



(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

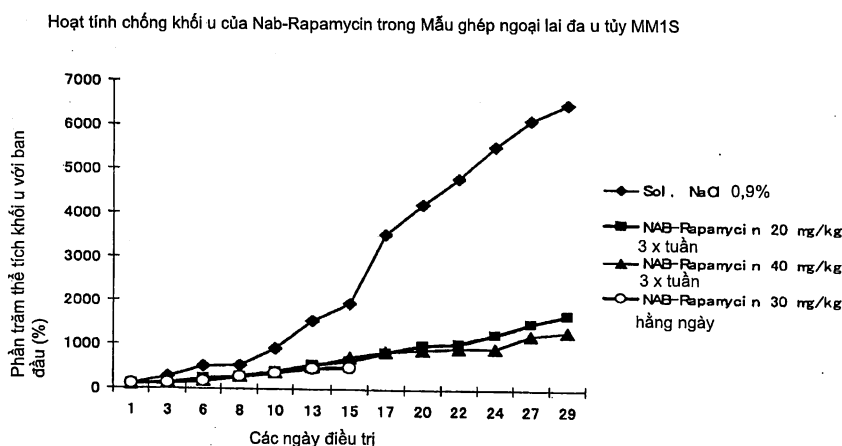
(11) 
1-0021077

(51)⁷ A61K 9/51, 31/436, 47/42, A61P 35/00 (13) B

- | | | | |
|------|---|------|--------------------------|
| (21) | 1-2009-02093 | (22) | 07.03.2008 |
| (86) | PCT/US2008/003096 07.03.2008 | (87) | WO2008/109163 12.09.2008 |
| (30) | 60/905,735 07.03.2007 US | | |
| | 60/905,767 07.03.2007 US | | |
| | 60/905,669 07.03.2007 US | | |
| | 60/905,787 07.03.2007 US | | |
| | 60/905,662 07.03.2007 US | | |
| | 60/905,750 07.03.2007 US | | |
| | 60/905,672 07.03.2007 US | | |
| | 60/905,663 07.03.2007 US | | |
| | 60/905,734 07.03.2007 US | | |
| | 60/923,248 13.04.2007 US | | |
| | 60/923,456 13.04.2007 US | | |
| (45) | 25.06.2019 375 | (43) | 25.03.2010 264 |
| (73) | ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC (US)
11755 Wilshire Boulevard, Suite 2100, Los Angeles, California 90025, United States of America | | |
| (72) | DESAI, Neil, P. (US), SOON-SHIONG, Patrick (US), TRIEU, Vuong (US) | | |
| (74) | Công ty Luật TNHH T&G (TGVN) | | |

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG LIỀU ĐƠN VỊ VÀ KIT CHỨA HẠT NANO CHỨA ALBUMIN VÀ RAPAMYCIN HOẶC DẪN XUẤT CỦA NÓ

(57) Sáng chế đề xuất dược phẩm (ví dụ dược phẩm dạng liều đơn vị) chứa hạt nano chứa protein mang và rapamycin hoặc dẫn xuất của nó để điều trị bệnh ung thư. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hạt nano chứa protein mang và rapamycin hoặc dẫn xuất của nó được sử dụng kết hợp với liệu pháp thứ hai để điều trị bệnh ung thư và kit chứa hạt nano này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm dùng để điều trị, làm ổn định, phòng ngừa và/hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh ung thư chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó. Sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang, trong đó được phẩm này được sử dụng kết hợp với liệu pháp thứ hai.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Một vấn đề nghiêm trọng trong điều trị bệnh ung thư là hiện tượng nhiều khối u không phản ứng với thuốc và/hoặc liệu pháp xạ trị. Trên thực tế, đây là một trong những nguyên nhân chính giải thích vì sao nhiều dạng bệnh ung thư phổ biến nhất ở người vẫn kháng lại sự can thiệp hóa học trị liệu bất chấp những tiến bộ nhất định trong lĩnh vực hóa học trị liệu.

Hiện nay, bệnh ung thư chủ yếu được điều trị bằng một hoặc sự kết hợp của ba loại liệu pháp bao gồm: phẫu thuật, xạ trị và hóa học trị liệu. Phẫu thuật là một phương pháp truyền thống trong đó tất cả hoặc một phần của khối u được tách bỏ ra khỏi cơ thể. Phẫu thuật thường chỉ hiệu quả trong điều trị bệnh ung thư ở giai đoạn đầu. Mặc dù đôi khi phẫu thuật có hiệu quả trong việc tách bỏ các khối u ở những vị trí nhất định như trong ngực, kết tràng và da nhưng nó không thể được áp dụng trong điều trị các khối u ở các vị trí mà bác sĩ phẫu thuật không thể động tới được, cũng như trong điều trị các bệnh lý khối u đã tỏa lan, chẳng hạn như bệnh bạch cầu. Hơn 50% đối tượng mắc bệnh ung thư trước khi bị chuẩn đoán là mắc bệnh ung thư đã không còn là đối tượng được điều trị bằng phẫu thuật nữa. Quy trình phẫu thuật có thể làm tăng sự di căn của khối u thông qua sự tuần hoàn máu trong quá trình phẫu thuật. Hầu hết đối tượng mắc bệnh ung thư không chết vì bệnh ung thư tại thời điểm chuẩn đoán hoặc phẫu thuật mà thường chết vì sự di căn và tái phát của bệnh ung thư.

Các liệu pháp khác cũng thường không hiệu quả. Liệu pháp xạ trị chỉ hiệu quả đối với các đối tượng khi bệnh chưa di căn về mặt lâm sàng ở giai đoạn đầu và giữa,

không hiệu quả trong điều trị ở giai đoạn cuối có sự di căn. Xạ trị thường được áp dụng cho một vùng cơ thể xác định có chứa tế bào tăng sinh bất thường để tối ưu hóa sự hấp thụ thuốc của tế bào bất thường và giảm thiểu sự hấp thụ thuốc của tế bào bình thường gần đó. Tuy nhiên, rất khó (nếu không nói là không thể) để áp dụng xạ trị trị liệu một cách chọn lọc vào tế bào bình thường. Do đó, tế bào bình thường ở gần tế bào bất thường cũng bị tiếp xúc với các liều xạ trị có hại trong suốt quá trình điều trị. Chính vì vậy, tính hiệu quả của các kỹ thuật xạ trị (liệu pháp xạ trị) trong việc phá hủy các tế bào tăng sinh bất thường được cân bằng bởi các tác dụng độc hại trên các tế bào bình thường gần đó. Vì vậy, các kỹ thuật xạ trị có chỉ số trị liệu thấp, dẫn đến sự điều trị không hoàn toàn đối với hầu hết các khối u. Ngay cả các kỹ thuật xạ trị tốt nhất cũng có thể dẫn đến sự giảm khối u không hoàn toàn, sự tái phát của khối u, kích thích khối u tăng và sự kháng xạ trị của các khối u.

Hóa học trị liệu là liệu pháp nhằm phá hủy sự sao chép hoặc chuyển hóa tế bào. Hóa học trị liệu có thể mang lại hiệu quả nhưng có các tác dụng phụ nghiêm trọng, ví dụ như buồn nôn, bạch huyết cầu thấp, rụng tóc, sụt cân và các tác dụng độc hại khác. Do những tác dụng phụ cực kỳ độc hại này, nhiều đối tượng mắc bệnh ung thư không thể theo hết một chế độ hóa học trị liệu đầy đủ. Các tác dụng phụ do liệu pháp hóa học gây ra có ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống của người bệnh và có thể ảnh hưởng một cách đột ngột đến sự tuân thủ theo liệu pháp điều trị của người bệnh. Ngoài ra, các tác dụng phụ có hại này kết hợp với các chất hóa trị liệu thường là độc tố chính làm hạn chế liều lượng thuốc sử dụng. Chẳng hạn, viêm niêm mạc là một trong những độc tố chính làm hạn chế liều lượng các chất chống khối u bao gồm 5-FU, methotrexat (thuốc cản trở sự tăng trưởng tế bào) và thuốc kháng sinh chống bệnh ung thư như doxorubicin. Nhiều tác dụng phụ do hóa học trị liệu gây ra nếu nghiêm trọng có thể khiến bệnh nhân phải nằm điều trị tại bệnh viện hoặc đòi hỏi sự điều trị có dùng thuốc giảm đau. Một số đối tượng mắc bệnh ung thư chết vì hóa học trị liệu do không chịu nổi liệu pháp này. Các tác dụng phụ khắc nghiệt của thuốc chống bệnh ung thư xảy ra do tính đặc hiệu hướng đích của chúng kém. Thuốc đi qua hầu khắp các cơ quan bình thường của người bệnh cũng như các khối u cần điều trị. Ngoài ra, tính đặc hiệu hướng đích kém gây ra các tác dụng phụ còn làm giảm tính hiệu quả của hóa học trị liệu do chỉ một phần thuốc được hướng đích đúng. Tính hiệu quả của hóa học trị liệu còn bị giảm do khả năng lưu lại bên trong các khối u của các thuốc chống bệnh ung thư kém.

Một vấn đề khác liên quan đến hóa học trị liệu là sự phát triển của hiện tượng kháng thuốc. Kháng thuốc là tên dùng cho các trường hợp trong đó một căn bệnh nào đó không phản ứng với các thuốc điều trị hoặc thuốc nói chung. Kháng thuốc có thể hoặc là mang tính nội tại, tức là bệnh chưa bao giờ phản ứng với thuốc, hoặc là mang tính mắc phải, tức là bệnh ngừng không phản ứng với các thuốc mà trước đây đã phản ứng. Liệu pháp kết hợp, bao gồm hóa học trị liệu kết hợp, có những ưu điểm tiềm ẩn như tránh được sự xuất hiện của các tế bào có tính phản kháng và giết chết các tế bào đã từng kháng thuốc đang tồn tại trong cơ thể.

Do những hạn chế của các liệu pháp điều trị hiện nay đối với bệnh ung thư, mức độ nghiêm trọng và sự mở rộng của khối u bệnh ung thư nên cần có sự quan tâm và các liệu pháp khác hoặc các liệu pháp thay thế để điều trị, ổn định, phòng ngừa, và/hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh ung thư. Tốt hơn là, các liệu pháp điều trị khắc phục được những hạn chế của các liệu pháp phẫu thuật, hóa học trị liệu và xạ trị hiện nay.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng cách sử dụng các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó. Theo đó, theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho đối tượng bằng cách cho cá thể (ví dụ người) sử dụng một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư giai đoạn đầu, bệnh ung thư không di căn, bệnh ung thư nguyên phát, bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển, bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển nhưng chưa di căn, bệnh ung thư di căn, bệnh ung thư đang thuyên giảm, bệnh ung thư tái phát, bệnh ung thư trong giai đoạn tái được, bệnh ung thư trong giai đoạn tái được mới, hoặc bệnh ung thư kháng liệu pháp hormon. Theo một số phương án, bệnh ung thư là khối u rắn. Theo một số phương án, ung thư không phải là khối u rắn (tức là khác khối u rắn). Theo một số phương án, bệnh ung thư là u tương bào. Theo một số phương án, bệnh ung thư là đa u tủy, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi, u melanin, bệnh ung thư não (ví dụ u nguyên bào mỡ), bệnh ung thư buồng trứng hoặc bệnh ung thư vú. Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư

biểu mô (tức là khác bệnh ung thư biểu mô). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư kết tràng (tức là khác bệnh ung thư kết tràng). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư vú (tức là khác bệnh ung thư vú). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, hoặc bệnh ung thư não. Theo một số phương án, một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh ung thư được cải thiện. Theo một số phương án, bệnh ung thư được làm chậm sự tiến triển hoặc được phòng ngừa.

Theo một số phương án, lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong lượng hiệu quả của dược phẩm ở trong khoảng từ 54mg đến khoảng 540mg, chẳng hạn khoảng 180mg đến khoảng 270mg hoặc khoảng 216mg. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó được sử dụng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ trong tĩnh mạch). Theo một số phương án, taxan không được sử dụng cho cá thể (tức là khác taxan). Theo một số phương án, taxan được sử dụng cho cá thể không phải là dược phẩm taxan chứa hạt nano. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó là hoạt chất được duy nhất điều trị bệnh ung thư được sử dụng cho cá thể. Theo một số phương án, rapamycin được sử dụng cho cá thể. Theo một số phương án, dược phẩm chứa nhiều hơn 50% rapamycin hoặc dẫn xuất của nó ở dạng hạt nano. Theo một số phương án, protein mang là albumin, chẳng hạn albumin huyết thanh người. Theo một số phương án, đường kính trung bình của các hạt nano trong dược phẩm không lớn hơn 200nm (chẳng hạn không lớn hơn 100nm). Theo một số phương án, dược phẩm chứa hạt nano có thể được lọc vô trùng. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng giữa protein mang và rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong các hạt nano là nhỏ hơn 18:1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của protein mang và rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano là nhỏ hơn 18:1.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm, chẳng hạn các thuốc dạng liều đơn vị có tác dụng điều trị bệnh ung thư. Theo đó, theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm (ví dụ, thuốc dạng liều đơn vị của dược phẩm) chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang. Theo một số phương án, dược phẩm còn chứa chất mang dược dụng. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư giai đoạn đầu, bệnh ung thư không di căn, bệnh ung thư nguyên phát, bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển, bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển nhưng chưa di căn, bệnh ung thư di căn, bệnh ung thư thuyên giảm, bệnh ung thư tái phát, bệnh ung thư trong giai đoạn tá

được, bệnh ung thư trong giai đoạn tá được mới, hoặc bệnh ung thư kháng liệu pháp hormon. Theo một số phương án, bệnh ung thư là khối u rắn. Theo một phương án, ung thư không phải là khối u rắn (tức là khác khối u rắn). Theo một số phương án, bệnh ung thư là u tương bào. Theo một số phương án, bệnh ung thư là đa u tủy, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi, u melanin, bệnh ung thư não (ví dụ u nguyên bào mỡ), bệnh ung thư buồng trứng hoặc bệnh ung thư vú. Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư biểu mô (tức là khác bệnh ung thư biểu mô). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư kết tràng (tức là khác bệnh ung thư kết tràng). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư vú (tức là khác bệnh ung thư vú). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, hoặc bệnh ung thư não. Theo một số phương án, một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh ung thư được cải thiện. Theo một số phương án, bệnh ung thư được làm chậm sự tiến triển hoặc được phòng ngừa.

Theo một số phương án, lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm (ví dụ, dược phẩm dạng liều đơn vị hoặc thuốc dạng liều đơn vị) nằm trong khoảng từ 54mg đến khoảng 540mg, chẳng hạn khoảng 180mg đến khoảng 270mg hoặc khoảng 216mg. Theo một số phương án, chất mang thích hợp để sử dụng cho cá thể ngoài đường tiêu hóa (ví dụ sử dụng theo tĩnh mạch). Theo một số phương án, taxan không có mặt trong dược phẩm. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó là hoạt chất dược duy nhất điều trị bệnh ung thư có mặt trong dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm chứa rapamycin. Theo một số phương án, dược phẩm chứa nhiều hơn 50% rapamycin hoặc dẫn xuất của nó ở dạng hạt nano. Theo một số phương án, protein mang là albumin, chẳng hạn albumin huyết thanh người. Theo một số phương án, đường kính trung bình của các hạt nano trong dược phẩm không lớn hơn 200nm (chẳng hạn không lớn hơn 100nm). Theo một số phương án, các dược phẩm chứa hạt nano có thể được lọc vô trùng. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của protein mang và rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin trong các hạt nano là nhỏ hơn 18:1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của protein mang và rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin trong các dược phẩm chứa hạt nano là nhỏ hơn 18:1.

