ngữ số

nhiều sẽ bao gồm cả số ít.

Như đã được sử dụng ở phần trên và trong suốt bản mô tả sáng chế, các thuật ngữ và chữ viết tắt sau đây, trừ khi được quy định khác đi, sẽ được hiểu theo các nghĩa sau đây.

Trong bản mô tả sáng chế, dạng số ít bao hàm cả số nhiều, và việc đề cập đến một giá trị số cụ thể sẽ bao gồm ít nhất giá trị cụ thể đó, trừ khi ngữ cảnh chỉ ra rõ ràng khác đi. Do đó, ví dụ, sự đề cập đến cụm từ “hợp chất” nghĩa là đề cập đến một hoặc nhiều hợp chất đó và các hợp chất tương tự của chúng như được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, và tương tự như vậy. Thuật ngữ “nhiều”, như được sử dụng trong tài liệu này, có nghĩa là nhiều hơn một. Khi phạm vi các giá trị được thể hiện, thì phương án khác sẽ được tạo từ một giá trị cụ thể này và/hoặc đến giá trị cụ thể kia. Tương tự, khi các giá trị được thể hiện bằng các con số xấp xỉ, bằng cách sử dụng tiền ngữ “khoảng”, cần phải hiểu rằng giá trị cụ thể sẽ tạo nên phương án khác. Tất cả các phạm vi là bao gồm toàn bộ và có thể kết hợp được.

Trong tài liệu này, các thuật ngữ “thành phần”, “chế phẩm”, “thành phần hợp chất”, “hợp chất”, “thuốc”, “chất hoạt tính dược lý”, “chất hoạt tính”, “trị liệu” “liệu pháp”, “điều trị”, hoặc “dược phẩm” được sử dụng có thể hoán đổi cho nhau, chỉ một hợp chất hoặc các hợp chất hoặc thành phần liên quan mà khi được sử dụng cho đối tượng (con người hoặc động vật), chúng sẽ tạo ra các tác động dược lý và/hoặc sinh lý mong muốn qua tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân.

Trong tài liệu này, các thuật ngữ “điều trị” hoặc “liệu pháp” (cũng như các dạng khác của chúng) bao gồm điều trị phòng ngừa (ví dụ, phòng bệnh), điều trị chữa bệnh hoặc điều trị giảm nhẹ. Trong tài liệu này, thuật ngữ “điều trị” bao gồm làm giảm bớt hoặc làm giảm ít nhất một tác động hoặc triệu chứng tiêu cực của tình trạng, bệnh lý hoặc rối loạn chức năng trong cơ thể. Tình trạng, bệnh lý hoặc rối loạn này có thể là ung thư.

Như đã được sử dụng ở phần trên và trong toàn bộ bản mô tả sáng chế, thuật ngữ “lượng có hiệu quả điều trị” chỉ lượng có hiệu quả, theo các liều dùng, và trong các khoảng thời gian cần thiết, để đạt được kết quả mong muốn đối với việc điều trị rối loạn, tình trạng hay tác dụng phụ liên quan. Cần phải hiểu rằng lượng có hiệu quả điều trị của các thành phần theo sáng chế sẽ khác nhau tùy vào bệnh nhân, không chỉ trong hợp chất,

thành phần hoặc chế phẩm cụ thể được chọn, con đường sử dụng, khả năng mang lại kết quả mong muốn của các thành phần cho từng bệnh nhân, mà còn tùy theo các nhân tố như tình trạng bệnh hoặc mức độ nghiêm trọng của tình trạng phải điều trị để giảm nhẹ, mức hormon, độ tuổi, giới tính, cân nặng của cơ thể, tính nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý được điều trị, thuốc điều trị đồng thời hoặc chế độ ăn uống cụ thể của bệnh nhân cụ thể, và các nhân tố khác mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận biết được, với liều lượng phù hợp theo yêu cầu của bác sĩ điều trị. Chế độ liều dùng có thể được điều chỉnh để cải thiện đáp ứng điều trị. Lượng có hiệu quả điều trị cũng là lượng trong đó hiệu quả lợi ích trị liệu của các thành phần vượt trội so với tác động độc hại hay bất lợi.

“Chấp nhận dược dụng” chỉ các loại hợp chất, vật liệu, chế phẩm, và/hoặc dạng liều, trong phạm vi đánh giá y khoa đáng tin cậy, phù hợp tiếp xúc với các mô người và động vật mà không có các phản ứng độc hại, kích thích, dị ứng quá mức, hoặc các biến chứng phức tạp khác theo một tỷ lệ hiệu quả/rủi ro hợp lý.

Trong phạm vi sáng chế, các hợp chất được công bố có thể được điều chế dưới dạng các muối dược dụng. “Các muối dược dụng” chỉ các chất dẫn xuất của các hợp chất được công bố, trong đó hợp chất mẹ được điều chỉnh bằng cách tạo các muối bazơ hay axit của chúng. Các ví dụ về các muối dược dụng bao gồm các muối axit vô cơ hoặc hữu cơ có gốc bazơ như amin, muối kiềm hoặc muối hữu cơ có gốc axit như axit carboxylic, và tương tự. Các muối dược dụng bao gồm các muối không độc thông dụng hoặc muối amoni bậc bốn của hợp chất mẹ được tạo, ví dụ, từ các axit hữu cơ hoặc vô cơ không độc hại. Ví dụ, các muối không độc hại thông thường bao gồm các muối dẫn xuất từ các axit vô cơ như clohydric, bromhydric, sulfuric, sulfamic, phosphoric, nitric và tương tự; và các muối được điều chế từ các axit hữu cơ như axetic, propionic, suxinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartric, xitric, ascorbic, pamoic, maleic, hydroxymaleic, phenylaxetic, glutamic, benzoic, salixylic, sulfanilic, 2-axetoxybenzoic, fumaric, toluensulfonic, metansulfonic, etan disulfonic, oxalic, isethionic, và các axit tương tự. Các muối dược dụng được điều chế bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách hòa tan các bazơ amin tự do với lượng dư axit trong dung dịch rượu, hoặc trung hòa axit carboxylic tự do với bazơ kim loại kiềm như là hydroxit, hoặc với amin.

Các hợp chất được mô tả trong tài liệu này có thể được điều chế theo các dạng khác nhau. Ví dụ, nhiều hợp chất chứa amin có thể được sử dụng hoặc điều chế như

muối cộng axit. Các muối như vậy thường làm tăng các tính chất phân tách và xử lý của hợp chất. Ví dụ, tùy thuộc vào các chất phản ứng, điều kiện phản ứng và tương tự, các hợp chất được mô tả trong tài liệu này có thể được sử dụng hoặc điều chế, ví dụ, như là các muối hydroclorit hoặc tosyl hóa của chúng. Các dạng tinh thể đồng hình, tất cả các dạng không đối xứng và có tính triệt quang, N-oxit, hydrat, sonvat và hydrat muối axit, cũng đều thuộc phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất axit hoặc bazơ theo sáng chế có thể tồn tại như là các ion lưỡng tính. Tất cả các dạng hợp chất, bao gồm axit tự do, bazơ tự do và ion lưỡng tính, đều thuộc phạm vi của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đều biết rằng các hợp chất chứa cả hai nhóm amin và nhóm carboxy thường tồn tại cân bằng trong các dạng ion lưỡng tính của chúng. Do đó, bất kỳ hợp chất nào trong các hợp chất mô tả trong tài liệu này có chứa, ví dụ, cả hai nhóm amin và nhóm carboxy, cũng đều chỉ các ion lưỡng tính tương ứng của chúng.