Trong một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kit với (i) một dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang và (ii) hướng dẫn sử dụng để điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư giai đoạn đầu, bệnh ung thư không di căn, bệnh ung thư nguyên phát, bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển, bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển nhưng chưa di căn, bệnh ung thư di căn, bệnh ung thư thuyên giảm, bệnh ung thư tái phát, bệnh ung thư trong giai đoạn tái phát, bệnh ung thư trong giai đoạn tái phát mới, hoặc bệnh ung thư kháng liệu pháp hormon. Theo một số phương án, bệnh ung thư là khối u rắn. Theo một số phương án, bệnh ung thư là u tương bào. Theo một số phương án, bệnh ung thư là đa u tủy, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi, u melanin, bệnh ung thư não (ví dụ u nguyên bào mỡ), bệnh ung thư buồng trứng hoặc bệnh ung thư vú. Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư kết tràng. Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư vú. Theo một số phương án, một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh ung thư được cải thiện. Theo một số phương án, bệnh ung thư được làm chậm sự tiến triển hoặc được phòng ngừa.

Theo một số phương án, lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong kit nằm trong khoảng 54mg đến khoảng 540mg, chẳng hạn khoảng 180mg đến khoảng 270mg hoặc khoảng 216mg. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó được sử dụng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ trong tĩnh mạch). Theo một số phương án, kit không chứa taxan. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó là hoạt chất duy nhất điều trị bệnh ung thư có trong kit. Theo một số phương án, kit bao gồm hoạt chất khác để điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, hoạt chất khác là chất hóa trị liệu. Theo một số phương án, kit chứa rapamycin. Theo một số phương án, dược phẩm chứa nhiều hơn 50% rapamycin hoặc dẫn xuất của nó ở dạng hạt nano. Theo một số phương án, protein mang là albumin, chẳng hạn albumin huyết thanh người. Theo một số phương án, đường kính trung bình của các hạt nano trong dược phẩm không lớn hơn khoảng 200nm (chẳng hạn không lớn hơn khoảng 100nm). Theo một số phương án, các dược phẩm chứa hạt nano có thể được lọc vô trùng. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của protein mang và rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong các hạt nano là nhỏ hơn 18:1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của protein mang và rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong các dược phẩm chứa hạt nano là nhỏ hơn 18:1.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng các liệu pháp kết hợp. Sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm a) liệu pháp thứ nhất gồm đưa vào (sử dụng cho) cá thể một lượng hiệu quả được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang và b) liệu pháp thứ hai như phẫu thuật, xạ trị, liệu pháp gen, miễn dịch trị liệu, cấy tủy xương, cấy tế bào thân, liệu pháp hormon, liệu pháp hướng đích, liệu pháp cryo, liệu pháp siêu âm, liệu pháp quang động và/hoặc hóa học trị liệu (ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất hoặc muối được dùng của hợp chất đó có tác dụng điều trị bệnh ung thư).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc đưa vào cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang và b) một lượng hiệu quả của ít nhất một chất hóa trị liệu khác. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu là bất kỳ chất nào trong các chất như (và theo một số phương án là bất kỳ chất nào được chọn từ nhóm bao gồm) taxan, chất chống chuyển hóa (bao gồm các chất tương tự nucleosit), các chất dựa trên platin, các chất alkyl hóa, các chất ức chế kinaza tyrosin, các chất kháng sinh chống u bướu, vinca alkloid, chất ức chế proteasom, các chất điều biến của HER2/neu, các chất điều biến của VEGFR và các chất ức chế topoisomeraza. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu là chất dựa trên platin, chẳng hạn carboplatin. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu là chất điều biến của HER2/neu (chẳng hạn chất ức chế HER2/neu như Herceptin®). Theo một số phương án, chất hóa trị liệu là chất điều biến của EGFR (chẳng hạn chất ức chế EGFR như Erbitux®). Theo một số phương án, chất hóa trị liệu là kháng thể kháng VEGF (chẳng hạn như bevacizumab, ví dụ Avastin®). Theo một số phương án, lượng hiệu quả của được phẩm chứa hạt nano và kháng thể kháng VEGF có tác dụng ức chế hợp lực sự tăng sinh tế bào hoặc di căn. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu tác động đến con đường truyền tín hiệu gồm đích của rapamycin. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu tác động đến con đường truyền tín hiệu gồm mTOR (chẳng hạn như con đường truyền tín hiệu PI3K/Akt). Theo một số phương án, taxan không được sử dụng cho cá thể. Theo một số phương án, taxan đưa vào cơ thể không phải là được phẩm chứa hạt nano.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang và chất hóa trị liệu được sử dụng đồng thời, hoặc là trong cùng dược phẩm hoặc trong các dược phẩm riêng rẽ. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang và chất hóa trị liệu được sử dụng liên tiếp, chẳng hạn dược phẩm chứa hạt nano được sử dụng trước hoặc sau chất hóa trị liệu. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang và chất hóa trị liệu được sử dụng cùng một lúc, ví dụ khoảng thời gian sử dụng dược phẩm chứa hạt nano và khoảng thời gian sử dụng chất hóa trị liệu vào cá thể chồng chéo lẫn nhau. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang và chất hóa trị liệu được sử dụng không đồng thời. Ví dụ, theo một số phương án, việc sử dụng dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang cho cá thể được kết thúc trước khi chất hóa trị liệu được sử dụng. Theo một số phương án, việc sử dụng chất hóa trị liệu cho cá thể được kết thúc trước khi dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang được sử dụng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bao gồm a) liệu pháp thứ nhất bao gồm việc sử dụng cho cá thể dược phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang, và b) liệu pháp thứ hai gồm phẫu thuật, xạ trị, liệu pháp gen, miễn dịch trị liệu, cấy tủy xương, cấy tế bào thân, liệu pháp hormon, liệu pháp hướng đích, liệu pháp cryo, liệu pháp siêu âm, liệu pháp quang động hoặc kết hợp của tất cả các liệu pháp đó. Theo một số phương án, liệu pháp thứ là là liệu pháp hormon. Theo một số phương án, liệu pháp thứ là là liệu pháp xạ trị. Theo một số phương án, liệu pháp thứ hai là phẫu thuật. Theo một số phương án, liệu pháp thứ nhất được tiến hành trước liệu pháp thứ hai. Theo một số phương án, liệu pháp thứ nhất được tiến hành sau liệu pháp thứ hai.

Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư giai đoạn đầu, bệnh ung thư không di căn, bệnh ung thư nguyên phát, bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển, bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển nhưng chưa di căn, bệnh ung thư di căn, bệnh ung thư thuyên giảm, bệnh ung thư tái phát, bệnh ung thư trong giai đoạn tái được, bệnh ung thư trong giai đoạn tái được mới, hoặc bệnh ung thư kháng liệu pháp hormon. Theo

một số phương án, bệnh ung thư là khối u rắn. Theo một số phương án, ung thư không phải là khối u rắn (tức là khác khối u rắn). Theo một số phương án, bệnh ung thư là u tương bào. Theo một số phương án, bệnh ung thư là đa u tủy, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi, u melanin, bệnh ung thư não (ví dụ u nguyên bào mỡ), bệnh ung thư buồng trứng hoặc bệnh ung thư vú. Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư biểu mô (tức là khác bệnh ung thư biểu mô). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư kết tràng (tức là khác bệnh ung thư kết tràng). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư vú (tức là khác bệnh ung thư vú). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, hoặc bệnh ung thư não. Theo một số phương án, một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh ung thư được cải thiện. Theo một số phương án, bệnh ung thư được làm chậm sự tiến triển hoặc được phòng ngừa. Theo một số phương án, lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong lượng hiệu quả của dược phẩm được sử dụng trong liệu pháp kết hợp ở trong khoảng từ 54mg đến khoảng 540mg, chẳng hạn khoảng 180mg đến khoảng 270mg hoặc khoảng 216mg. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó được sử dụng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ trong tĩnh mạch). Theo một số phương án, taxan không được sử dụng cho cá thể (tức là khác taxan). Theo một số phương án, taxan đưa vào không phải là dược phẩm taxan hạt nano. Theo một số phương án, rapamycin được sử dụng cho cá thể. Theo một số phương án, dược phẩm bao chứa nhiều hơn 50% rapamycin hoặc dẫn xuất của nó ở dạng hạt nano. Theo một số phương án, protein mang là albumin, chẳng hạn albumin huyết thanh người. Theo một số phương án, đường kính trung bình của các hạt nano trong dược phẩm không lớn hơn 200nm (chẳng hạn không lớn hơn 100nm). Theo một số phương án, các dược phẩm chứa hạt nano có thể được lọc vô trùng. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của protein mang và rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong các hạt nano là nhỏ hơn 18:1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của protein mang và rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin trong các dược phẩm chứa hạt nano là nhỏ hơn 18:1.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm, chẳng hạn dược phẩm dạng liều đơn vị có tác dụng trong liệu pháp kết hợp để điều trị bệnh ung thư. Theo đó, theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm (ví dụ, dược phẩm dạng liều đơn vị) để sử dụng trong liệu pháp kết hợp chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và

protein mang. Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm a) các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang và b) ít nhất một chất trị liệu khác. Theo một số phương án, chất trị liệu khác bao gồm chất hóa trị liệu. Theo một số phương án, chất trị liệu khác bao gồm chất trị liệu hormon. Theo một số phương án, dược phẩm còn chứa chất mang dược dụng. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư giai đoạn đầu, bệnh ung thư không di căn, bệnh ung thư nguyên phát, bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển, bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển nhưng chưa di căn, bệnh ung thư di căn, bệnh ung thư thuyên giảm, bệnh ung thư tái phát, bệnh ung thư trong giai đoạn tái được, bệnh ung thư trong giai đoạn tái được mới, hoặc bệnh ung thư kháng liệu pháp hormon. Theo một số phương án, bệnh ung thư là khối u rắn. Theo một số phương án, ung thư không phải là khối u rắn (tức là khác khối u rắn). Theo một số phương án, bệnh ung thư là u tương bào. Theo một số phương án, bệnh ung thư là đa u tủy, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi, u melanin, bệnh ung thư não (ví dụ u nguyên bào mỡ), bệnh ung thư buồng trứng hoặc bệnh ung thư vú. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư biểu mô (tức là khác bệnh ung thư biểu mô). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư kết tràng (tức là khác bệnh ung thư kết tràng). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư vú (tức là khác bệnh ung thư vú). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, hoặc bệnh ung thư não. Theo một số phương án, một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh ung thư được cải thiện. Theo một số phương án, bệnh ung thư được làm chậm sự tiến triển hoặc được phòng ngừa. Theo một số phương án, lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm (ví dụ liều lượng hoặc thuốc dạng liều đơn vị) để sử dụng trong liệu pháp kết hợp là ở trong khoảng 54mg đến khoảng 540mg, chẳng hạn khoảng 180mg đến khoảng 270mg hoặc khoảng 216mg. Theo một số phương án, chất mang thích hợp để sử dụng cho cá thể ở ngoài đường tiêu hóa (ví dụ sử dụng theo tĩnh mạch). Theo một số phương án, taxan không có mặt trong dược phẩm. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó là hoạt chất dược duy nhất có trong dược phẩm để điều trị bệnh ung thư (ví dụ, một phần của kit bao gồm các thông tin hướng dẫn để sử dụng dược phẩm với liệu pháp khác). Theo một số phương án, dược phẩm chứa rapamycin. Theo một số phương án, dược phẩm chứa nhiều hơn 50% rapamycin hoặc dẫn xuất của nó ở dạng hạt nano. Theo một số phương án, protein mang là albumin, chẳng hạn albumin huyết thanh người.

Theo một số phương án, đường kính trung bình của các hạt nano trong dược phẩm không lớn hơn 200nm (chẳng hạn không lớn hơn 100nm). Theo một số phương án, các dược phẩm chứa hạt nano có thể được lọc vô trùng. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của protein mang và rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin trong các hạt nano là nhỏ hơn 18:1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của protein mang và rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin trong các dược phẩm chứa hạt nano là nhỏ hơn 18:1.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kit với (i) dược phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang và (ii) thông tin hướng dẫn sử dụng trong liệu pháp kết hợp để điều trị bệnh ung thư. Sáng chế còn đề xuất kit để sử dụng các dược phẩm chứa rapamycin (hoặc dẫn xuất rapamycin) được mô tả trong bản mô tả này trong liệu pháp kết hợp. Ví dụ, kit có thể cung cấp dược phẩm này ngoài dược phẩm trị liệu khác. Theo một số phương án, các thông tin hướng dẫn là thông tin cung cấp liệu pháp thứ nhất và liệu pháp thứ hai, trong đó hoặc là liệu pháp thứ nhất hoặc là liệu pháp thứ hai bao gồm việc sử dụng cho cả thể dược phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang. Theo một số phương án, kit còn bao gồm ít nhất một chất trị liệu khác. Theo một số phương án, chất trị liệu khác bao gồm chất hóa trị liệu. Theo một số phương án, chất trị liệu khác bao gồm chất trị liệu hormon. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư giai đoạn đầu, bệnh ung thư không di căn, bệnh ung thư nguyên phát, bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển, bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển nhưng chưa di căn, bệnh ung thư di căn, bệnh ung thư thuyên giảm, bệnh ung thư tái phát, bệnh ung thư trong giai đoạn tái được, bệnh ung thư trong giai đoạn tái được mới, hoặc bệnh ung thư kháng liệu pháp hormon. Theo một số phương án, bệnh ung thư là khối u rắn. Theo một số phương án, ung thư không phải là khối u rắn (tức là khác khối u rắn). Theo một số phương án, bệnh ung thư là u tương bào. Theo một số phương án, bệnh ung thư là đa u tủy, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi, u melanin, bệnh ung thư não (ví dụ u nguyên bào mỡ), bệnh ung thư buồng trứng hoặc bệnh ung thư vú. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư biểu mô (tức là khác bệnh ung thư biểu mô). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư kết tràng (tức là khác bệnh ung thư kết tràng). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư vú (tức là khác bệnh ung thư vú). Theo một

số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, hoặc bệnh ung thư não. Theo một số phương án, một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh ung thư được cải thiện. Theo một số phương án, bệnh ung thư được làm chậm sự tiến triển hoặc được phòng ngừa.