Thuật ngữ “chất đồng phân lập thể” chỉ các hợp chất có cấu tạo thành phần hóa học đồng nhất, nhưng khác nhau trong cách sắp xếp các nguyên tử hoặc các nhóm trong không gian.

Thuật ngữ “sử dụng” nghĩa là sử dụng trực tiếp một hợp chất hoặc dược phẩm của sáng chế, hoặc sử dụng một tiền chất, dẫn xuất hoặc chất tương tự mà chúng sẽ tạo lượng tương đương hợp chất hoặc chất hoạt động trong cơ thể.

Các thuật ngữ “đối tượng”, “cá thể” và “bệnh nhân” được sử dụng hoán đổi cho nhau trong tài liệu này, chỉ động vật, ví dụ, con người, được điều trị, bao gồm điều trị phòng ngừa, bằng các dược phẩm theo sáng chế. Thuật ngữ “đối tượng” sử dụng trong tài liệu này chỉ con người và động vật không phải con người. Thuật ngữ “động vật không phải con người” và “động vật có vú không phải con người” được sử dụng hoán đổi cho nhau trong tài liệu này và bao gồm tất cả động vật có xương sống, ví dụ, động vật có vú, như động vật linh trưởng không phải là con người, (đặc biệt các động vật linh trưởng bậc cao hơn), cừu, chó, động vật gặm nhấm (ví dụ chuột nhắt hoặc chuột), chuột lang, dê, lợn, mèo, thỏ, bò, ngựa và động vật không có vú như loài bò sát, loài lưỡng cư, gà, và gà tây.

Thuật ngữ “chất ức chế” được sử dụng trong tài liệu này bao gồm các hợp chất ức chế biểu hiện hoặc hoạt tính của protein, polypeptit hoặc enzym và không nhất thiết

phải có nghĩa là ức chế hoàn toàn biểu hiện và/hoặc hoạt tính. Hơn nữa, việc ức chế bao gồm ức chế biểu hiện và/hoặc hoạt tính của protein, polypeptit hoặc enzym đến một mức độ, và trong khoảng thời gian, đủ để tạo ra hiệu quả mong muốn.

Thuật ngữ “chất hoạt hóa” sử dụng trong tài liệu này bao gồm các hợp chất làm tăng biểu hiện hoặc hoạt tính của protein, polypeptit hoặc enzym và không nhất thiết phải có nghĩa là hoàn toàn làm tăng biểu hiện và/hoặc hoạt tính. Hơn nữa, việc làm tăng bao gồm làm tăng biểu hiện và/hoặc hoạt tính của protein, polypeptit hoặc enzym đến một mức độ, và trong khoảng thời gian, đủ để tạo ra hiệu quả mong muốn.

Sáng chế đề xuất dược phẩm kết hợp như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ làm thay đổi sự phòng vệ của tế bào ung thư đối với sự mất cân bằng oxy hóa và làm tăng sự có mặt của gốc tự do đối với tế bào ung thư. Một phân nhóm tiêu biểu của dược phẩm kết hợp này liên quan đến việc sử dụng dược phẩm chứa chất ức chế tyrosin hydroxylaza; melanin hoặc chất hoạt hóa melanin, chất hoạt hóa p450 3A4; và chất ức chế leuxin aminopeptidaza, như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ, và tùy ý là, chất ức chế hormon sinh trưởng. Một phân nhóm khác liên quan đến việc sử dụng dược phẩm chứa melanin hoặc chất ức chế tyrosin hydroxylaza. Các thành phần cụ thể của dược phẩm được mô tả dưới đây.

Trong khi không bị ràng buộc bởi bất kỳ cơ chế hoạt động cụ thể nào, chất ức chế tyrosin hydroxylaza, theo sáng chế, hoạt động bằng cách tích tụ trong các tế bào ung thư và ngăn tế bào ung thư tạo thành lớp vỏ là chất béo hoặc hyaluronan. Người ta tin rằng bằng việc ngăn cản tế bào ung thư tạo lớp vỏ là chất béo hoặc hyaluron, các tế bào ung thư sẽ dễ bị mất cân bằng oxy hóa hơn. Các chất ức chế tyrosin hydroxylaza tiêu biểu bao gồm chất dẫn xuất tyrosin, chất này thường được hấp thụ nhanh bởi hầu hết các khối u và các mô bị viêm. Các chất dẫn xuất tyrosin tiêu biểu bao gồm một hoặc nhiều methyl (2R)-2-amino-3-(2-clo-4-hydroxyphenyl) propanoat, D-tyrosin etyl este hydroclorit, methyl (2R)-2-amino-3-(2,6-diclo-3,4-dimetoxypheyl) propanoat H-D-Tyr(TBU)-allyl este HCl, methyl (2R)-2-amino-3-(3-clo-4,5-dimetoxypheyl) propanoat, methyl (2R)-2-amino-3-(2-clo-3-hydroxy-4-metoxypheyl) propanoat, methyl (2R)-2-amino-3-(4-[(2-clo-6-flophenyl) metoxy] pheyl) propanoat, methyl (2R)-2-amino-3-(2-clo-3,4-dimetoxypheyl) propanoat, methyl (2R)-2-amino-3-(3-clo-5-flo-4-hydroxyphenyl) propanoat, dietyl 2-(axetyl amino)-2-(4-[(2-clo-6-flobenzyl) oxy] benzyl malonat, methyl (2R)-2-amino-3-(3-clo-4-metoxypheyl) propanoat, methyl (2R)-

2-amino-3-(3-clo-4-hydroxy-5-metoxypheyl) propanoat, metyl (2R)-2-amino-3-(2,6-diclo-3-hydroxy-4-metoxypheyl) propanoat, metyl (2R)-2-amino-3-(3-clo-4-hydroxypheyl) propanoat, H-DL-tyr-OME HCl, H-3,5-diiot-tyr-OME HCl, H-D-3,5-diiot-tyr-OME HCl, H-D-tyr-OME HCl, D-tyrosin metyl este hydroclorit, D-tyrosin-ome HCl, metyl D-tyrosinat hydroclorit, H-D-tyr-OMe·HCl, D-tyrosin metyl este HCl, H-D-Tyr-OMe-HCl, axit propionic (2R)-2-amino-3-(4-hydroxypheyl), (2R)-2-amino-3-(4-hydroxypheyl) metyl este hydroclorit, metyl (2R)-2-amino-3-(4-hydroxypheyl) propanoat hydroclorit, metyl (2R)-2-azanyl-3-(4-hydroxypheyl) propanoat hydroclorit, 3-clo-L-tyrosin, 3-nitro-L-tyrosin, 3-nitro-L-tyrosin etyl este hydroclorit, DL-*m*-tyrosin, DL-*o*-tyrosin, Boc-Tyr (3,5-I₂)-OSu, Fmoc-tyr(3-NO₂)-OH, và α -metyl-DL-tyrosin (còn được gọi là DL-2-Metyl-3-(4-Hydroxypheyl) alanin).