Theo một số phương án, lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin trong kit để sử dụng trong liệu pháp kết hợp nằm trong khoảng từ 54mg đến khoảng 540mg, chẳng hạn khoảng 180mg đến khoảng 270mg hoặc khoảng 216mg. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó được sử dụng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ trong tĩnh mạch). Theo một số phương án, kit không chứa taxan. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó là hoạt chất được duy nhất để điều trị bệnh ung thư có mặt trong kit. Theo một số phương án, kit bao gồm hoạt chất được khác để điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, hoạt chất được khác là chất hóa trị liệu. Theo một số phương án, kit chứa rapamycin. Theo một số phương án, dược phẩm bao chứa nhiều hơn 50% rapamycin hoặc dẫn xuất của nó ở dạng hạt nano. Theo một số phương án, protein mang là albumin, chẳng hạn albumin huyết thanh người. Theo một số phương án, đường kính trung bình của các hạt nano trong dược phẩm không lớn hơn 200nm (chẳng hạn không lớn hơn 100nm). Theo một số phương án, các dược phẩm chứa hạt nano có thể được lọc vô trùng. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của protein mang và rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin trong các hạt nano là nhỏ hơn 18:1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của protein mang và rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong các dược phẩm chứa hạt nano là nhỏ hơn 18:1.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm bất kỳ được mô tả (ví dụ, dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin và protein mang) dùng cho bất kỳ sự sử dụng nào được mô tả trong bản mô tả này cho dù trong trường hợp sử dụng làm thuốc và/hoặc sử dụng để sản xuất thuốc. Sáng chế còn đề xuất các thuốc dạng liều đơn vị của dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này, các sản phẩm bao gồm các dược phẩm theo sáng chế hoặc các thuốc dạng liều đơn vị trong bao gói thích hợp (ví dụ, các lọ nhỏ hoặc bình bao gồm các lọ nhỏ hoặc bình đóng kín và các lọ nhỏ hoặc bình đóng kín tiệt trùng), và các kit bao gồm các thuốc dạng liều đơn vị. Sáng chế còn đề xuất các phương pháp bào chế và mô tả việc sử dụng các dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này. Có thể hiểu rằng một, một số hoặc tất cả các đặc tính của các

phương án được mô tả trong bản mô tả này có thể được kết hợp lại với nhau để tạo thành các phương án khác của sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là bảng liệt kê các thông số dược động học trong tĩnh mạch cho được phẩm chứa rapamycin trong hạt nano chứa albumin (sau đây còn được gọi là Nab-rapamycin).

Fig.2A là đồ thị biểu diễn mối quan hệ giữa C_{max} và liều lượng, mà thể hiện đường tuyến tính của Nab-rapamycin.

Fig.2B là đồ thị biểu diễn mối quan hệ giữa AUC và liều lượng, mà thể hiện đường tuyến tính của Nab-rapamycin.

Fig.2C là đồ thị biểu diễn mối quan hệ giữa V_{ss} và liều lượng, mà thể hiện khối lượng phân phối có thể bão hòa của Nab-rapamycin.

Fig.2D là đồ thị biểu diễn mối quan hệ giữa biểu đồ tuyến tính log của nồng độ Nab-rapamycin trong máu và thời gian sau khi sử dụng cho chuột lần IV các mức liều lượng là 15mg/kg, 30mg/kg, và 45mg/kg.

Fig.3A là đồ thị thể hiện hoạt tính chống khối u của Nab-rapamycin ở chuột đối với ghép ngoại lai khối u vú MX-I.

Fig.3B là đồ thị biểu diễn sự giảm cân ở chuột với ghép ngoại lai khối u vú MX-I sau khi sử dụng Nab-rapamycin hoặc nước muối.

Fig.4 là đồ thị thể hiện hoạt tính chống khối u của Abraxane™, Nab-rapamycin, và Nab-rapamycin trong sự kết hợp với Abraxane™ ở chuột với ghép ngoại lai khối u kết tràng HT29.

Fig.5A là đồ thị thể hiện hoạt tính chống khối u của Nab-rapamycin ở chuột với ghép ngoại lai khối u kết tràng HT29.

Fig.5B là đồ thị thể hiện sự giảm cân ở chuột với ghép ngoại lai khối u kết tràng H29 sau khi sử dụng Nab-rapamycin hoặc DMSO.

Fig.6A là đồ thị thể hiện hoạt tính chống bệnh ung thư của Nab-rapamycin ở chuột với ghép ngoại lai khối u kết tràng HCT-116.

Fig.6B là đồ thị thể hiện sự giảm cân ở chuột với ghép ngoại lai khối u kết tràng HCT-116 sau khi sử dụng Nab-rapamycin hoặc nước muối.

Fig.7 là đồ thị thể hiện hoạt tính chống khối u của Nab-rapamycin ở chuột với ghép ngoại lai khối u đa u tủy MMIS.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất được phẩm và kit để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư bằng cách sử dụng các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (chẳng hạn albumin). Sáng chế đề xuất được phẩm và kit để sử dụng trong liệu pháp kết hợp nhằm điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư bằng các hạt nano có chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (chẳng hạn albumin). Bất kỳ được phẩm nào trong các được phẩm này có thể được sử dụng để điều trị, ổn định, phòng ngừa và/hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh ung thư. Đặc biệt, các hạt nano chứa rapamycin (hay còn gọi là "được phẩm chứa hạt nano") và albumin protein mang được mô tả có tác dụng rất lớn trong việc ức chế sự phát triển của bệnh ung thư biểu mô vú ở người được cấy vào mẫu chuột (Ví dụ 3) và ức chế sự phát triển khối u ở chuột với ghép ngoại lai khối u đa u tủy MMIS (Ví dụ 12B). Được phẩm chứa rapamycin trong hạt nano chứa albumin này không độc hại ở các liều lượng thử nghiệm và thể hiện được động học tuyến tính liên quan đến liều lượng (Ví dụ 2). Được phẩm chứa hạt nano chứa albumin và rapamycin tăng cường sự ăn lan khối u qua liên kết trung gian-thụ thể albumin (gp60) của protein SPARC mà được tăng cường điều chỉnh trong một số tế bào bệnh ung thư (ví dụ tế bào bệnh ung thư vú). Đặc tính tăng cường này của Nab-rapamycin có thể làm tăng tính hiệu quả của rapamycin và có thể cho phép bệnh nhân sử dụng liều lượng rapamycin thấp hơn, tức là giảm thiểu tác dụng độc hại của rapamycin trong khi vẫn có tác dụng ức chế, ổn định, phòng ngừa hoặc làm chậm sự phát triển của khối u. Ngoài ra, đặc tính tăng cường này còn có thể làm giảm tác dụng phụ độc hại từ sự tương tác của rapamycin với các tế bào và mô không bệnh ung thư, chẳng hạn độc tính ở ruột mà đôi khi làm hạn chế liều lượng rapamycin có thể được dùng cho một bệnh nhân. Ngoài ra, được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin còn làm tăng khả năng hòa tan của rapamycin và cho phép sử dụng các liều lượng cao hơn nếu cần.

Định nghĩa

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "dược phẩm" hay "các dược phẩm" bao gồm và chỉ dược phẩm của sáng chế. Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa các thành phần như được mô tả trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "rapamycin" trong bản mô tả này chỉ rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và theo đó sáng chế dự định và bao gồm tất cả các phương án này. Đôi khi rapamycin là chỉ sirolimus, rapammun, hoặc rapamun. Sự đề cập đến "rapamycin" là để đơn giản hóa sự mô tả và mang tính ví dụ. Dẫn xuất rapamycin bao gồm, nhưng không hạn chế, các hợp chất có cấu trúc tương tự như rapamycin hoặc các hợp chất có cùng lớp hóa học chung như rapamycin, các chất tương tự rapamycin hoặc các muối được dụng chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó hoặc các chất tương tự rapamycin. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó làm tăng hoạt tính AKT nền, làm tăng sự photphoryl hóa AKT, làm tăng hoạt tính PD-kinaza, tăng chiều dài hoạt hóa của AKT (ví dụ, sự hoạt hóa do IGF-1 ngoại sinh gây ra), ức chế sự photphoryl hóa serine của IRS-1, ức chế sự thoái biến IRS-1, ức chế hoặc thay đổi vị trí của CXCR4 trong tế bào, ức chế sự bài tiết VEGF, làm giảm sự biểu hiện của cyclin D2, làm giảm sự biểu hiện của survivin, ức chế sự phát triển tế bào đa u tủy do IL-6 gây ra, ức chế sự tăng sinh của tế bào bệnh ung thư, làm tăng cơ chế gây chết tế bào theo chương trình, làm tăng sự hãm chu kỳ tế bào, làm tăng sự phân cắt của poly(ADPriboza) polymeraza, làm tăng sự phân cắt của caspaza-8/caspaza-9, thay đổi hoặc ức chế sự truyền tín hiệu trong con đường phosphatidylinositol 3-kinaza/AKT/mTOR và/hoặc cyclin D1/u nguyên bào võng mạc, ức chế sự tạo mạch, và/hoặc ức chế sự hình thành hủy cốt bào. Theo một số phương án, dẫn xuất rapamycin duy trì một hoặc nhiều đặc tính sinh học, dược phẩm, hóa học và/hoặc vật lý tương tự (bao gồm, ví dụ chức năng) như rapamycin. Theo một số phương án, dẫn xuất rapamycin có ít nhất khoảng 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% hoặc 100% một hoạt tính của rapamycin. Ví dụ, tốt hơn là sự giảm ở kích thước khối u, số lượng tế bào bệnh ung thư hoặc tỷ lệ phát triển của một khối u do dẫn xuất rapamycin đem lại ít nhất là khoảng 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% hoặc 100% sự giảm tương ứng do lượng rapamycin tương đương đem lại. Ví dụ về dẫn xuất rapamycin bao gồm benzoyl rapamycin như được bộc lộ trong đoạn [0022] của WO 2006/089207, mà được kết hợp bằng cách tham chiếu đến toàn bộ nội dung có liên

quan. Các ví dụ về dẫn xuất rapamycin bao gồm WY-090217, AY-22989, NSC-226080, SUA-9268A, oxaazacyclohentriacotin, temsirolimus (CCI 779 (Wyeth)), everolimus (RAD 001 (Novartis)), pimecrolimus (ASM981), SDZ-RAD, SAR943, ABT-578, AP23573, và Biolumus A9.

Trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác, thuật ngữ "cá thể" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ động vật có vú, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, động vật linh trưởng, người, bò, ngựa, mèo, chó hoặc loài gặm nhấm.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "sự điều trị" hoặc "điều trị" là biện pháp nhằm thu được các kết quả có lợi hoặc kết quả mong muốn bao gồm các kết quả lâm sàng. Vì mục đích của sáng chế này, các kết quả lâm sàng có lợi hoặc mong muốn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một trong các kết quả sau: làm giảm ít nhất hai triệu chứng của bệnh, giảm bớt mức độ lây lan của bệnh, ổn định bệnh (ví dụ, phòng ngừa hoặc làm chậm diễn biến xấu đi của bệnh), phòng ngừa hoặc làm chậm sự lây lan (ví dụ, di căn) của bệnh, phòng ngừa hoặc làm chậm sự phát hoặc tái phát bệnh, làm chậm sự tiến triển của bệnh, cải thiện tình trạng bệnh, làm bệnh thuyên giảm (một phần hoặc toàn bộ), làm giảm liều lượng sử dụng một hoặc nhiều dược phẩm khác cần thiết để trị bệnh, làm chậm sự tiến triển của bệnh, làm tăng chất lượng cuộc sống, và/hoặc kéo dài sự sống. Theo một số phương án, dược phẩm làm giảm mức độ trầm trọng của một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh ung thư ít nhất là 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% hoặc 100% so với các triệu chứng tương ứng ở cùng một đối tượng trước khi điều trị hoặc so với triệu chứng tương tự trong các đối tượng khác không nhận được dược phẩm. Ngoài ra "sự điều trị" còn có nghĩa là giảm hậu quả bệnh lý của bệnh ung thư. Các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này dự kiến bao gồm hoặc nhiều khía cạnh của sự điều trị này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "làm chậm" sự phát triển của bệnh ung thư có nghĩa là cản trở, làm chậm, ổn định và/hoặc trì hoãn sự phát triển của bệnh. Sự làm chậm này có thể là thay đổi độ dài thời gian, tùy thuộc vào tiểu sử của bệnh và/hoặc cá thể đang được điều trị. Đối với người có hiểu biết trung bình lĩnh vực kỹ thuật này thì rõ ràng là sự làm chậm đáng kể hoặc đủ có thể bao gồm sự phòng ngừa, trong đó cá thể không phát triển bệnh. Phương pháp "làm chậm" sự phát triển của bệnh ung thư là phương pháp làm giảm khả năng có thể xảy ra sự phát triển của bệnh trong một khung thời gian nhất định và/hoặc làm giảm mức độ lan rộng của bệnh trong một

khung thời gian nhất định khi so sánh với việc không sử dụng phương pháp. Những so sánh này dựa trên các nghiên cứu lâm sàng, sử dụng nhiều đối tượng mang ý nghĩa thống kê. Sự phát triển của ung thư có thể phát hiện được nếu sử dụng các phương pháp chuẩn như kiểm tra thân thể đều đặn, chụp X quang tuyến vú, ảnh hóa hoặc sinh tiết. Ngoài ra, sự phát triển còn có chỉ sự tiến triển bệnh mà ban đầu đầu không thể phát hiện được và bao gồm sự phát, tái phát và bắt đầu của bệnh.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, cá thể "có nguy cơ" là cá thể có nguy cơ mắc bệnh ung thư. Một cá thể "có nguy cơ" có thể có hoặc có thể không mắc bệnh có thể phát hiện được và có thể có hoặc có thể không mắc bệnh có thể phát hiện được đã được biểu hiện trước khi được điều trị bằng những phương pháp đã mô tả trong bản mô tả này. Thuật ngữ "có nguy cơ" chỉ rằng cá thể có một hoặc nhiều yếu tố gọi là rủi ro, đó là những thông số có thể đo được liên quan đến sự phát triển của bệnh ung thư được mô tả trong bản mô tả này. Một cá thể có một hoặc nhiều yếu tố rủi ro này có khả năng mắc bệnh ung thư cao hơn cá thể không có những yếu tố rủi ro đó.

"Chế độ hỗ trợ điều trị" chỉ chế độ lâm sàng trong đó cá thể đã có tiền sử bệnh ung thư và thường (nhưng không nhất thiết) đã phản ứng với liệu pháp điều trị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phẫu thuật (ví dụ, cắt bỏ), liệu pháp xạ trị và hóa học trị liệu. Tuy nhiên, do tiền sử về bệnh ung thư nên các cá thể này được coi là có nguy cơ mắc bệnh. Điều trị trong "chế độ hỗ trợ điều trị" chỉ phương pháp điều trị sau đó. Mức độ rủi ro (ví dụ, khi một cá thể trong chế độ hỗ trợ điều trị được coi là "nguy cơ cao" hoặc "nguy cơ thấp") phụ thuộc vào nhiều yếu tố, phổ biến nhất là mức độ lan rộng của bệnh khi được điều trị lần đầu tiên.

"Chế độ hỗ trợ trước điều trị" chỉ chế độ lâm sàng trong đó phương pháp được tiến hành trước liệu pháp đầu tiên/cuối cùng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "hợp chất hoạt tính dược" có nghĩa là hợp chất hóa học tạo ra tác dụng mong muốn, ví dụ điều trị, ổn định, phòng ngừa và/hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh ung thư.