Theo sáng chế, chất ức chế tyrosin là α -metyl-DL-tyrosin.

Sáng chế liên quan đến việc sử dụng của chất hoạt hóa melanin là melanotan. Theo sáng chế, có thể sử dụng cả melanin và một hoặc nhiều chất hoạt hóa melanin (dưới dạng bào chế riêng hoặc cùng trong một dạng bào chế). Chất hoạt hóa melanin theo sáng chế là các hợp chất hóa học làm tăng sự tạo thành và/hoặc hoạt tính của melanin. Người ta tin rằng mức melanin tăng cao làm giảm chứng viêm sung (thông qua, ví dụ, việc chặn TNF) và loại trừ hệ bạch huyết bị cô lập. Melanin là chất xúc tác quang hóa, và do đó có thể làm tăng các phản ứng hóa học tạo ra các gốc tự do mà có thể trở nên dễ dàng tiếp cận với các tế bào ung thư. Các chất hoạt hóa melanin tiêu biểu là metoxsalen và melanotan II.

Theo một số ví dụ, chất ức chế tyrosin hydroxylaza được trộn với melanin trong cùng một dạng bào chế. Người ta tin rằng sự liên kết giữa melanin và chất ức chế tyrosin hydroxylaza tạo điều kiện thuận lợi cho việc hấp thụ melanin vào trong tế bào ung thư bởi các chất ức chế tyrosin hydroxylaza dễ dàng được các tế bào ung thư hấp thụ hơn. Theo các phương án nhất định, melanin được hòa tan trong chất hòa tan và sau đó được trộn với chất ức chế tyrosin hydroxylaza bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chất hòa tan có thể bị loại bỏ bằng các kỹ thuật chuẩn, như làm bay hơi, làm khô, v.v. Chất hòa tan có thể là chất hòa tan không độc hại, như hydro peroxit hoặc các chất hòa tan thông dụng khác trong lĩnh vực kỹ thuật này. Melanin và/hoặc dược phẩm có thể còn được xử lý để tối ưu hóa hiệu quả của dược phẩm đối với tế bào ung thư. Theo phương án khác, dược phẩm có thể bao gồm các hoạt chất bổ sung và/hoặc các tá dược.

Các dược phẩm theo sáng chế còn bao gồm chất hoạt hóa p450 3A4 là 5,5-diphenylhydantoin. “Xytocrom p450 3A4” (có thể được gọi tắt là “p450 3A4”) là một thành viên trong siêu họ enzym xytocrom p450, và là oxidaza chức năng hỗn hợp liên quan đến sự chuyển hóa các dị chất trong cơ thể. Nó có phạm vi các cơ chất rộng nhất trong toàn bộ các xytocrom. Chức năng của chất hoạt hóa p450 3A4 trong các dược phẩm của sáng chế là để làm tăng biểu hiện và/hoặc hoạt tính của p450 3A4. Người ta tin rằng biểu hiện và/hoặc hoạt tính p450 3A4 tăng cao sẽ làm giảm mức cortison và estrogen trong cơ thể bệnh nhân. Ngoài ra, biểu hiện và/hoặc hoạt tính p450 3A4 tăng cao cũng làm giảm nhẹ độ pH máu, mà được cho rằng sẽ giúp duy trì hoặc tăng cường hoạt tính melanin. Các chất hoạt hóa p450 3A4 tiêu biểu là 5,5-diphenylhydantoin (được bán với tên thương mại là, ví dụ, Dilantin), axit valproic, và carbamazepin, mà được cho rằng là gây ra biểu hiện của enzym p450 3A4.

Các dược phẩm dùng ngay còn bao gồm thêm các chất ức chế leuxin aminopeptidaza (còn được gọi là chất ức chế leuxyl aminopeptidaza). Các leuxin aminopeptidaza là các enzym ưu tiên xúc tác quá trình thủy phân của gốc leuxin tại đầu N của peptit và/hoặc protein. Người ta tin rằng ức chế biểu hiện và/hoặc hoạt tính của leuxin aminopeptidaza sẽ giúp tái hấp thụ khối u bằng cách tăng vận chuyển cholesterol tới gan. Nhìn chung, người ta tin rằng các chất ức chế aminopeptidaza, bao gồm các chất ức chế aminopeptidaza, làm suy yếu các tế bào khối u nhạy cảm có các axit amin đặc hiệu bằng cách ngăn chặn sự tái sinh protein, từ đó tạo ra hiệu quả ức chế sự tăng sinh tế bào. Các chất ức chế leuxin aminopeptidaza tiêu biểu là *N*-[(2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyryl]-L-leuxin, và rapamycin.

Các dược phẩm dùng ngay còn có thể bao gồm chất ức chế hormon sinh trưởng. Hormon sinh trưởng (ví dụ như, hormon sinh trưởng tự) gây ra sự sao chép tế bào. Người ta tin rằng việc ức chế biểu hiện và/hoặc hoạt tính của hormon sinh trưởng sẽ ngăn các tế bào bình thường sao chép nhanh trong khi cho phép tế bào ung thư tiếp tục sao chép nhanh và kết hợp với dẫn xuất của tyrosin. Các chất ức chế hormon sinh trưởng tiêu biểu là octreotit, somatostatin, và seglitit.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể bao gồm thêm D-leuxin. D-leuxin là chất đồng phân lập thể của L-leuxin xuất hiện tự nhiên, dạng leuxin kết hợp vào các polipeptit và protein. D-leuxin không thể kết hợp vào polipeptit và/hoặc protein. Cùng với chất ức chế leuxin aminopeptidaza như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ,

D-leuxin được tin là tạo ra môi trường sinh lý giống như là thiếu leuxin. Do đó, sự có mặt của D-leuxin cho phép sử dụng liều lượng chất ức chế leuxin aminopeptidaza thấp hơn trong dược phẩm.

Sáng chế cũng đề xuất các kit bao gồm dược phẩm kết hợp như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ tạo nên sự thay đổi trong phòng vệ của các tế bào ung thư đối với sự mất cân bằng oxy hóa. Một phương án phù hợp là kit bao gồm dược phẩm kết hợp như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ làm tăng sự có mặt của các gốc tự do đối với tế bào ung thư. Các kit tiêu biểu bao gồm chất ức chế tyrosin hydroxylaza; melanin và/hoặc chất hoạt hóa melanin, chất hoạt hóa p450 3A4; chất ức chế leuxin aminopeptidaza, như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ, và tùy ý là, chất ức chế hormon sinh trưởng, loại được mô tả ở phần trên, cùng với bao gói tương tự. Kit bao gồm một hoặc nhiều hộp chứa riêng biệt, tấm ngăn hoặc ngăn và, tùy chọn, tài liệu thông tin như tài liệu hướng dẫn cách sử dụng. Ví dụ, mỗi chất ức chế hoặc chất hoạt hóa (hoặc các dạng kết hợp khác nhau của chúng) có thể được đựng trong chai, lọ, hoặc ống tiêm, và tài liệu thông tin có thể được đựng trong bao nhựa hoặc gói, hoặc có thể cung cấp thông tin trên nhãn. Theo một số phương án, kit bao gồm nhiều hộp chứa riêng biệt (ví dụ, gói), mỗi hộp chứa một hoặc nhiều đơn vị bào chế của hợp chất nêu trên. Ví dụ, kit có thể bao gồm nhiều ống tiêm, ống thuốc tiêm, gói giấy kim loại, hoặc các vỉ thuốc, mỗi thứ chứa một đơn vị liều lượng của hợp chất nêu trong tài liệu này hoặc bất kỳ dạng kết hợp nào của chúng. Các hộp chứa của kit có thể kín khí, không thấm nước (ví dụ, để không thay đổi trong độ ẩm hoặc bay hơi), và/hoặc kín sáng. Kit có thể tùy ý bao gồm thiết bị phù hợp cho việc sử dụng dược phẩm, ví dụ, ống tiêm, dụng cụ xông, ống hút, cái kẹp, thìa để đo lường, ống nhỏ giọt (ví dụ, ống nhỏ mắt), gạc (ví dụ, gạc bông hoặc gạc gỗ), hoặc thiết bị bất kỳ để truyền dược phẩm tới bệnh nhân.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị ung thư cho đối tượng, cụ thể là các phương pháp làm giảm sự tăng sinh tế bào quá mức. Các phương pháp này có thể bao gồm việc sử dụng lượng có hiệu quả điều trị của dược phẩm kết hợp tạo nên sự thay đổi trong phòng vệ của các tế bào ung thư đối với sự mất cân bằng oxy hóa. Các phương pháp điều trị ung thư tiêu biểu bao gồm việc sử dụng lượng có hiệu quả điều trị dược phẩm kết hợp làm tăng sự có mặt của gốc tự do đối với tế bào ung thư. Các phương án phù hợp bao gồm việc sử dụng lượng có hiệu quả điều trị chất ức chế tyrosin hydroxylaza; melanin và/hoặc chất hoạt hóa melanin, chất hoạt hóa p450 3A4;

chất ức chế leuxin aminopeptidaza, như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ và tùy ý là chất ức chế hormon sinh trưởng. Các phương pháp phù hợp khác bao gồm việc sử dụng lượng có hiệu quả điều trị của melanin và chất ức chế tyrosin hydroxylaza.

Các phương pháp phù hợp bao gồm việc sử dụng đồng bộ hoặc ít nhất đồng thời sử dụng ít nhất 2 trong số các chất ức chế tyrosin hydroxylaza; melanin hoặc chất hoạt hóa melanin, chất hoạt hóa p450 3A4 và chất ức chế leuxin aminopeptidaza, ít nhất 3 trong số các chất này, hoặc mỗi chất trong số này (trong mỗi trường hợp, tùy ý, với một chất ức chế hormon sinh trưởng). Người ta tin rằng nên có nồng độ hiệu quả của các nhóm này trong máu đối tượng trong cùng một thời điểm, và bất kỳ chế độ liều lượng nào đạt được điều này đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Số lượng mong muốn các chất ức chế và chất hoạt hóa có thể được cung cấp trong cùng một dạng bào chế hoặc trong số lượng dạng bào chế mong muốn bất kỳ, bao gồm trong các dạng bào chế riêng. Các dạng bào chế tiêu biểu bao gồm viên, viên nang, thuốc viên hình thoi, dung dịch vô trùng hoặc dung dịch hữu cơ, bột hoàn nguyên, cốm ngọt, dung dịch, chất keo hoặc các dạng khác như huyền phù, nhũ tương, hạt, vi nang hạt, hạt nhỏ, hạt vi mô, hạt nano, và các kết hợp của chúng. Lượng dược phẩm được sử dụng sẽ, dĩ nhiên, tùy thuộc vào đối tượng đang được điều trị, cân nặng của đối tượng, mức độ trầm trọng của tình trạng được điều trị, cách sử dụng, và đánh giá của bác sỹ kê đơn.

Việc sử dụng các chất hóa melanin như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ, tùy ý với melanin có thể thực hiện qua nhiều đường khác nhau, bao gồm qua đường miệng, đường mũi, dưới da, trong tĩnh mạch, trong bắp, thấm qua da, âm đạo, trực tràng hoặc tổ hợp bất kỳ trong số các đường này. Sử dụng qua đường thấm qua da có thể có hiệu quả bằng cách sử dụng, ví dụ, axit oleic, 1-metyl-2-pyrrolidon, hoặc ete đơn chức dodexylnonaoxyetylen glycol.

Các chất hoạt hóa melanin như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ, tùy ý cùng với melanin có thể được sử dụng trong chu trình từ 5 đến 7 ngày sử dụng các chất hoạt hóa melanin. Các chất hoạt hóa melanin tùy ý cùng với melanin có thể được sử dụng trong khoảng thời gian ít nhất là 6 chu trình nêu trên. Nên sử dụng các thành phần này khoảng 2 giờ giữa các bữa ăn để hấp thụ tốt hơn.

Đối tượng sử dụng các dược phẩm dùng ngay này có thể là động vật có vú, ưu tiên là con người.

Theo một phương pháp tiêu biểu được mô tả trong bản mô tả này, 60 mg dẫn xuất tyrosin được sử dụng bằng đường uống và 0,25 mL huyền phù dẫn xuất tyrosin nồng độ 2 mg/mL được sử dụng dưới da; 10 mg metoxsalen được sử dụng bằng đường uống và 0,25 mL huyền phù metoxsalen nồng độ 1 mg/mL được sử dụng dưới da; 30 mg 5,5-diphenylhydantoin được sử dụng bằng đường uống; và 20 mg *N*-[(2*S*,3*R*)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyryl]-L-leuxin được sử dụng bằng đường uống.