Như được mô tả trong bản mô tả này, "liệu pháp kết hợp" có nghĩa là liệu pháp thứ nhất chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang kết hợp với liệu pháp thứ hai (ví dụ, xạ trị, phẫu thuật hoặc chất hóa trị liệu) có tác dụng để việc điều trị, ổn định, phòng ngừa và/hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh ung thư. Sự

sử dụng trong sự "kết hợp với" hợp chất khác bao gồm sử dụng trong cùng hoặc các dược phẩm khác nhau, hoặc là liên tiếp nhau hoặc là đồng thời. Trong một số trường hợp khác, liệu pháp kết hợp tùy ý có thể bao gồm hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược được dùng, các hợp chất hoạt tính không được và/hoặc các chất trợ.

Thuật ngữ "lượng hiệu quả" chỉ lượng của dược phẩm (ví dụ, các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang), liệu pháp thứ nhất, liệu pháp thứ hai hoặc liệu pháp kết hợp mà trong sự kết hợp với các thông số về tính hiệu quả và độc hại của nó nên có hiệu quả ở dạng trị liệu nhất định dựa trên kiến thức của chuyên gia điều trị. Theo một số phương án, một lượng hiệu quả của dược phẩm hoặc liệu pháp có thể (i) làm giảm số lượng tế bào bệnh ung thư; (ii) làm giảm kích thước khối u; (iii) phòng ngừa, làm chậm trong một chừng mực nào đó, và tốt hơn là chấm dứt sự thâm nhiễm của tế bào bệnh ung thư vào các cơ quan ngoại vi; (iv) ức chế (ví dụ, làm chậm ở một chừng mực nào đó và tốt hơn là chấm dứt) sự di căn của khối u; (v) ức chế sự phát triển của khối u; (vi) phòng ngừa hoặc làm chậm sự xảy ra và/hoặc tái phát của một khối u; và/hoặc (vii) giảm nhẹ trong một chừng mực nào đó một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh ung thư. Theo một số phương án, lượng dược phẩm đủ để cải thiện, làm dịu, giảm bớt và/hoặc làm chậm sự tiến triển của một hoặc nhiều triệu chứng bệnh ung thư. Theo một số phương án, lượng của dược phẩm, liệu pháp thứ nhất, liệu pháp thứ hai hoặc liệu pháp kết hợp là lượng đủ để làm giảm kích thước khối u, làm giảm số lượng tế bào bệnh ung thư, hoặc làm giảm tỷ lệ phát triển của khối u ít nhất là khoảng 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% hoặc 100% kích thước khối u, số lượng tế bào bệnh ung thư hoặc tỷ lệ phát triển của khối u trong cùng một đối tượng trước khi điều trị hoặc so với hoạt tính tương ứng trong các đối tượng khác không được điều trị. Các phương pháp chuẩn có thể được sử dụng để đánh giá tính chất nghiêm trọng các tác dụng này, chẳng hạn các thử nghiệm trong ống nghiệm với enzym tinh chế, các thử nghiệm dựa trên tế bào, các mẫu động vật hoặc thử nghiệm ở người.

Như được hiểu trong lĩnh vực, "lượng hiệu quả" có thể là trong một hoặc nhiều liều lượng, tức là liều duy nhất hoặc nhiều liều có thể cần để đạt được kết quả điều trị mong muốn. Lượng hiệu quả có thể được cân nhắc trong trường hợp sử dụng một hoặc nhiều chất trị liệu, và dược phẩm chứa hạt nano (ví dụ dược phẩm chứa rapamycin và protein mang) có thể được cân nhắc để được sử dụng trong một lượng hiệu quả nếu,

trong sự kết hợp với một hoặc nhiều chất khác, có thể hoặc đạt được một kết quả mong muốn hoặc có lợi. Các thành phần (ví dụ, liệu pháp thứ nhất và thứ hai) trong liệu pháp kết hợp của sáng chế có thể được sử dụng liên tiếp, đồng thời hoặc liên tục bằng cùng hoặc khác đường nhau. Do đó, một lượng hiệu quả của liệu pháp kết hợp bao gồm lượng của liệu pháp thứ nhất và một lượng của liệu pháp thứ hai mà khi sử dụng đồng thời hoặc liên tục sẽ tạo ra một kết quả mong muốn. Một "lượng trị liệu hiệu quả" chỉ một lượng dược phẩm (ví dụ, hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang), liệu pháp thứ nhất, liệu pháp thứ hai, hoặc liệu pháp kết hợp đủ để tạo ra một kết quả trị liệu mong muốn (ví dụ, làm giảm tình trạng trầm trọng hoặc thời gian bị bệnh ung thư, ổn định tình trạng trầm trọng của bệnh ung thư, hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh ung thư). Đối với mục đích trị liệu, các kết quả có lợi hoặc mong muốn bao gồm, ví dụ làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh (hóa sinh, mô học và/hoặc hành vi) bao gồm các biến chứng của bệnh và các kiểu hình bệnh lý trung gian thể hiện trong suốt sự phát triển của bệnh, làm tăng chất lượng cuộc sống của những người mắc bệnh, làm giảm liều lượng sử dụng của các loại thuốc khác cần thiết trong trị bệnh, tăng cường tác dụng của thuốc khác, làm chậm sự tiến triển của bệnh và/hoặc kéo dài sự sống cho bệnh nhân.

"Lượng hiệu quả để phòng bệnh" chỉ lượng dược phẩm (ví dụ, các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang), liệu pháp thứ nhất, liệu pháp thứ hai hoặc liệu pháp kết hợp đủ để phòng ngừa hoặc làm giảm tình trạng trầm trọng của một hoặc nhiều triệu chứng bệnh ung thư trong tương lai khi được sử dụng cho cá thể dễ mắc và/hoặc cá thể có thể mắc bệnh ung thư. Đối với mục đích phòng bệnh, các kết quả mong muốn hoặc có lợi bao gồm, ví dụ các kết quả như loại bỏ hoặc làm giảm nguy cơ, giảm nhẹ tính trầm trọng của bệnh trong tương lai, hoặc làm chậm sự bắt đầu của bệnh (ví dụ, làm chậm các triệu chứng hóa sinh, mô học và/hoặc hành vi của bệnh, các biến chứng của bệnh và các kiểu hình bệnh lý trung gian thể hiện trong suốt sự phát triển của bệnh trong tương lai).

Thuật ngữ "sử dụng đồng thời" như mô tả trong bản mô tả này có nghĩa là liệu pháp thứ nhất và liệu pháp thứ hai trong liệu pháp kết hợp được sử dụng cách nhau không quá 15 phút, chẳng hạn không quá khoảng 10, 15, hoặc 1 phút. Khi liệu pháp thứ nhất và liệu pháp thứ hai được sử dụng đồng thời thì chúng có thể có mặt trong cùng một dược phẩm (ví dụ, dược phẩm chứa cả liệu pháp thứ nhất và liệu pháp thứ

hai) hoặc trong các dược phẩm riêng rẽ (ví dụ, liệu pháp thứ nhất trong một dược phẩm và liệu pháp thứ hai có mặt trong một dược phẩm khác).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "sử dụng liên tiếp" có nghĩa là liệu pháp thứ nhất và liệu pháp thứ hai trong liệu pháp kết hợp được sử dụng cách nhau quá 15 phút, chẳng hạn quá khoảng 20, 30, 40, 50, 60 hoặc lâu hơn. Hoặc là liệu pháp thứ nhất hoặc là liệu pháp thứ hai có thể được sử dụng trước. Liệu pháp thứ nhất và liệu pháp thứ hai có mặt trong các dược phẩm riêng rẽ, nhưng có thể có mặt trong cùng hoặc khác gói hoặc kit thử.

Thuật ngữ "protein" chỉ polypeptit hoặc polyme của các axit amin có chiều dài bất kỳ (đầy đủ hoặc các đoạn) mà có thể là đường thẳng tuyến tính hoặc được phân nhánh, bao gồm các axit amin biến đổi và/hoặc bị ngắt quãng bởi các axit không amin. Ngoài ra, thuật ngữ còn bao gồm polyme của axit amin đã được biến đổi tự nhiên hoặc bằng sự can thiệp, bao gồm ví dụ sự hình thành liên kết disulfid, sự glycosyl hóa, sự lipid hóa, sự acetyl hóa, sự phosphoryl hóa hoặc bất kỳ sự biến đổi nào khác. Ngoài ra, thuật ngữ này còn bao gồm, ví dụ các polypeptit chứa một hoặc nhiều chất tương tự axit amin (ví dụ bao gồm các axit amin không tự nhiên, v.v...) cũng như các chất biến đổi đã được biết khác trong lĩnh vực. Các protein mô tả trong bản mô tả này có thể xảy ra tự nhiên, tức là được thu hoặc dẫn xuất từ một nguồn tự nhiên (ví dụ máu) hoặc được tổng hợp (ví dụ, tổng hợp bằng hóa học hoặc tổng hợp bằng các kỹ thuật ADN tái tổ hợp). Ví dụ về các protein được mô tả trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "chất chống vi trùng" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ một chất có khả năng ức chế (ví dụ, làm chậm, giảm, và/hoặc phòng ngừa) sự phát triển của một hoặc nhiều vi sinh vật. Sự phát triển vi trùng đáng kể có thể được đo hoặc chỉ ra bằng nhiều phương pháp đã biết trong lĩnh vực, chẳng hạn một hoặc nhiều phương pháp sau: (i) sự phát triển vi trùng trong một dược phẩm đủ để gây ra một hoặc nhiều tác dụng trái ngược cho cá thể khi dược phẩm được sử dụng cho cá thể; (ii) sự phát triển vi trùng tăng gấp hơn 10 lần trong một thời gian nhất định (ví dụ trong 24 giờ) theo sự nhiễm bẩn ngoại lai (ví dụ, tiếp xúc với 10-103 đơn vị hình thành khuẩn lạc ở nhiệt độ khoảng từ 20 đến 25°C). Dấu hiệu phân biệt khác của sự phát triển vi trùng được mô tả trong đơn U.S.S.N. 11/514030, nộp ngày 30/8/2006 mà do đó được sử dụng bằng cách tham khảo toàn bộ nó.

"Đường" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, monosacarit, disacartit, polysacarit và các dẫn xuất hoặc các biến thể của chúng. Đường thích hợp cho các dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ mannitol, sacroza, fructoza, lactoza, maltoza, và trehaloza.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "dược dụng", hoặc "tương thích dược" có nghĩa là chất không mang tính sinh học hoặc không mong muốn, ví dụ chất có thể được tích hợp vào một dược phẩm được sử dụng cho bệnh nhân mà không gây ra bất kỳ tác dụng sinh học không mong muốn đáng kể hoặc tương tác độc với bất kỳ thành phần nào của dược phẩm chứa nó.

Chất mang hoặc tá dược được dụng tốt hơn là đáp ứng các tiêu chuẩn bắt buộc của cuộc thử nghiệm chất độc và sản xuất và/hoặc được bao gồm trong Hướng dẫn thành phần không hoạt tính của Cơ quan sử dụng Thực phẩm và Thuốc của Mỹ.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, nội dung đề cập đến "không phải" giá trị hoặc thông số thường có nghĩa và mô tả "khác" giá trị hoặc thông số. Ví dụ, nếu taxan không được sử dụng thì có nghĩa là chất khác taxan được sử dụng.

Sự đề cập đến "khoảng" giá trị hoặc thông số nào đó trong bản mô tả này bao gồm (và mô tả) các phương án chỉ bản thân giá trị hoặc thông số đó. Ví dụ, phần mô tả chỉ "khoảng X" bao gồm sự mô tả về "X".

Như được mô tả trong bản mô tả này và trong yêu cầu bảo hộ sau đây, dạng số ít bao gồm các thành phần số nhiều trừ có các trường hợp chỉ định rõ ràng. Nên hiểu rằng khía cạnh và các phương án của sáng chế mô tả trong bản mô tả này gồm "bao gồm" và/hoặc "về cơ bản bao gồm" các khía cạnh và các phương án.

Phương pháp điều trị bệnh ung thư

Sáng chế đề xuất dược phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể (ví dụ người) bao gồm việc sử dụng cho cá thể một lượng hiệu quả dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ, albumin). Sáng chế đề xuất dược phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể (ví dụ người) bao gồm việc sử dụng cho cá thể một lượng hiệu quả dược phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và albumin. Liệu pháp điều trị có thể là liệu pháp đơn hoặc liệu pháp kết hợp. Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất dược phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể

bằng cách sử dụng cho cá thể một lượng hiệu quả tổ hợp của a) liệu pháp thứ nhất bao gồm được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ, albumin) và b) liệu pháp thứ hai có tác dụng điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, liệu pháp thứ hai bao gồm phẫu thuật, xạ trị, liệu pháp gen, miễn dịch trị liệu, cấy tủy xương, cấy tế bào thân, liệu pháp hormon, liệu pháp hướng đích, liệu pháp cryo, liệu pháp siêu âm, liệu pháp quang động và/hoặc hóa học trị liệu (ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng trong điều trị bệnh ung thư). Nên hiểu rằng sự đề cập đến và sự mô tả các phương pháp điều trị bệnh ung thư dưới đây là mang tính ví dụ và rằng sự mô tả này áp dụng tương đương với và bao gồm các phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng liệu pháp kết hợp.

Các ví dụ về các bệnh ung thư có thể được điều trị bằng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư biểu mô vò tuyến thượng thận, xơ hóa không rõ căn nguyên, bệnh ung thư liên quan đến AIDS (ví dụ, u lympho liên quan đến AIDS), bệnh ung thư hậu môn, bệnh ung thư ruột thừa, u sao bào (ví dụ ở não và tiểu não), bệnh ung thư biểu mô tế bào nền, bệnh ung thư đường mật (ví dụ ngoài gan), bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư xương, (khối u xương ác tính và u mô bào sợi ác tính), u não (ví dụ, u thần kinh đệm, u thần kinh đệm thân não, u sao bào ở não hoặc tiểu não (ví dụ, u sao bào lông, u sao bào tỏa lan, u sao bào mất biệt hóa (ác tính), u thần kinh đệm ác tính, u màng não thất, u thần kinh đệm ít nhánh, u màng não, u sọ hầu, u nguyên bào mạch, u nguyên bào tủy, u ngoại bì thần kinh nguyên thủy trên lều (lều tiểu não), u thần kinh đệm đường thị giác và u thần kinh đệm dưới đồi, và u nguyên bào đệm, bệnh ung thư vú, u tuyến/hạch cuống phổi, u hạch (ví dụ, u hạch dạ dày ruột), bệnh ung thư biểu mô không rõ căn nguyên, u lympho hệ thần kinh trung ương, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư đại tràng, các rối loạn tăng sinh tủy mãn tính, bệnh ung thư màng trong dạ con (ví dụ, bệnh ung thư dạ con), u màng não thất, bệnh ung thư thực quản, khối u họ Ewing, bệnh ung thư mắt (ví dụ, u ác tính trong mắt và u nguyên bào võng mạc), bệnh ung thư ống túi mật, bệnh ung thư dạ dày (bụng), u tế bào mầm, (ví dụ, ngoài sọ, ngoài tuyến sinh dục, buồng trứng), u lá nuôi thời kỳ thai nghén, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư tế bào gan (gan) (ví dụ bệnh ung thư biểu mô gan và u gan), bệnh ung thư dưới hầu, bệnh ung thư biểu mô tế bào tiểu đảo (tuyến tụy nội tiết), bệnh ung thư thanh quản, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư miệng và khoang miệng, bệnh ung thư miệng, bệnh

ung thư gan, bệnh ung thư phổi (ví dụ, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư tuyến ở phổi, và bệnh ung thư biểu mô có vảy ở phổi), bệnh ung thư lympho (ví dụ, u lympho), u nguyên bào tủy, u ác tính, u trung biểu mô, bệnh ung thư phổi có vảy di căn, bệnh ung thư miệng, hội chứng khối u đa tuyến nội tiết, hội chứng dị sinh tủy, các bệnh dị sinh tủy/tăng sinh tủy, bệnh ung thư khoang mũi và bệnh ung thư xoang bên mũi, bệnh ung thư mũi, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư thần kinh nội tiết, bệnh ung thư miệng hầu, bệnh ung thư buồng trứng (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô buồng trứng, u tế bào mầm buồng trứng, u buồng trứng khả năng ác tính thấp, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tuyến cận giáp, bệnh ung thư dương vật, bệnh ung thư màng bụng, bệnh ung thư hầu, u tế bào ưa crôm, u nguyên bào tuyến tủy và u ngoại bì thần kinh nguyên thủy trên lều, u tuyến yên, u phôi bào phổi ở trẻ em, u lympho, u lympho hệ thần kinh trung ương nguyên thủy (u vi bào thần kinh đệm), u cơ bạch huyết ở phổi, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư bể thận và bệnh ung thư ống niệu (bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp), xacôm cơ vân, bệnh ung thư tuyến nước bọt, bệnh ung thư da (ví dụ, u không ác tính (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tế bào có vảy), u ác tính, và bệnh ung thư biểu mô tế bào Merkel), bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư tế bào có vảy, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư cổ họng, u tuyến ức và bệnh ung thư biểu mô tuyến ức, bệnh ung thư tuyến giáp, xơ não củ, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư âm đạo, bệnh ung thư âm hộ, u Wilm, rối loạn tăng sinh lympho sau cấy ghép (PTLD), tăng sinh mạch khác thường đi kèm hội chứng u thần kinh da ngoại bì, chứng phù (như chứng phù đi kèm u não), hội chứng Meig.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin), trong đó bệnh ung thư là bệnh ung thư lympho (ví dụ u lympho). Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin, trong đó bệnh ung thư là bệnh ung thư lympho (ví dụ u lympho).

Theo một số phương án, bệnh ung thư lympho (ví dụ u lympho) là bệnh ung thư tế bào B. Các ví dụ về bệnh ung thư tế bào B bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở,

bệnh ung thư tế bào B tiền phôi (ví dụ bệnh bạch cầu nguyên bào lympho B tiền phôi/ u lympho) và bệnh ung thư tế bào B ngoại vi (ví dụ bệnh bạch cầu bạch huyết bào mãn tính tế bào B/bạch cầu dạng tiền lympho/ u lympho bạch huyết bào nhỏ (NHL bạch huyết bào nhỏ (SL)), u lympho nguyên bào/immunocytoma, u lympho tế bào mantel, u lympho trung tâm nang, u lympho nang (ví dụ các cấp tế bào: I (tế bào nhỏ), II (tế bào hỗn hợp và tế bào lớn), II (tế bào lớn) và/hoặc kiểu phụ: loại tế bào tỏa lan và chủ yếu là nhỏ), cấp độ thấp/u lympho không Hodgkin có nang (NHL), cấp giữa/NHL có nang, u lympho tế bào B vùng rìa (ví dụ ngoài hạch (ví dụ +/- tế bào bệnh ung thư bạch cầu B loại MALT) và/hoặc hạch (ví dụ, +/- tế bào bệnh ung thư bạch cầu B), u lympho vùng rìa to nách (ví dụ +/- lympho bào có lông), bạch cầu tế bào có gai, u tương bào/u tủy tế bào huyết tương (ví dụ u tủy và đa u tủy), lympho tế bào B lớn tỏa lan (ví dụ lympho tế bào B (tuyến ức) trung thất), NHL tỏa lan cấp giữa, lympho Burkitt, lympho tế bào B cấp cao, như Burkitt, NHL nguyên bào miễn dịch cấp cao, NHL limphom nguyên bào limphô cấp cao, NHL tế bào nhỏ không nhân khía cấp cao, NHL bệnh lớn, u lympho liên quan đến AID và macroglobulin huyết của Waldenstrom).

Theo một số phương án, bệnh ung thư lympho (ví dụ u lympho) là bệnh ung thư tế bào T và/hoặc bệnh ung thư tế bào NK giả định. Các ví dụ về bệnh ung thư tế bào T và/hoặc tế bào NK giả định bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư tế bào T tiền phôi (u lympho/bạch cầu nguyên bào lympho T) và bệnh ung thư tế bào T ngoại vi và tế bào NK (ví dụ, bạch cầu bạch huyết bào mãn tính tế bào T/bạch cầu tiền bạch huyết cầu, và bạch cầu tế bào lympho hạt lớn (LGL) (ví dụ, loại tế bào T và/hoặc loại tế bào NK), u lympho tế bào T của da (ví dụ bệnh nấm/hội chứng Sezary), các u lympho tế bào T nguyên phát không xác định (ví dụ, các loại tế bào (ví dụ, tế bào kích thước trung bình, tế bào kết hợp cỡ trung và lớn), tế bào lớn, tế bào epithelomalympho, u lympho tế bào T viêm gan lá nách γδ và u lympho tế bào T viêm lớp mỡ dưới da), u lympho tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch (AILD), u lympho trung khu thần kinh mạch, u lympho tế bào T ruột, (ví dụ, +/- liên quan đến bệnh ở ruột), u lympho tế bào T ở người lớn/bệnh bạch cầu (ATL), u lympho tế bào lớn tự ghép (ALCL) (ví dụ, các loại CD30+, T- và tế bào không), u lympho tế bào lớn tự ghép và các loại u giống Hodgkin).

Theo một số phương án, bệnh ung thư lympho (ví dụ u lympho) là bệnh Hodgkin. Ví dụ, bệnh Hodgkin có thể là thể ưu thế tế bào lympho, thể xơ hạt, thể tế bào hỗn hợp, thể cạn kiệt tế bào lympho và/hoặc thể giàu tế bào lympho.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin), trong đó bệnh ung thư là bệnh bạch cầu. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin, trong đó bệnh ung thư là bệnh bạch cầu. Theo một số phương án, bệnh bạch cầu là bạch cầu mãn tính. Ví dụ về bệnh bạch cầu mãn tính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bạch cầu (bạch cầu hạt) tủy bào mãn tính I, bạch cầu tủy xương mãn tính và bạch cầu tế bào lympho mãn tính (CLL). Theo một số phương án, bệnh bạch cầu là bạch cầu cấp tính. Ví dụ về bệnh bạch cầu cấp tính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh ung thư bạch cầu dạng tủy cấp tính, bệnh ung thư bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính và bệnh ung thư bạch cầu tủy bào cấp tính (ví dụ, nguyên tủy bào, tiền tủy bào, tủy bào, bạch cầu đơn nhân và chứng tăng hồng-bạch cầu).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng các được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin), trong đó bệnh ung thư là khối u lỏng hoặc u tương bào. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin, trong đó bệnh ung thư là khối u lỏng hoặc u tương bào. U tương bào bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, u tủy. U tủy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u tương bào ngoài tủy sống, u tủy đơn và đa u tủy. Theo một số phương án, u tương bào là đa u tủy.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn

xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin), trong đó bệnh ung thư là đa u tủy. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin, trong đó bệnh ung thư là đa u tủy. Các ví dụ về đa u tủy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đa u tủy IgG, đa u tủy IgA, đa u tủy IgD, đa u tủy IgE và đa u tủy không kích thích bài tiết. Theo một số phương án, đa u tủy là đa u tủy IgG. Theo một số phương án, đa u tủy là đa u tủy IgG. Theo một số phương án, đa u tủy là đa u tủy âm i hoặc không đau. Theo một số phương án, đa u tủy là đa u tủy đang tiến triển. Theo một số phương án, đa u tủy có thể kháng thuốc, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, bortezomib, dexamethason (Dex-), doxorubicin (Dox-), và melphalan (LR).

Theo một số phương án, cá thể có thể là người có gen, đột biến gen hoặc đa hình được kết hợp với đa u tủy (ví dụ, ras, PTEN, Rb1, MTS1/p16INK4A/ CDKN2, MTS2/p15INK4B, và/hoặc p53) hoặc có một hoặc nhiều bản sao phụ của một gen được kết hợp với đa u tủy. Theo một số phương án, cá thể có một ras hoặc đột biến PTEN. Theo một số phương án, các tế bào bệnh ung thư phụ thuộc vào con đường mTOR để dịch mã một hoặc nhiều mARN. Theo một số phương án, các tế bào bệnh ung thư không có khả năng tổng hợp mARN bằng con đường độc lập với mTOR. Theo một số phương án, các tế bào bệnh ung thư giảm hoặc không có hoạt tính PTEN hoặc giảm hoặc không thể hiện PTEN so với các tế bào không bệnh ung thư. Theo một số phương án, các tế bào bệnh ung thư tăng hoạt tính và/hoặc thể hiện AKT so với các tế bào không bệnh ung thư.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin), trong đó bệnh ung thư là khối u rắn. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin, trong đó bệnh ung thư là khối u rắn. Theo một số phương án, khối u rắn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư mô liên kết và bệnh ung thư biểu mô như sacôm xơ, sacôm niêm, sacôm mỡ, sacôm sụn, bệnh ung thư xương, u nguyên sống, sacôm mạch,

sacôm nội mô, sacôm bạch huyết, sacôm nội mô bạch huyết, sacôm Kaposi, sacôm mô mềm, sacronomasynovioma tử cung, u trung biểu mô, khối u Ewing, sacôm cơ trơn, bệnh ung thư biểu mô kết tràng, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư biểu mô tế bào có vảy, bệnh ung thư biểu mô tế bào nền, bệnh ung thư tuyến, bệnh ung thư biểu mô tuyến biểu mô, bệnh ung thư biểu mô tuyến bã nhờn, bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú, bệnh ung thư biểu mô tuyến nhú, caxinom u tuyến, bệnh ung thư tuyến giáp thể tủy, bệnh ung thư biểu mô phát sinh từ phế quản, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư biểu mô ống mật, bệnh ung thư nhau thai, u tính, bệnh ung thư biểu mô phổi, khối u Wilm, bệnh ung thư cổ, khối u ở tinh hoàn, bệnh ung thư biểu mô phổi, bệnh ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư biểu mô bàng quang, bệnh ung thư biểu mô, u thần kinh đệm, u bào hình sao, u nguyên bào tủy, u sọ hầu, u màng não thất, u tuyến tủy, u nguyên bào mạch máu, u dây thần kinh thính giác, u thần kinh đệm ít nhánh, u màng não, u melanin, u nguyên bào thần kinh và u nguyên bào võng mạc.

Theo đó, theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin), trong đó bệnh ung thư là bệnh ung thư vú. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư vú cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và albumin. Theo một số phương án, bệnh ung thư vú là bệnh ung thư vú giai đoạn đầu, bệnh ung thư vú không di căn, bệnh ung thư vú ở giai đoạn phát triển, bệnh ung thư vú giai đoạn IV, bệnh ung thư vú ở giai đoạn phát triển nhưng chưa di căn, bệnh ung thư vú di căn, bệnh ung thư vú tái phát, bệnh ung thư vú trong chế độ hỗ trợ điều trị hoặc bệnh ung thư vú ở chế độ hỗ trợ trước điều trị. Theo một số phương án cụ thể, bệnh ung thư vú đang ở chế độ hỗ trợ trước điều trị. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư ở (các) giai đoạn phát triển. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư vú (có thể HER2 dương tính hoặc HER2 âm tính), bao gồm ví dụ bệnh ung thư vú ở giai đoạn phát triển, bệnh ung thư vú giai

đoạn IV, bệnh ung thư vú ở giai đoạn phát triển nhưng chưa di căn và bệnh ung thư vú di căn. Theo một số phương án, cá thể có thể là người có gen, đột biến gen hoặc đa hình liên quan đến bệnh ung thư vú (ví dụ, BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, RAD51, AR, DIRAS3, ERBB2, TP53, AKT, PTEN, và/hoặc PI3K) hoặc có một hoặc nhiều bản sao phụ của một gen (ví dụ, một hoặc nhiều bản sao phụ của gen HER2) liên quan đến bệnh ung thư vú. Theo một số phương án, phương pháp còn xác định nhóm bệnh nhân bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư vú) dựa trên tình trạng thụ thể hormone của các bệnh nhân có tế bào khối u không thể hiện cả ER và PgR và đưa vào cơ thể bệnh nhân một lượng hiệu quả được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ, albumin).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ, albumin), trong đó bệnh ung thư là bệnh ung thư biểu mô tế bào thận (hay còn gọi là bệnh ung thư thận, bệnh ung thư biểu mô tuyến thận). Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa albumin, trong đó bệnh ung thư là bệnh ung thư biểu mô tế bào thận. Theo một số phương án, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận là bệnh ung thư tuyến. Theo một số phương án, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận là bệnh ung thư biểu mô tế bào thận thể tế bào sáng, bệnh ung thư biểu mô thể bào thận thể nhú (hay còn gọi là bệnh ung thư biểu mô tế bào thận dễ nhuộm), bệnh ung thư biểu mô tế bào thận kỵ nhuộm màu, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận ống góp, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận thể hạt, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận thể hạt hỗn hợp, u mạch mỡ hoặc u thư biểu mô tế bào thận thể thoi. Theo một số phương án, cá thể có thể là người có gen, đột biến gen hoặc đa hình kết hợp với bệnh ung thư biểu mô tế bào thận (ví dụ VHL, TSC1, TSC2, CUL2, MSH2, MLH1, INK4a/ARF, MET, TGF- α , TGF- β 1, IGF-1, IGF-1R, AKT, và/hoặc PTEN) hoặc có một hoặc nhiều bản sao ngoài của gen liên quan đến bệnh ung thư biểu mô tế bào thận. Theo một số phương án, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận kết hợp với (1) hội chứng von Hippel-Lindau (VHL), (2) bệnh ung thư biểu mô thận thể nhú di truyền (HPRC), (3) u tế bào hạt tuyến mang tai thận theo rãnh (FRO) kết hợp với hội chứng Birt-Hogg-Dube (BHDS)