Như được mô tả trong bản mô tả này, dược phẩm kết hợp bao gồm: (i) dạng liều chứa melanin (50 mcg) và α -metyl-DL-tyrosin (75 mg); (ii) dạng liều chứa 5,5-diphenylhydantoin (15 mg) và α -metyl-DL-tyrosin (75 mg); (iii) dạng liều chứa 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyryl-L-leuxin (50 mcg) và α -metyl-DL-tyrosin (75 mg); (iv) dạng liều chứa 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyryl-L-leuxin (5 mcg), melanotan II (10 mcg), và 5,5-diphenylhydantoin (2 mg); và (v) dạng liều chứa α -metyl-DL-tyrosin (5 mg) trong nước kim vi khuẩn NaCl. Theo các phương án nhất định, dược phẩm kết hợp bao gồm: (i) dạng liều chứa melanin (50 mcg) và α -metyl-DL-tyrosin (75 mg); (ii) dạng liều chứa 5,5-diphenylhydantoin (15 mg) và α -metyl-DL-tyrosin (75 mg); (iii) dạng liều chứa rapamycin (0,2 mg) và α -metyl-DL-tyrosin (75 mg); (iv) dạng liều chứa rapamycin (0,15 mcg), melanotan II (10 mcg), và 5,5-diphenylhydantoin (2 mg); và (v) dạng liều chứa α -metyl-DL-tyrosin (5 mg) trong nước kim vi khuẩn NaCl. Các liều dùng nhiều hơn gấp đôi liều dùng này, và thậm chí là gấp 4, được cho là vẫn an toàn và hiệu quả.

Theo các phương án nhất định, ung thư là ung thư phổi tế bào không nhỏ. Theo các phương án nhất định, ung thư phổi tế bào không nhỏ là ung thư phổi tế bào không nhỏ giai đoạn IV. Nhưng theo các phương án khác, ung thư là ung thư buồng trứng, ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư tuyến tụy, ung thư dạ dày, ung thư não, ung thư gan, hoặc ung thư tinh hoàn. Ung thư có thể là bệnh bạch cầu hoặc u lympho.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm kết hợp theo sáng chế bao gồm chất ức chế tyrosin hydroxylaza; chất hoạt hóa melanin, chất hoạt hóa p450 3A4 và chất ức chế leuxin aminopeptidaza là axit nucleic, protein, kháng thể hoặc đoạn gắn kháng nguyên của kháng thể.

Sáng chế có thể bao gồm không chỉ bước sử dụng thuốc như đã nêu mà còn có

cả bước đánh giá tiến triển của ung thư đã nêu trong đối tượng đã nêu và/hoặc mức độ tăng sinh tế bào. Bước đánh giá có thể được thực hiện trước hoặc sau bước sử dụng thuốc.

Các phương án phù hợp có thể bao gồm được phẩm chứa chất ức chế tyrosin hydroxylaza, melanin và/hoặc chất hoạt hóa melanin, chất hoạt hóa p450 3A4 và chất ức chế leuxin aminopeptidaza. Dược phẩm còn có thể bao gồm thêm chất ức chế hormon sinh trưởng. Hormon sinh trưởng có thể là hormon sinh trưởng tuyến tụy. Chất ức chế hormon sinh trưởng có thể là octreotit hoặc somatostatin. Chất ức chế tyrosin hydroxylaza có thể là dẫn xuất tyrosin. Dẫn xuất tyrosin là α -metyl-DL-tyrosin. Chất hoạt hóa melanin là melanotan II. Chất hoạt hóa p450 3A4 là 5,5-diphenylhydantoin. Chất ức chế leuxin aminopeptidaza là rapamyxin. Các dược phẩm theo sáng chế có thể bao gồm thêm D-leuxin.

Sáng chế cũng đề xuất các kit bao gồm chất ức chế tyrosin hydroxylaza, melanin, và/hoặc chất hoạt hóa melanin, chất hoạt hóa p450 3A4, chất ức chế leuxin aminopeptidaza, như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ, cùng bao gói kèm theo. Kit còn có thể bao gồm thêm chất ức chế hormon sinh trưởng. Hormon sinh trưởng có thể là hormon sinh trưởng tuyến tụy. Chất ức chế hormon sinh trưởng có thể là octreotit hoặc somatostatin. Chất ức chế tyrosin hydroxylaza có thể là dẫn xuất tyrosin. Dẫn xuất tyrosin là α -metyl-DL-tyrosin. Chất hoạt hóa melanin là melanotan II. Chất hoạt hóa p450 3A4 là 5,5-diphenylhydantoin. Chất ức chế leuxin aminopeptidaza là rapamyxin. Các kit theo sáng chế có thể bao gồm thêm D-leuxin.

Các phương pháp điều trị ung thư được mô tả theo sáng chế bao gồm việc sử dụng lượng có hiệu quả điều trị chất ức chế tyrosin hydroxylaza, melanin và/hoặc một chất hoạt hóa melanin, chất hoạt hóa p450 3A4; và chất ức chế leuxin aminopeptidaza, như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ, cho đối tượng đang cần điều trị. Theo một phương án thích hợp, phương pháp điều trị ung thư cũng có thể bao gồm thêm chất ức chế hormon sinh trưởng. Theo các phương án nhất định, ít nhất 2 trong số các thành phần (như melanin, chất hoạt hóa và/hoặc chất ức chế) được sử dụng đồng thời. Theo các phương án khác, ít nhất 3 trong số các thành phần được sử dụng đồng thời. Mỗi thành phần có thể được sử dụng đồng thời. Theo các phương án thích hợp, các thành phần được sử dụng qua đường miệng, dưới da, trong tĩnh mạch, thẩm qua da, âm đạo, trực tràng hoặc tổ hợp bất kỳ của các đường này. Sử dụng qua đường thẩm qua da có thể được thực hiện với axit

oleic, 1-metyl-2-pyrolidon, hoặc ete đơn chức dodexylnonaoxyetylen glycol. Theo các phương án khác, có thể dùng các thành phần trong một chu trình từ 5 đến 7 ngày và 1 đến 2 ngày không dùng. Các thành phần có thể được sử dụng trong khoảng thời gian ít nhất là 6 chu trình nêu trên. Chất ức chế tyrosin hydroxylaza có thể là dẫn xuất tyrosin. Dẫn xuất tyrosin là α -metyl-DL-tyrosin. Theo một phương án thích hợp, 60 mg dẫn xuất tyrosin được dùng bằng đường uống và 0,25 mL huyền phù của dẫn xuất tyrosin nồng độ 2 mg/mL được dùng dưới da. Chất hoạt hóa melanin là melanotan II. Chất hoạt hóa p450 3A4 là 5,5-diphenylhydantoin. Theo một phương án thích hợp khác, 30 mg 5,5-diphenylhydantoin được dùng bằng đường uống. Chất ức chế leuxin aminopeptidaza là rapamyxin. Hormon sinh trưởng có thể là hormon sinh trưởng tuyến tụy. Chất ức chế hormon sinh trưởng có thể là octreotit. Phương án có thể bao gồm thêm việc sử dụng lượng có hiệu quả điều trị D-leuxin. Đối tượng có thể là động vật có vú và động vật đó có thể là con người. Theo một số phương án, ung thư là ung thư phổi tế bào không nhỏ. Theo các phương án nhất định, ung thư phổi tế bào không nhỏ là ung thư phổi tế bào không nhỏ giai đoạn IV. Theo các phương án khác, ung thư là ung thư buồng trứng, ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư tuyến tụy, ung thư dạ dày, ung thư não, ung thư gan, hoặc ung thư tinh hoàn. Theo các phương án khác, ung thư có thể là bệnh bạch cầu hoặc u lymphô. Theo các phương án thích hợp khác, chất ức chế tyrosin hydroxylaza, chất hoạt hóa melanin, chất hoạt hóa p450 3A4 và chất ức chế leuxin aminopeptidaza là một hoặc nhiều axit nucleic, protein, kháng thể hoặc đoạn gắn kháng nguyên của kháng thể. Phương án phù hợp khác bao gồm thêm đánh giá tiến triển của bệnh ung thư đã nêu trong cơ thể đối tượng đã nêu. Bước đánh giá có thể được thực hiện trước hoặc sau bước sử dụng thuốc đã nêu.