hoặc (4) bệnh ung thư biểu mô thận di truyền (HRC). Sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào thận ở bất kỳ giai đoạn nào trong số 4 giai đoạn I, II, III hoặc IV, theo Ủy ban phối hợp về nhóm giai đoạn bệnh ung thư Mỹ (AJCC). Theo một số phương án, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận là bệnh ung thư biểu mô tế bào thận giai đoạn IV.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin), trong đó bệnh ung thư là bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin, trong đó bệnh ung thư là bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Theo một số phương án, bệnh ung thư tuyến tiền liệt là bệnh ung thư tuyến. Theo một số phương án, bệnh ung thư tuyến tiền liệt là sacôm, khối u thần kinh nội tiết, bệnh ung thư tế bào nhỏ, bệnh ung thư ống tuyến hoặc u lympho. Sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt ở bất kỳ giai đoạn nào trong số 4 giai đoạn A, B, C hoặc D, theo hệ thống giai đoạn Jewett. Theo một số phương án, bệnh ung thư tuyến tiền liệt là bệnh ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn A (là loại bệnh ung thư không thể cảm nhận được khi kiểm tra trực tràng). Theo một số phương án, bệnh ung thư tuyến tiền liệt là bệnh ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn B (khối u liên quan đến tế bào bên trong tuyến tiền liệt, nó có thể được cảm nhận khi kiểm tra trực tràng hoặc được phát hiện bằng sinh tiết được thực hiện do mức PSA cao.) Theo một số phương án, bệnh ung thư tuyến tiền liệt là bệnh ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn C (tức là loại bệnh ung thư lan rộng bên ngoài tuyến tiền liệt tới các tế bào lân cận). Theo một số phương án, bệnh ung thư tuyến tiền liệt là bệnh ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn D. Theo một số phương án, bệnh ung thư tuyến tiền liệt có thể là bệnh ung thư tuyến tiền liệt độc lập androgen (hormon nam) (AIPC). Theo một số phương án, bệnh ung thư tuyến tiền liệt có thể là bệnh ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc androgen (AIPC). Theo một số phương án, bệnh ung thư tuyến tiền liệt có thể kháng liệu pháp hormon. Theo một số phương án, bệnh ung thư tuyến tiền liệt về căn bản có thể kháng liệu pháp hormon. Theo một số phương án, cá thể có thể là người có gen, đột biến gen hoặc đa hình kết hợp với bệnh ung thư

tuyến tiền liệt (ví dụ RNASEL/HPC1, ELAC2/HPC2, SR-A/MSR1, CHEK2, BRCA2, PON1, OGG1, MIC-1, TLR4, và/hoặc PTEN) hoặc có một hoặc nhiều bản sao ngoài của gen kết hợp với bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin), trong đó bệnh ung thư là bệnh ung thư phổi. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin, trong đó bệnh ung thư là bệnh ung thư phổi. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC). Các ví dụ về NSCLC bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư biểu mô tế bào lớn (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô thần kinh nội tiết, bệnh ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào lớn kết hợp, bệnh ung thư biểu mô dạng đáy, bệnh ung thư biểu mô, bệnh ung thư biểu mô giống epithemalympho, bệnh ung thư biểu mô thể tế bào sáng và bệnh ung thư biểu mô tế bào lớn với kiểu hình gậy), bệnh ung thư tuyến (ví dụ, tuyến ống, tuyến nhú (ví dụ bệnh ung thư biểu mô vách phế nang, thể tế bào không nhầy, nhầy, tế bào nhầy và không nhầy kết hợp), bệnh ung thư tuyến rắn với chất nhầy, bệnh ung thư tuyến với các kiểu phụ hỗn hợp, bệnh ung thư tuyến bào thai biệt hóa, bệnh ung thư tuyến (chất keo coloit) thể nhầy, caxinom u tuyến nhầy, bệnh ung thư tuyến nhẵn và bệnh ung thư tuyến tế bào sáng), khối u phổi thần kinh nội tiết và bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy. Theo một số phương án, theo phân loại TNM, NSCLC có thể là khối u giai đoạn T (khối u nguyên phát), khối u giai đoạn N (các hạch bạch huyết lân cận) hoặc khối u giai đoạn M (di căn xa). Theo một số phương án, bệnh ung thư phổi là u tế bào ưa bạc (điển hình hoặc không điển hình), bệnh ung thư biểu mô tuyến vảy, u vành khăn hoặc bệnh ung thư biểu mô tuyến nước bọt (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô thể nang hạch hoặc bệnh ung thư biểu mô dạng nhầy). Theo một số phương án, bệnh ung thư phổi là bệnh ung thư biểu mô với các thành phần đa hình, sacôm (ví dụ, các bệnh ung thư biểu mô với tế bào khổng lồ hoặc tế bào hình thoi, bệnh ung thư biểu mô tế bào hình thoi, bệnh ung thư biểu mô tế bào khổng lồ, caxinosacom hoặc u nguyên bào phổi). Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC; hay còn gọi là bệnh ung thư

biểu mô tế bào dạng hạt lúa mạch). Bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ có thể là bệnh ung thư tế bào nhỏ thời kỳ giới hạn, thời kỳ lan tràn hoặc tái phát. Theo một số phương án, cá thể có thể là người có gen, đột biến gen hoặc đa hình bị nghi hoặc chắc chắn mắc bệnh ung thư phổi (ví dụ SASH1, LATS1, IGF2R, PARK2, KRAS, PTEN, Kras2, Krag, Pas1, ERCC1, XPD, IL8RA, EGFR, α_1 -AD, EPHX, MMP1, MMP2, MMP3, MMP2, IL1 β , RAS, và/hoặc AKT) hoặc có một hoặc nhiều bản sao phụ kết hợp với bệnh ung thư phổi.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin), trong đó bệnh ung thư là bệnh ung thư não. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin, trong đó bệnh ung thư là bệnh ung thư não. Theo một số phương án, bệnh ung thư não là u thần kinh đệm, u thần kinh đệm thân não, u bào hình sao não hoặc u bào hình sao tiểu não (ví dụ, u bào hình sao lông, u bào hình sao tỏa lan hoặc u bào hình sao (ác tính) thoái biến, u thần kinh đệm ác tính, u màng não thất, u màng não, u sọ hầu, u nguyên bào mạch, u nguyên bào tủy, u ngoại bì thần kinh nguyên thủy trên lều, đường dẫn thị giác và u thần kinh đệm dưới đồi hoặc u nguyên bào đệm. Theo một số phương án, bệnh ung thư não là u nguyên bào đệm (hay còn gọi là nhiều dạng u nguyên bào đệm hoặc u bào hình sao). Theo một số phương án, u nguyên bào đệm kháng liệu pháp xạ trị. Theo một số phương án, u nguyên bào đệm nhạy xạ trị. Theo một số phương án, u nguyên bào đệm có thể dưới lều não. Theo một số phương án, u nguyên bào đệm là trên lều não. Theo một số phương án, cá thể có thể là người có gen, đột biến gen hoặc đa hình kết hợp với bệnh ung thư não (ví dụ u nguyên bào đệm) (ví dụ NRP/B, MAGE-E1, MMACI-E1, PTEN, LOH, p53, MDM2, DCC, TP-73, Rb1, EGFR, PDGFR- α , PMS2, MLH1, và/hoặc DMBT1) hoặc có một hoặc nhiều bản sao phụ của gen kết hợp với bệnh ung thư não (ví dụ u nguyên bào đệm) (ví dụ MDM2, EGFR, và PDGR- α).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn

xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin), trong đó bệnh ung thư là u melanin. Theo một số phương án đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin, trong đó bệnh ung thư là u melanin.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin), trong đó bệnh ung thư là bệnh ung thư buồng trứng. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin, trong đó bệnh ung thư là bệnh ung thư buồng trứng. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư biểu mô buồng trứng. Ví dụ về phân loại mô học bệnh ung thư biểu mô buồng trứng mẫu bao gồm: u nang huyết thanh (ví dụ u tuyến nang huyết thanh lành tính, u tuyến nang huyết thanh với hoạt tính tăng sản của các tế bào biểu mô và những bất thường hạt nhân nhưng không có sự phát triển mang tính phá hủy thâm nhiễm hoặc caxinom u tuyến huyết thanh), u nang nhầy (ví dụ, u nang tuyến nhầy lành tính, u nang tuyến nhầy với hoạt tính tăng sản của các tế bào biểu mô và những bất thường hạt nhân nhưng không không có sự phát triển mang tính phá hủy thâm nhiễm hoặc caxinom u tuyến nhầy), u màng trong tử cung (ví dụ, u nang màng trong tử cung lành tính, các u màng trong tử cung với hoạt tính tăng sản của các tế bào biểu mô và những bất thường hạt nhân nhưng không có sự phát triển mang tính phá hủy thâm nhiễm hoặc bệnh ung thư biểu mô tuyến màng trong tử cung), các khối u (trung thận) tế bào sáng (ví dụ, các khối u tế bào sáng lành tính, khối u tế bào sáng với hoạt tính tăng sản của các tế bào biểu mô và những bất thường hạt nhân nhưng không không có sự phát triển mang tính phá hủy thâm nhiễm hoặc caxinmon u tuyến tế bào sáng), các khối u chưa được phân loại mà không thể được phân vào một trong các nhóm kể trên hoặc các khối u ác tính khác). Theo một số phương án, bệnh ung thư biểu mô buồng trứng là ở giai đoạn I (ví dụ giai đoạn IA, IB, hoặc IC), giai đoạn II (ví dụ, giai đoạn HA, HB hoặc HC), giai đoạn III (ví dụ, giai đoạn IIIA, HIB hoặc HIC) hoặc giai đoạn IV. Theo một số phương án, cá thể có thể là người có gen, đột biến gen hoặc đa hình kết hợp với

bệnh ung thư buồng trứng (ví dụ BRCA1 hoặc BRCA2) hoặc có một hoặc nhiều bản sao phụ của gen kết hợp với bệnh ung thư buồng trứng (ví dụ, một hoặc nhiều bản sao phụ của gen HER2).

Theo một số phương án, bệnh ung thư là u tế bào phôi buồng trứng. Ví dụ về tiểu loại mô bệnh học bao gồm u tế bào mầm chưa biệt hóa hoặc các u tế bào phôi khác (ví dụ u xoang nội bì như các u gan hoặc u trong ruột, bệnh ung thư biểu mô phôi, olyembryomas, bệnh ung thư nhau thai, u quái hoặc u dạng phổi hợp). Các u quái ví dụ là u quái non, u quái trưởng thành, u quái rắn và u quái nang (ví dụ u nang bì như u quái nang trưởng thành và u nang bì chuyển thành ác tính). Một số u quái là đơn bì và được chuyên hóa cao, chẳng hạn bệnh ung thư buồng trứng tiết thyroxin, u tế bào ưa bạc, bệnh ung thư buồng trứng tiết thyroxin và u tế bào ưa bạc hoặc các u khác (ví dụ, u thần kinh ngoại bì ác tính và u màng não thất). Theo một số phương án, u tế bào phôi buồng trứng ở giai đoạn I (ví dụ giai đoạn IA, IB, hoặc IC), giai đoạn II (ví dụ, giai đoạn HA, HB hoặc IIC), giai đoạn III (ví dụ, giai đoạn IIIA, HIB hoặc HIC) hoặc giai đoạn IV.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin), trong đó bệnh ung thư là bệnh ung thư thần kinh nội tiết. Theo một số phương án, cá thể có thể là người có gen, đột biến gen hoặc đa hình kết hợp với bệnh ung thư thần kinh nội tiết (ví dụ TSC1, TSC2, IGF-1, IGF-1R, và/hoặc VHL) hoặc có một hoặc nhiều bản sao phụ của gen kết hợp với bệnh ung thư thần kinh nội tiết.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin), trong đó bệnh ung thư là bệnh ung thư kết tràng. Theo một số phương án, cá thể có thể là người có gen, đột biến gen hoặc đa hình kết hợp với bệnh ung thư kết tràng (ví dụ, RAS, AKT, PTEN, POK, và/hoặc EGFR) hoặc có một hoặc nhiều bản sao phụ của gen kết hợp với bệnh ung thư kết tràng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin), trong đó bệnh ung thư có đặc điểm là sự hoạt hóa PI3K và/hoặc AKT. Theo một số phương án, bệnh ung thư có đặc điểm là sự hoạt hóa PI3K và/hoặc AKT là bệnh ung thư vú HER2⁺, bệnh ung thư bạch cầu mãn tính dạng tủy, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư niêm mạc tử cung, sacôm, bệnh ung thư biểu mô gai ở đầu và cổ hoặc bệnh ung thư tuyến giáp. Theo một số phương án, bệnh ung thư còn có đặc điểm là sự khuếch đại gen AKT.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin), trong đó bệnh ung thư có đặc điểm là sự quá thể hiện của cyclin D1. Theo một số phương án, bệnh ung thư có đặc điểm là sự biểu hiện quá cyclin D là lympho tế bào vỏ não hoặc bệnh ung thư vú.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin), trong đó bệnh ung thư có đặc điểm là sự thể hiện quá cMYC. Theo một số phương án, bệnh ung thư có đặc điểm là sự biểu hiện quá cMYC là lympho Burkitt.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin), trong đó bệnh ung thư có đặc điểm là sự thể hiện quá HIF. Theo một số phương án, bệnh ung thư với đặc điểm là sự biểu hiện quá HIF là bệnh ung thư biểu mô tế bào thận hoặc Von Hippel-Lindau. Theo một số phương án, bệnh ung thư còn bao gồm đột biến VHL.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin), trong đó bệnh ung thư có đặc điểm là sự

suy giảm TSC1 và/hoặc TSC2. Theo một số phương án, bệnh ung thư có đặc điểm là TSC1 và/hoặc TSC2 là xơ cứng não củ hoặc u cơ bạch huyết ở phổi.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin), trong đó bệnh ung thư có đặc điểm là đột biến TSC2. Theo một số phương án, bệnh ung thư có đặc điểm là đột biến TSC2 là u mạch cơ mỡ ở thận.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin), trong đó bệnh ung thư có đặc điểm là đột biến PTEN. Theo một số phương án, đột biến PTEN là sự mất chức năng PTEN. Theo một số phương án, bệnh ung thư với đặc điểm là đột biến PTEN là u nguyên bào đệm, bệnh ung thư niêm mạc tử cung, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, sarcoma hoặc bệnh ung thư vú.

Theo một số phương án, các phương pháp điều trị được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng để điều trị loại bệnh ung thư không phải là u rắn (tức là khác u rắn). Theo một số phương án, các phương pháp điều trị được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng để điều trị loại bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư biểu mô. Theo một số phương án, các phương pháp điều trị được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng để điều trị loại bệnh ung thư không phải là sarcoma. Theo một số phương án, các phương pháp điều trị được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng để điều trị loại bệnh ung thư không phải là u lympho. Theo một số phương án, các phương pháp điều trị được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng để điều trị loại bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư kết tràng (tức là khác bệnh ung thư kết tràng). Theo một số phương án, các phương pháp điều trị được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng để điều trị loại bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư vú (tức là khác bệnh ung thư vú). Theo một số phương án, các phương pháp điều trị được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng để điều trị loại bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư buồng trứng, bệnh

ung thư não và/hoặc bệnh ung thư tuyến tiền liệt (tức là khác bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư não và/hoặc bệnh ung thư tuyến tiền liệt).