Các phương pháp làm giảm tăng sinh tế bào trong cơ thể đối tượng cũng được đề xuất với việc sử dụng lượng có hiệu quả điều trị chất ức chế tyrosin hydroxylaza, melanin và/hoặc chất hoạt hóa melanin, chất hoạt hóa p450 3A4; và chất ức chế leuxin aminopeptidaza cho đối tượng đang cần điều trị. Theo phương án thích hợp, phương pháp điều trị ung thư cũng có thể bao gồm thêm chất ức chế hormon sinh trưởng. Theo các phương án nhất định, ít nhất 2 trong số các thành phần (như melanin, chất hoạt hóa và/hoặc chất ức chế) được sử dụng đồng thời. Theo các phương án khác, ít nhất 3 trong số các thành phần được sử dụng đồng thời. Mỗi thành phần có thể được sử dụng đồng thời. Theo các phương án thích hợp, các thành phần được sử dụng qua đường miệng,

dưới da, trong tĩnh mạch, thấm qua da, âm đạo, trực tràng hoặc tổ hợp bất kỳ của các đường này. Sử dụng qua đường thấm qua da có thể được thực hiện với axit oleic, 1-methyl-2-pyrrolidon, hoặc ete đơn chức dodecylnonaoxyetylen glycol. Theo các phương án khác, có thể dùng các thành phần trong chu trình từ 5 đến 7 ngày và 1 đến 2 ngày không dùng. Các thành phần có thể được sử dụng trong khoảng thời gian ít nhất là 6 chu trình đã nêu. Chất ức chế tyrosin hydroxylaza có thể là dẫn xuất tyrosin. Dẫn xuất tyrosin là α -methyl-DL-tyrosin. Theo phương án thích hợp, 60 mg dẫn xuất tyrosin được dùng bằng đường uống và 0,25 mL huyền phù của dẫn xuất tyrosin nồng độ 2 mg/mL được dùng dưới da. Chất hoạt hóa melanin là melanotan II. Chất hoạt hóa p450 3A4 là 5,5-diphenylhydantoin. Theo phương án thích hợp khác, 30 mg 5,5-diphenylhydantoin được dùng bằng đường uống. Chất ức chế leuxin aminopeptidaza là rapamyxin. Hormon sinh trưởng có thể là hormon sinh trưởng tuyến tụy. Chất ức chế hormon sinh trưởng có thể là octreotit. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc sử dụng lượng có hiệu quả điều trị D-leuxin. Đối tượng có thể là động vật có vú và động vật đó có thể là con người. Theo một số phương án, ung thư là ung thư phổi tế bào không nhỏ. Theo các phương án nhất định, ung thư phổi tế bào không nhỏ là ung thư phổi tế bào không nhỏ giai đoạn IV. Theo các phương án khác, ung thư là ung thư buồng trứng, ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư tuyến tụy, ung thư dạ dày, ung thư não, ung thư gan, hoặc ung thư tinh hoàn. Theo các phương án khác, ung thư có thể là bệnh bạch cầu hoặc u lympho. Theo các phương án thích hợp khác, dược phẩm kết hợp bao gồm chất ức chế tyrosin hydroxylaza; chất hoạt hóa melanin, chất hoạt hóa p450 3A4 và/hoặc chất ức chế leuxin aminopeptidaza là một hoặc nhiều axit nucleic, protein, kháng thể hoặc đoạn gắn kháng nguyên của kháng thể. Phương án phù hợp khác bao gồm thêm việc đánh giá tiến triển của bệnh ung thư đã nêu trong cơ thể đối tượng đã nêu. Bước đánh giá có thể được thực hiện trước hoặc sau bước sử dụng thuốc đã nêu.

Các ví dụ dưới đây về các phương án cụ thể thực hiện sáng chế được mô tả chỉ với mục đích minh họa cho sáng chế, và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo bất kỳ cách nào.

Sáng chế còn mô tả các phương pháp tiêu biểu về sử dụng các dược phẩm và dược phẩm kết hợp. Các phương án khác nhau của sáng chế còn liên quan tới các phương pháp sử dụng dược phẩm hoặc dược phẩm kết hợp cho bệnh nhân là con người trong điều trị ung thư. Các phương pháp có thể bao gồm việc sử dụng dược

phẩm hoặc được phẩm kết hợp bằng các đường sử dụng thông dụng (như đường uống, dưới da, ngoài đường tiêu hóa, xông, đắp, v.v.). Trong một số ví dụ, được phẩm hoặc được phẩm kết hợp có thể được sử dụng qua đường uống và/hoặc dưới da. Trong một số ví dụ, được phẩm hoặc được phẩm kết hợp có thể được sử dụng giữa các bữa ăn cho bệnh nhân là con người.

Theo các phương án nhất định của sáng chế, được phẩm hoặc được phẩm kết hợp có thể được sử dụng cho bệnh nhân là con người 5 ngày một tuần trong thời gian 6 tuần, tạo một chu kỳ 30 ngày điều trị. Tùy theo kết quả sau 6 tuần hoặc một chu kỳ điều trị, các chu kỳ bổ sung được phẩm hoặc được phẩm kết hợp có thể được sử dụng.

Sáng chế còn đề xuất:

- các được phẩm chứa chất ức chế tyrosin hydroxylaza, và melanin, chất hoạt hóa melanin, hoặc kết hợp của chúng (ưu tiên melanin);
- các được phẩm chứa chất ức chế tyrosin hydroxylaza và chất hoạt hóa p450 3A4;
- các được phẩm chứa chất ức chế tyrosin hydroxylaza và chất ức chế leuxin aminopeptidaza; và
- các được phẩm chứa melanin, chất hoạt hóa melanin, hoặc kết hợp của chúng (ưu tiên melanotan II); chất hoạt hóa p450 3A4 và chất ức chế leuxin aminopeptidaza.