Bất kỳ phương pháp điều trị nào được mô tả trong bản mô tả này đều có thể được sử dụng để điều trị u nguyên phát. Bất kỳ phương pháp điều trị nào được mô tả trong bản mô tả này đều có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư di căn (tức là bệnh ung thư bị di căn từ u nguyên phát). Bất kỳ phương pháp điều trị nào được mô tả trong bản mô tả này đều có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển. Bất kỳ phương pháp điều trị nào được mô tả trong bản mô tả này đều có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển nhưng chưa di căn. Bất kỳ phương pháp điều trị nào được mô tả trong bản mô tả này đều có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư ở giai đoạn sớm. Bất kỳ phương pháp điều trị nào được mô tả trong bản mô tả này đều có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư đang thuyên giảm. Theo một số phương án của bất kỳ phương pháp điều trị nào được mô tả trong bản mô tả này, bệnh ung thư tái phát sau khi thuyên giảm. Theo một số phương án của bất kỳ phương pháp điều trị nào được mô tả trong bản mô tả này, bệnh ung thư là bệnh ung thư đang tiến triển. Bất kỳ phương pháp điều trị nào được mô tả trong bản mô tả này đều có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư kháng liệu pháp hormon. Bất kỳ phương pháp điều trị nào được mô tả trong bản mô tả này đều có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư HER-2 dương tính. Bất kỳ phương pháp điều trị nào được mô tả trong bản mô tả này đều có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư HER-2 âm tính.

Bất kỳ phương pháp điều trị nào được mô tả trong bản mô tả này đều có thể được sử dụng để điều trị cho cá thể (ví dụ người) đã được chuẩn đoán hoặc nghi ngờ mắc bệnh ung thư. Theo một số phương án, cá thể có thể là người biểu hiện một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh ung thư. Theo một số phương án, cá thể có thể mắc bệnh ở giai đoạn phát triển hoặc ở mức độ nhẹ hơn, chẳng hạn như kích thước khối u bé. Theo một số phương án, cá thể đang bị bệnh ung thư ở giai đoạn đầu. Theo một số phương án, cá thể đang bị bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển. Theo một số phương án của bất kỳ phương pháp điều trị nào được mô tả trong bản mô tả này, cá thể có thể là người có gen di truyền (ví dụ yếu tố rủi ro) mắc bệnh ung thư mà đã hoặc chưa được chuẩn đoán mắc bệnh ung thư. Theo một số phương án, những yếu tố rủi ro này bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, tuổi, giới tính, chủng tộc, chế độ ăn uống, tiền sử bệnh trước đó, sự hiện diện của bệnh tiền thân, yếu tố gen (ví dụ, di truyền) và

sự tiếp xúc với môi trường. Theo một số phương án, các cá thể có nguy cơ mắc bệnh ung thư bao gồm, ví dụ các cá thể có họ hàng từng mắc bệnh này và các cá thể có nguy cơ được xác định bởi sự phân tích các chất đánh dấu gen hoặc hóa sinh.

Bất kỳ phương pháp điều trị nào được mô tả trong bản mô tả này có thể được thực hành trong chế độ hỗ trợ điều trị. Bất kỳ phương pháp điều trị nào được mô tả trong bản mô tả này có thể được thực hành trong chế độ hỗ trợ trước điều trị, tức là phương pháp có thể được tiến hành trước liệu pháp đầu tiên/cuối cùng. Theo một số phương án, bất kỳ phương pháp điều trị nào được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị cho cá thể đã từng được điều trị trước đó. Theo một số phương án, bất kỳ phương pháp điều trị nào được mô tả trong bản mô tả này đều có thể được sử dụng để điều trị cho cá thể chưa từng được điều trị trước đó. Bất kỳ phương pháp điều trị nào được mô tả trong bản mô tả này đều có thể được sử dụng để điều trị cho cá thể có nguy cơ mắc bệnh ung thư nhưng chưa được chuẩn đoán bị bệnh ung thư. Bất kỳ phương pháp điều trị nào được mô tả trong bản mô tả này đều có thể được sử dụng làm liệu pháp bước đầu. Bất kỳ phương pháp điều trị nào được mô tả trong bản mô tả này đều có thể được sử dụng làm liệu pháp thứ hai.

Theo một số phương án của bất kỳ phương pháp điều trị nào được mô tả trong bản mô tả này, taxan không được sử dụng cho cá thể. Theo một số phương án, taxan đưa vào cá thể không phải là được phẩm chứa hạt nano. Theo một số phương án, được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó không được sử dụng cùng với taxan. Theo một số phương án, taxan không được sử dụng cho cá thể trong suốt thời gian cá thể đang nhận được một hoặc nhiều liều được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó. Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng taxan trước khi bắt đầu được điều trị bằng được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó. Ví dụ, cá thể có thể được nhận taxan một hoặc nhiều ngày, tuần, tháng hoặc năm trước khi bắt đầu được điều trị bằng được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó. Theo một số phương án, cá thể không bao giờ nhận được taxan trước khi bắt đầu được điều trị bằng được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó. Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng taxan sau khi được điều trị bằng được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó. Theo một số phương án, cá thể không bao giờ được điều trị bằng taxan sau khi được điều trị bằng được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất

của nó. Theo một số phương án, dược phẩm, liệu pháp thứ nhất và/hoặc liệu pháp thứ hai không chứa taxan. Trong các phương án khác, dược phẩm, liệu pháp thứ nhất và/hoặc liệu pháp thứ hai bao gồm taxan. Theo một số phương án, liệu pháp thứ nhất và/hoặc liệu pháp thứ hai không bao gồm polypeptit SPARC hoặc kháng thể kháng SPARC (tức là khác polypeptit SPARC hoặc kháng thể kháng SPARC).

Bất kỳ phương pháp điều trị nào được mô tả trong bản mô tả này đều có thể được sử dụng để điều trị, ổn định, phòng ngừa, và/hoặc làm chậm mọi loại hoặc giai đoạn bệnh ung thư. Theo một số phương án, tuổi của cá thể ít nhất là 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, hoặc 85. Theo một số phương án, một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh ung thư được cải thiện hoặc loại bỏ. Theo một số phương án, kích thước khối u, số lượng tế bào bệnh ung thư hoặc tỷ lệ phát triển của khối u giảm đi ít nhất khoảng 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% hoặc 100%. Theo một số phương án, bệnh ung thư được làm chậm sự tiến triển hoặc được phòng ngừa.

Liệu pháp kết hợp

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất dược phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng các liệu pháp kết hợp. Theo đó, theo một số phương án, liệu pháp thứ hai có tác dụng điều trị bệnh ung thư cũng được áp dụng cho cá thể. Theo một số phương án, liệu pháp thứ hai bao gồm phẫu thuật, xạ trị, liệu pháp gen, miễn dịch trị liệu, cấy tủy xương, cấy tế bào thân, liệu pháp hormon, liệu pháp hướng đích, liệu pháp cryo, liệu pháp siêu âm, liệu pháp quang động và/hoặc hóa học trị liệu (ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất hoặc các muối được dùng của các hợp chất đó có tác dụng điều trị bệnh ung thư). Cần hiểu rằng sự đề cập đến và sự mô tả các phương pháp điều trị bệnh ung thư ở trên mang tính và rằng sự mô tả này áp dụng tương đương với và bao gồm các phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng liệu pháp kết hợp.

Theo khía cạnh này, sáng chế đề xuất dược phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể một lượng hiệu quả dược phẩm của a) liệu pháp thứ nhất bao gồm dược phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ, albumin) và b) liệu pháp thứ hai có tác dụng điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, liệu pháp thứ hai bao gồm phẫu thuật, xạ trị, liệu pháp gen, miễn dịch trị liệu, cấy tủy xương, cấy tế bào thân, liệu pháp hormon, liệu pháp hướng đích, liệu pháp cryo, liệu pháp siêu âm, liệu pháp quang động và/hoặc hóa học trị liệu (ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng

trong điều trị bệnh ung thư). Theo một số phương án, liệu pháp thứ nhất và/hoặc liệu pháp thứ hai không chứa taxan. Trong các phương án khác, liệu pháp thứ nhất và/hoặc liệu pháp thứ hai chứa taxan. Trong một số phương pháp, liệu pháp thứ nhất và/hoặc liệu pháp thứ hai không bao gồm polypeptit SPARC hoặc kháng thể kháng SPARC.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả của ít nhất một chất hóa trị liệu khác. Theo một số phương án, các hạt nano chứa rapamycin và albumin. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu là bất kỳ chất nào trong các chất (và theo một số phương án là bất kỳ chất nào được chọn từ nhóm bao gồm) các chất chống chuyển hóa (bao gồm các chất tương tự nucleosit), các chất dựa trên platin, các chất alkyl hóa, các chất ức chế kinaza tyrosin, các chất kháng sinh chống u bướu, vinca alkloid, chất ức chế proteasom, các chất điều biến của HER2/neu (chẳng hạn như các chất ức chế của HER2/neu ví dụ Herceptin[®]), các chất điều biến của EGFR (chẳng hạn như các chất ức chế của EGFR, ví dụ Erbitux[®]), các chất điều biến của VEGFR, các chất ức chế farnosyltransferaza và các chất ức chế topoisomeraza. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu không phải là taxan (nghĩa là, hợp chất là chất hóa trị liệu khác taxan). Sự kết hợp tốt nhất để áp dụng liên tiếp hoặc đồng thời giữa chất hóa trị liệu khác và hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin) là sự kết hợp thể hiện hoạt tính chống bệnh ung thư tăng cường khi so sánh với việc áp dụng riêng rẽ các thành phần, đặc biệt là sự kết hợp dẫn đến sự thoái trào của bệnh ung thư và/hoặc chữa trị bệnh ung thư.

Các chất hóa trị liệu được mô tả trong bản mô tả này có thể chính là các chất đó, các muối và các este được dụng của các chất đó cũng như các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân đối ảnh, các hỗn hợp triệt quang và các chất tương tự. Chất hóa trị liệu hoặc các chất như mô tả có thể được sử dụng cũng như được phẩm chứa các chất đó, trong đó được phẩm bao gồm chất dẫn thuốc chất mang được dụng hoặc chất tương tự.

Chất hóa trị liệu có thể có trong được phẩm chứa hạt nano. Ví dụ, theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm

chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả một dược phẩm chứa các hạt nano chứa ít nhất một chất hóa trị liệu khác và protein mang (chẳng hạn albumin). Theo một số phương án, phương pháp bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả dược phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin; và b) một lượng hiệu quả một dược phẩm chứa các hạt nano chứa ít nhất một chất hóa trị liệu khác và protein mang (chẳng hạn albumin). Theo một số phương án, chất hóa học trị là bất kỳ chất nào trong các chất (và theo một số phương án là các chất được chọn từ nhóm bao gồm) thiocolchicin hoặc dẫn xuất thiocolchicin (như thiocolchicin dạng dime, bao gồm ví dụ nab-5404, nab-5800, và nab-5801), và geldanamycin hoặc dẫn xuất geldanamycin (như 17-aryl amino geldanamycin (17-AAG)). Theo một số phương án, chất hóa trị liệu là taxan hoặc dẫn xuất taxan (ví dụ, paclitaxel, docetaxel, và ortataxel). Theo một số phương án, chất hóa trị liệu không phải là taxan. Trong các phương án khác, chất hóa trị liệu không phải là taxan. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu là 17-AAG. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu là thiocolchicin dạng dime.

Dưới đây là danh sách ví dụ và không giới hạn của các chất hóa trị liệu được đề xuất. Các chất hóa trị liệu phù hợp bao gồm, ví dụ vinca alkaloid, các chất phá vỡ sự hình thành vi cấu trúc hình ống (như colchicin và dẫn xuất colchicin), các chất chống hình thành mạch máu, các kháng thể trị liệu, các chất hướng đích EGFR, chất hướng đích tyrosin kinaza (như chất ức chế tyrosin kinazas), các phức kim loại chuyển tiếp, chất ức chế proteasom, chất chống chuyển hóa (như các chất tương tự nucleosit), các chất alkyl hóa, chất dựa trên platin, chất kháng sinh chống u bướu, chất ức chế topoisomeraza, kháng thể trị liệu, retinoid (như axit retinoic tất cả ở dạng trans hoặc dẫn xuất của nó); geldanamycin hoặc dẫn xuất geldanamycin (như 17-AAG), và các chất hóa trị liệu tiêu chuẩn khác đã được thừa nhận trong lĩnh vực.

Theo một số phương án, chất hóa trị liệu là bất kỳ chất nào trong các chất (và theo một số phương án là chất được chọn từ nhóm bao gồm) adriamycin, colchicin, cyclophosphamid, actinomycin, bleomycin, duanorubicin, doxorubicin, epirubicin, mitomycin, methotrexat, mitoxantron, fluorouracil, carboplatin, carmustin (BCNU), metyl CCNU, cisplatin, etoposid, epotetin alfa, interferon (ví dụ IFN- α), camptothecin và dẫn xuất của chúng, letrozol, panitumumab (Vectibix®), phenesterin, topotecan, vinblastin, vincristin, tamoxifen, thalidomid, tipifarnib (Zarnestra®), piposulfan, nab-

5404, nab-5800, nab-5801, Irinotecan, HKP, Ortataxel, gemcitabin, Herceptin®, vinorelbin, Doxil®, capecitabin, Alimta®, Avastin®, Velcade®, Tarceva®, Neulasta®, Lapatinib, Sorafenib, dẫn xuất của chúng, các chất hóa trị liệu được biết đến trong lĩnh vực và các chất tương tự này. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu là được phẩm chứa các hạt nano chứa dẫn xuất thiocolchicin và protein mang (như albumin). Theo một số phương án, chất hóa trị liệu là taxan hoặc dẫn xuất taxan (ví dụ, paclitaxel, docetaxel, và ortataxel). Theo một số phương án, chất hóa trị liệu không phải là taxan.

Theo một số phương án, chất hóa trị liệu là chất chống bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, carboplatin, Navelbine® (vinorelbin), anthracyclin (Doxil®), lapatinib (GW57016), Herceptin®, gemcitabin (Gemzar®), capecitabin (Xeloda®), Alimta®, cisplatin, 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamid, Avastin®, Velcade®, v.v.

Theo một số phương án, chất hóa trị liệu là chất đối kháng của các yếu tố khác liên quan đến sự phát triển của khối u như EGFR, ErbB2 (hay còn được biết đến là Herb), ErbB3, ErbB4, hoặc TNF. Đôi khi, việc sử dụng cho cá thể một hoặc nhiều xytokin cũng có thể hữu ích. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu là chất ức chế sự phát triển. Các liều lượng thích hợp cho chất ức chế sự phát triển là các liều lượng đang được sử dụng và có thể được hạ thấp xuống do sự kết hợp (đồng vận) của chất ức chế sự phát triển và rapamycin hoặc dẫn xuất của nó. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu là chất hóa trị liệu khác với kháng thể kháng VEGF, kháng thể HER2, interferon và chất đối kháng HGFβ.