Chất ức chế tyrosin hydroxylaza trong các được phẩm này tốt hơn là α -metyl-DL-tyrosin, chất hoạt hóa p450 3A4 tốt hơn là 5,5-diphenylhydantoin, và chất ức chế leuxin aminopeptidaza tốt hơn là N-[(2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyryl]-L-leuxin. Sáng chế còn đề xuất các kit chứa mỗi được phẩm trong số các được phẩm này, cùng với một được phẩm chứa chất ức chế tyrosin hydroxylaza; cũng như các phương pháp trong đó có sử dụng mỗi được phẩm trong số các được phẩm này cho bệnh nhân cùng với được phẩm chứa chất ức chế tyrosin hydroxylaza, tốt hơn là sử dụng cho bệnh nhân trong một khoảng thời gian là 24 giờ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Một nghiên cứu lâm sàng đã được thực hiện để đánh giá tính hiệu quả, an toàn, khả năng chấp nhận, và độ dung nạp của dược phẩm kết hợp theo các phương án của phương pháp điều trị ung thư di căn của sáng chế này.

Dược phẩm kết hợp bao gồm các thành phần sau:

- (a) viên nang chứa melanin (50 mcg) và α -metyl-DL-tyrosin (75 mg), được dùng qua đường miệng;
- (b) viên nang chứa 5,5-diphenylhydantoin (15 mg) và α -metyl-DL-tyrosin (75 mg), được dùng qua đường miệng;
- (c) viên nang chứa 5,5-diphenylhydantoin (15 mg) và α -metyl-DL-tyrosin (75 mg), được dùng qua đường miệng;
- (d) viên nang chứa rapamycin (0,2 mg) và α -metyl-DL-tyrosin (75 mg), được dùng qua đường miệng;
- (e) huyền phù chứa rapamycin (0,15 mcg), melanotan II (10 mcg), và 5,5-diphenylhydantoin (2 mg), được dùng dưới da; và
- (f) huyền phù chứa α -metyl-DL-tyrosin (5 mg) trong nước kìm khuẩn NaCl, được dùng dưới da.

Mỗi bệnh nhân được điều trị theo dược phẩm kết hợp 5 ngày mỗi tuần trong 6 tuần. Hơn 200 bệnh nhân được sàng lọc. Tiêu chí bao gồm bệnh nhân mắc bệnh ung thư đã di căn bất kỳ. 30 bệnh nhân đáp ứng tiêu chí đã được chấp nhận và tham gia vào cuộc nghiên cứu.

Điều trị ung thư vú di căn

14 bệnh nhân trong nghiên cứu đã mắc ung thư vú di căn. Bảng 1 cung cấp thông tin bệnh nhân và kết quả như sau:

Bảng 1	
Đặc điểm bệnh nhân	
Tuổi trung bình	55 (40-70 tuổi)
Nữ	14/14

Người da trắng	13/14
Trước khi nghiên cứu	
Đã từ chối điều trị theo chương trình trước khi tham gia vào cuộc nghiên cứu	4/14
Đã sử dụng tất cả phương pháp điều trị hiện có và được xem là không thể chữa trị được	10/14
Kết quả điều trị	
1-3 điểm tăng theo thang điểm ECOG	11/14
1-5 điểm tăng theo thang điểm EORTC (thang điểm 1-7)	10/14
Cân nặng	
Tăng cân	4/14 (0,45-2,2 kg (1-5 lb))
Cân nặng không thay đổi	6/14
Sụt cân	4/14 (0,45-0,90 kg (1-2 lb))
Mức độ đau	
Giảm mức độ đau (thang điểm 1-10)	8/14 (1-9)
Tham gia nghiên cứu khi không bị đau và giữ nguyên mức độ tương tự	6/14
Tham gia nghiên cứu khi đang dùng thuốc giảm đau	6/14
Không còn cần thuốc giảm đau vào cuối chu trình	5/6
Bằng chứng về ung thư	
Không phát hiện bệnh khi khám tổng quát thông thường, kiểm tra cơ thể, và chụp hình ảnh	3/14
Giảm đáng kể về số lượng và/hoặc kích thước khối u lớn nhất	5/14
Giảm về số lượng và/hoặc kích thước khối u lớn nhất	2/14
Khối u không tiến triển	4/14
Khả năng sống	
Còn sống	14/14
33-37 tuần	4/14

27-29 tuần	5/14
12-19 tuần	5/14
Tình trạng hiện tại	
Đã về nhà	3/14
Tiếp tục điều trị	11/14

Một tác dụng phụ của liệu pháp là làm tăng sắc tố da ở tất cả bệnh nhân. Về tổng thể, tất cả bệnh nhân đã dung nạp được phác đồ kết hợp và không có tác dụng gây hại được báo cáo.

Trên 200 bệnh nhân ung thư đã được sàng lọc trong cuộc thử nghiệm lâm sàng. Ba mươi (30) bệnh nhân đáp ứng tiêu chí nghiên cứu đã chấp thuận. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 56 tuổi trong độ tuổi từ 30 đến 70. Các bệnh nhân trong nghiên cứu đã được sử dụng phác đồ điều trị bao gồm chất ức chế tyrosin hydroxylaza (như α -methyl-DL tyrosin), chất trợ xúc tác melanin (như melanotan II), chất trợ xúc tác p450 3A4 (như 5,5-diphenylhydantoin), và chất ức chế leuxin aminopeptidaza (như rapamycin). Các hợp chất này được sử dụng mỗi 5 ngày một tuần trong thời gian 6 tuần, với 1 hoặc 2 ngày không sử dụng giữa các chu trình hàng tuần.

Sau 6 tuần điều trị, 12 trong số 30 bệnh nhân (40%) đã duy trì số điểm đánh giá như ban đầu theo thang điểm 0-5 của Nhóm Hợp tác về Ung thư học Phương Đông (ECOG) (xem Oken, và cộng sự, Độc tố và Tiêu chí đáp ứng của Nhóm Hợp tác về Ung thư học Phương Đông, Tạp chí Ung thư lâm sàng Hoa Kỳ, 5:649-655, 1982). Mười bốn (14) trong số 30 (46%) bệnh nhân tăng 1-3 điểm theo thang điểm đánh giá của ECOG.

Mười bốn (14) trong số 30 bệnh nhân (46%) đã duy trì số điểm đánh giá như ban đầu theo Bảng Câu hỏi về Chất lượng cốt lõi của Cuộc sống của Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị Ung thư Châu Âu (EORTC) với thang điểm 1-7 (xem, ví dụ, Bergman, và cộng sự, EORTC QLQ-LC13: bổ sung mô đun cho Bảng Câu hỏi về Chất lượng cốt lõi của Cuộc sống của EORTC (QLQ-C30) để sử dụng trong thử nghiệm lâm sàng về ung thư phổi, Nhóm Nghiên cứu EORTC về Chất lượng Cuộc sống, Châu Âu. Tạp chí Ung thư Châu Âu, 1994 30A(5): trang 635-42). Mười sáu (16) trong số 30 (54%) bệnh nhân tăng 1-5 điểm theo thang điểm đánh giá của EORTC.

Mười một (11) trong số 30 bệnh nhân tăng 0,45 đến 4,08 kg (1 đến 9 pound), 17 trong số 30 bệnh nhân giữ nguyên cân nặng, và 2 trong số 30 bệnh nhân sụt 0,45 đến 0,90 kg (1 đến 2 pound).

Mười ba (13) trong số 30 (43%) bệnh nhân đã giảm mức độ đau. Mười bảy (17) trong số 30 (57%) bệnh nhân bị đau nhẹ khi tham gia nghiên cứu và đã giữ nguyên mức độ này. Chín (9) trong số 30 (30%) bệnh nhân tham gia nghiên cứu khi đang sử dụng thuốc giảm đau và 8 trong số 9 (89%) bệnh nhân này không còn cần thuốc giảm đau vào cuối chu trình.

Không phát hiện bệnh ở bốn (4) trong số 30 (13%) bệnh nhân khi khám tổng quát thông thường, kiểm tra cơ thể, và chụp hình ảnh. Tám (8) trong số 30 (27%) bệnh nhân đã giảm đáng kể số lượng khối u và/hoặc kích thước khối u lớn nhất. Tám (8) trong số 30 (27%) bệnh nhân cho thấy giảm số lượng khối u và/hoặc kích thước khối u lớn nhất. Mười (10) trong số 30 (33%) bệnh nhân không có biểu hiện bệnh tiến triển.

Hai mươi chín (29) trong số 30 bệnh nhân còn sống với thời gian sống trung bình là 22 tuần. Mười ba (13) trong số 30 (43%) bệnh nhân được xuất viện và về nhà. Mười bảy (17) trong số 30 (57%) bệnh nhân tiếp tục việc điều trị. Tất cả đối tượng đều tăng sắc tố da.

Về tổng thể, việc điều trị như ghi nhận ở trên đã được các đối tượng dung nạp tốt, không bị tác dụng gây hại liên quan đến việc điều trị, và đáp ứng đối với điều trị được ghi nhận là 100%.

Ví dụ tham chiếu 2

Theo một khía cạnh, sáng chế này đề xuất phương pháp sản xuất melanin *in vivo* với một hoặc cả hai metoxsalen và melanotan và/hoặc thông qua việc sử dụng melanin. Không bị ràng buộc bởi bất kỳ lý thuyết hoạt động cụ thể nào, người ta tin rằng melanin có ích vì tính chất quang xúc tác của nó và khả năng chuyển đổi chiều dài bước sóng khác nhau của môi trường xung quanh hoặc bức xạ điện từ gây ra thành năng lượng điện, theo đó tạo biến vị hoặc phản ứng mong muốn. Melanin đã được xác định ưu tiên kết hợp cơ học hoặc hóa học với α -methyl-DL-tyrosin trước khi sử dụng ở một số bệnh nhân, hoặc do biến đổi gen, bệnh tật, cần có hiệu quả nhanh,

hoặc muốn nhận được hiệu quả tối đa.

Người ta tin rằng, melanin với vai trò là một chất quang xúc tác có sự phân cực tại các điểm trong khối lượng vật lý của nó. Người ta xác định rằng các hạt melanin nhỏ có thể tạo năng lượng điện ít hơn các hạt lớn hơn, và nhiều hạt melanin có xu hướng không tích tụ trong việc hình thành phân cực cụ thể. Phương pháp hiệu quả để đạt được hiệu suất năng lượng điện cao từ melanin là hình thành melanin trong các hạt lớn, được phân cực. Từ đó suy ra, người ta tin rằng các hạt nano bất kể số lượng, không được mong muốn bằng các hạt lớn hơn trong điều trị ung thư, và các hạt lớn hơn đó có khả năng được màng tế bào ung thư tiếp nhận lớn hơn.

Theo các phương án nhất định, melanin được kết hợp với α -metyl-DL-tyrosin theo ít nhất 3 cách.

- 1) Melanin, hoặc xuất hiện tự nhiên hoặc tổng hợp, được pha trộn cơ học bằng lực nén để kết dính melanin, không hòa tan trong nước và có phần dễ dát mỏng, với α -metyl-DL-tyrosin. Tiếp theo sự kết hợp ban đầu các thành phần này, nên bổ sung thêm α -metyl-DL-tyrosin đến khi đạt được lớp phủ melanin chắc chắn.
- 2) Có thể hòa tan melanin bằng nhiều phương pháp như đã mô tả trong Bảng sáng chế Hoa Kỳ Số 5,225,435. Một phương pháp ưu tiên bao gồm việc pha trộn melanin với nước cất và oxy già để đạt được nồng độ melanin ít nhất 5 phần trăm trọng lượng, và sau đó đặt được phẩm thu được vào lò vi sóng đến khi đạt điểm sôi. Melanin không hòa tan được sản xuất dùng để truyền hoặc bão hòa thông qua khối α -metyl-DL-tyrosin. Sau đó được phẩm được làm khô và bột khô được sử dụng.
- 3) α -Metyl-DL-tyrosin được cho vào nước cất với 5-benzyloxy-6-metoxyl-indol và được bịt kín trong thời gian lên đến một tháng. Phần L của α -metyl-DL-tyrosin có tính triệt quang được tin là sẽ chuyển thành (DOPA) melanin. Có thể kiểm soát kích thước hạt melanin bằng cách kiểm soát thời gian của kỳ tăng trưởng. Sau đó bột đã sản xuất được làm sạch và làm khô. Tỷ lệ của hỗn hợp có tính triệt quang không còn là 50/50, nhưng công dụng của các thành phần được kết hợp hóa học giúp thẩm thấu melanin dễ dàng ngay cả với thành phần L giảm và có vẻ có thể mang đến tác dụng đầy đủ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm kết hợp chứa:

chất ức chế tyrosin hydroxylaza là α -metyl-DL-tyrosin;

chất hoạt hóa melanin là melanotan II;

chất hoạt hóa p450 3A4 là 5,5-diphenylhydantoin; và

chất ức chế leuxin aminopeptidaza là rapamyxin.

2. Dược phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa D-leuxin.

3. Dược phẩm kết hợp theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó dược phẩm này còn chứa chất ức chế hormon tăng trưởng.

4. Dược phẩm kết hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó dược phẩm này còn chứa melanin.

5. Dược phẩm kết hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chất ức chế và chất hoạt hóa được bào chế ở dạng liều riêng rẽ.

6. Dược phẩm kết hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chất ức chế và chất hoạt hóa được bào chế ở dạng liều đơn.