Phần mô tả đề cập đến chất hóa trị liệu trong bản mô tả này áp dụng cho chất hóa trị liệu hoặc dẫn xuất của nó và theo đó, sáng chế dự định và bao gồm trong các phương án này (chất; chất hoặc dẫn xuất của chất đó). "Dẫn xuất" của một chất hóa trị liệu hoặc gốc hóa học bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất có cấu trúc tương tự chất hoặc gốc hóa học trị liệu, các hợp chất trong cùng lớp hóa học chung như chất hoặc gốc hóa học trị liệu, các chất tương tự chất hóa trị liệu hoặc các muối được dung của chúng hoặc dẫn xuất của chúng. Theo một số phương án, dẫn xuất của chất hoặc gốc hóa học trị liệu có đặc tính hóa học và/hoặc vật lý tương tự (bao gồm, ví dụ chức năng) của chất hoặc gốc hóa học trị liệu.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả chất ức chế tyrosin kinaza. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin và b) một lượng hiệu quả chất ức chế tyrosin kinaza. Các chất ức chế tyrosin kinaza phù hợp bao gồm, ví dụ, imatinib (Gleevec®), nilotinim, gefitinib (Iressa®; ZD-1839), erlotinib (Tarceva®; OSI-774), sunitinib malat (Sutent®), sorafenib (Nexavar®), và Lapatinib (GW562016; Tykerb). Theo một số phương án, chất ức chế tyrosin kinaza là chất ức chế tyrosin kinaza họ ErbB1 có thể đảo đa (ví dụ lapatinib). Theo một số phương án, chất ức chế tyrosin kinaza là chất ức chế tyrosin kinaza họ ErbB1 có thể đảo đơn (ví dụ gefitinib hoặc erlotinib). Theo một số phương án, chất ức chế tyrosin kinaza là erlotinib. Theo một số phương án, chất ức chế tyrosin kinaza là gefitinib. Theo một số phương án, chất ức chế tyrosin kinaza là chất ức chế tyrosin kinaza họ ErbB1 không thể đảo đơn (ví dụ EKB-569 hoặc CL-387785). Theo một số phương án, chất ức chế tyrosin kinaza là chất ức chế tyrosin kinaza họ ErbB không thể đảo đa (ví dụ canertinib (CL-1033; PD183805), HKI-272, BIBW 2992, hoặc HKI-357). Theo một số phương án, chất ức chế tyrosin kinaza là chất ức chế tyrosin kinaza có thể đảo đa (ví dụ ZD-6474, ZD-6464, AEE 788, hoặc XL647). Theo một số phương án, chất ức chế tyrosin kinaza ức chế sự heterodim hóa họ ErbB (ví dụ BMS-599626). Theo một số phương án, chất ức chế tyrosin kinaza ức chế sự gấp protein bằng cách tác động đến HSP90 (ví dụ, benzoquinon ansamycin, IPI-504, hoặc 17-AAG). Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp ức chế sự tăng sinh của các khối u thể hiện FGFR ở động vật có vú bao gồm việc sử dụng cho động vật có vú nhiễm các khối u này một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin) và gefitinib, trong đó gefitinib được sử dụng bằng phương pháp định lượng xung điện. Theo một số phương án, tyrosin kinaza là chất ức chế BCR-Abl. Theo một số phương án, tyrosin kinaza là chất ức chế IGF-1R.

Theo một số phương án, phương pháp dùng để điều trị bệnh ung thư biểu mô phổi tế bào không nhỏ. Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bệnh ung thư não (ví dụ u nguyên bào đệm). Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bệnh ung thư kết tràng, u cơ chất dạ dày-ruột, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư buồng trứng hoặc bệnh ung thư tuyến giáp. Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt ở giai đoạn phát triển). Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bệnh ung thư vú, bao gồm điều trị bệnh ung thư vú di căn và điều trị bệnh ung thư vú trong chế độ hỗ trợ trước điều trị. Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị khối u rắn ở giai đoạn phát triển. Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị đa u tủy. Theo một số phương án, phương pháp bao gồm việc áp dụng đồng thời và/hoặc liên tiếp ít nhất một chất chặn EGFR, chất ức chế hoặc chất đối kháng. Theo một số phương án, cá thể có các đột biến được hoạt hóa trong vùng kinaza của EGRF. Theo một số phương án, cá thể là dòng họ Châu Á hoặc Đông Á. Theo một số phương án, cá thể là giống cái.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả chất chống chuyển hóa (chẳng hạn như chất tương tự nucleosit, bao gồm ví dụ các chất tương tự purin và pyrimidin). Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin và b) một lượng hiệu quả chất chống chuyển hóa. "Chất chống chuyển hóa" là chất có cấu trúc tương tự chất chuyển hóa nhưng không thể được cơ thể sử dụng một cách hữu ích. Nhiều chất chống chuyển hóa gây trở ngại cho sự sản xuất các axit nucleic, ANR và ADN. Ví dụ, chất chống chuyển hóa có thể là chất tương tự nucleosit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azacitidin, azathioprin, capecitabin (Xeloda®), cytarabin, cladribin, cytosin arabinosid (ara-C, cytosar), doxifluridin, fluorouracil (như 5-fluorouracil), 9-(2-phosphonylmetoxyetyl)adenin, UFT, hydroxyurea, gemcitabin, mercaptopurin, methotrexat, thioguanin (như 6-thioguanin). Các chất chống chuyển hóa khác, ví dụ L-asparaginaza (Elspar), decarbazin (DTIC), 2-deoxy-D-glucoza, và procarbazin (matulan). Theo một số phương án, chất tương tự nucleosit là bất kỳ chất

nào trong các chất (theo một số phương án là chất được chọn từ nhóm bao gồm) gemcitabin, fluorouracil, và capecitabin. Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bệnh ung thư vú di căn hoặc bệnh ung thư vú ở giai đoạn phát triển nhưng chưa di căn. Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bước đầu bệnh ung thư vú di căn. Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bệnh ung thư vú trong chế độ hỗ trợ trước điều trị. Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị NSCLC, bệnh ung thư kết tràng di căn, bệnh ung thư tụy hoặc u rắn ở giai đoạn phát triển.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả chất alkyl hóa. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin và b) một lượng hiệu quả chất alkyl hóa. Các chất alkyl hóa phù hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cyclophosphamid (Xytosan), mechlorethamin, chlorambucil, melphalan, carmustin (BCNU), thiotepa, busulfan, các alkyl sulphonat, các etylen imin, các chất tương tự mù tạt nitơ, estramustin sodium phosphat, ifosfamid, nitrosourea, lomustin, và streptozocin. Theo một số phương án, chất alkyl hóa là cyclophosphamid. Theo một số phương án, cyclophosphamid được sử dụng trước được phẩm chứa hạt nano. Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bệnh ung thư vú giai đoạn đầu. Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bệnh ung thư vú trong chế độ hỗ trợ điều trị hoặc tá dược mới.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả chất dựa trên platin. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin và b) một lượng hiệu quả chất dựa trên platin. Các chất dựa trên platin thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn

ở, carboplatin, cisplatin, và oxaliplatin. Theo một số phương án, chất dựa trên platin là carboplatin. Theo một số phương án, chất dựa trên platin là oxaliplatin. Chúng tôi quan sát thấy rằng rapamycin đã ức chế oxaliplatin do cơ chế gây chết tế bào theo chương trình gây ra một cách phụ thuộc vào liều lượng. Sự ức chế này không bị áp đảo bởi khối lượng oxaliplatin tăng tới tỷ lệ 1:1 (trọng lượng/trọng lượng) giữa hai loại thuốc. Trường hợp tương tự xảy ra với Eloxatin® (tiêm oxaliplatin).

Theo một số phương án, phương pháp để điều trị bệnh ung thư vú (HER2 dương tính hoặc HER2 âm tính, bao gồm bệnh ung thư vú di căn và bệnh ung thư vú ở giai đoạn phát triển); bệnh ung thư phổi (bao gồm NSCLC ở giai đoạn phát triển, NSCLC bước đầu, SCLC và u rắn ở giai đoạn phát triển ác tính trong phổi); bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư đầu và cổ và u melanin (bao gồm u melanin di căn).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả chất kháng sinh chống u bướu. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin và b) một lượng hiệu quả chất kháng sinh chống u bướu. Chất kháng sinh chống u bướu thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Doxil®, actinomycin, dactinomycin, daunorubicin (daunomycin), doxorubicin (adriamycin), epirubicin, idarubicin, mitoxantron, và valrubicin. Theo một số phương án, chất kháng sinh chống u bướu là bất kỳ chất nào trong các chất (theo một số phương án là chất được chọn từ nhóm bao gồm) Doxil®, epirubicin, và doxorubicin. Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bệnh ung thư vú giai đoạn đầu. Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bệnh ung thư vú trong chế độ hỗ trợ điều trị hoặc tá dược mới.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả alkloid vinca. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm

chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin và b) một lượng hiệu quả vinca alkaloid. Các vinca alkaloid thích hợp là, ví dụ vinblastin, vincristin, vindesin, vinorelbin (Navelbine®), và VP- 16. Theo một số phương án, vinca alkaloid là vinorelbin (Navelbine®). Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bệnh ung thư vú giai đoạn IV và bệnh ung thư phổi.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả chất ức chế topoisomeraza. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin và b) một lượng hiệu quả chất ức chế topoisomeraza. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu là chất ức chế topoisomeraze bao gồm, ví dụ chất ức chế topoisomeraza I và topoisomeraza II. Ví dụ về các chất ức chế topoisomeraza I bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, camptothecin, như irinotecan và topotecan. Ví dụ về chất ức chế topoisomeraza II bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở amsacrin, etoposid, etoposid phosphat và teniposit.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả chất chống hình thành mạch máu. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin và b) một lượng hiệu quả chất chống hình thành mạch máu. Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bệnh ung thư vú di căn, bệnh ung thư vú trong chế độ hỗ trợ điều trị hoặc chế độ hỗ trợ trước điều trị, bệnh ung thư phổi (như NSCLC ở giai đoạn phát triển bước đầu và NSCLC), bệnh ung thư buồng trứng và u melanin (kể cả melanin di căn).

Nhiều chất chống hình thành mạch máu đã được xác định và biết đến trong lĩnh vực, bao gồm các chất chống hình thành mạch máu được liệt kê trong Carmeliet and Jain (2000). Chất chống hình thành mạch máu có thể xảy ra tự nhiên hoặc không tự nhiên. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu là peptit chống hình thành mạch máu

tổng hợp. Ví dụ, trước đây người ta đã ghi nhận rằng hoạt tính chống hình thành mạch máu của các peptit tiền tự hủy bao gồm hai vùng chức năng, một vùng hướng đến thụ thể CD 13 (aminopeptidaza N) trên các vi mạch khối u và một vùng khác phá vỡ màng ty lập thể theo sự chủ quan. *Nat. Med.* 1999, 5(9): 1032-8. Một peptit dạng dime thể hệ thứ hai, CNGRC-GG-d (KLAKLAK)₂, tên là HKP (Hunter Killer Peptide) được phát hiện là có tác dụng cải thiện hoạt tính chống khối u. Theo đó, theo một số phương án, peptit chống hình thành mạch máu là HKP. Theo một số phương án, chất chống hình thành mạch máu không phải là kháng thể kháng VEGF (ví dụ Avastin®). Theo một số phương án, chất chống hình thành mạch máu là chất ức chế phân tử nhỏ VEGFR (ví dụ như VEGFR1, VEGFR2, và/hoặc VEGFR3). Chất ức chế phân tử nhỏ VEGFR thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vatalanib, AZD2171, pazopanib (GW786034), Sunitinib, AG013736, Sorafenib, ZD6474, XL647, và XL999.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả chất ức chế proteasom, như bortezomib (Velcade). Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin và b) một lượng hiệu quả chất ức chế proteasome như bortezomib (Velcade).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả kháng sinh trị liệu. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin và b) một lượng hiệu quả kháng sinh trị liệu. Kháng sinh trị liệu phù hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng sinh chống VEGF (như Avastin® (bevacizumab)), kháng sinh chống HER2 (như Herceptin® (trastuzumab)), Erbitux® (cetuximab), Campath (alemtuzumab), Myelotarg (gemtuzumab), Zevalin (ibritumomab tiuxetan, Rituxan (rituximab), và Bexxar (tositumomab)). Theo một số phương án, chất hóa trị liệu là Erbitux®.

(cetuximab). Theo một số phương án, chất hóa trị liệu là chất kháng thể trị liệu khác với kháng thể kháng VEGF hoặc HER2. Theo một số phương án, phương pháp để điều trị bệnh ung thư vú dương tính HER2 bao gồm điều trị bệnh ung thư vú ở giai đoạn phát triển, điều trị bệnh ung thư di căn, điều trị bệnh ung thư vú trong chế độ hỗ trợ điều trị và điều trị bệnh ung thư trong chế độ hỗ trợ trước điều trị. Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bệnh ung thư vú di căn, bệnh ung thư vú trong chế độ hỗ trợ điều trị hoặc chế độ hỗ trợ trước điều trị, bệnh ung thư phổi (như NSCLC ở giai đoạn phát triển bước đầu và NSCLC), bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư đầu và cổ và u melanin (kể cả melanin di căn). Ví dụ, một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư vú di căn dương tính HER2, bao gồm việc sử dụng cho cá thể khoảng 54mg đến 540mg rapamycin hoặc khoảng 30mg/m² đến 300mg/m² được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin đồng thời với Herceptin® hàng tuần trong ba tuần liên tục và nghỉ tuần thứ tư.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bao gồm việc sử dụng cho cá thể: a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả kháng thể kháng VEGF. Theo một số phương án, các lượng hiệu quả của được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và kháng thể kháng VEGF ức chế sự tăng sinh tế bào (chẳng hạn, sự phát triển tế bào khối u). Theo một số phương án, ít nhất khoảng 10% (bao gồm, ví dụ ít nhất khoảng 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, hoặc 100%) sự tăng nhanh của tế bào được ức chế. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó là rapamycin. Theo một số phương án, kháng thể kháng VEGF là bevacizumab (như Avastin®). Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong hạt nano trong được phẩm được sử dụng qua tĩnh mạch. Theo một số phương án, kháng thể kháng VEGF được sử dụng qua tĩnh mạch. Theo một số phương án, cả rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong hạt nano trong được phẩm và kháng thể kháng VEGF được sử dụng qua tĩnh mạch.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp ức chế sự di căn của khối u trong cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể: a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả kháng thể kháng VEGF. Theo

một số phương án, các lượng hiệu quả của dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và kháng thể kháng VEGF ức chế sự di căn của khối u. Theo một số phương án, ít nhất khoảng 10% (bao gồm, ví dụ ít nhất khoảng 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, hoặc 100%) sự di căn được ức chế. Theo một số phương án, phương pháp ức chế sự di căn đến hạch bạch huyết được đề xuất. Theo một số phương án, phương pháp ức chế sự di căn đến phổi được đề xuất. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó là rapamycin. Theo một số phương án, kháng thể kháng VEGF là bevacizumab (như Avastin®). Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong hạt nano trong dược phẩm được sử dụng qua tĩnh mạch. Theo một số phương án, kháng thể kháng VEGF được sử dụng qua tĩnh mạch. Theo một số phương án, cả rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano và kháng thể kháng VEGF được sử dụng qua tĩnh mạch.

Theo một số phương án, ngoài rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano, hai hoặc nhiều chất hóa trị liệu được sử dụng cho cá thể. Hai hoặc nhiều chất hóa trị liệu này có thể (nhưng không nhất thiết) thuộc các lớp chất hóa trị liệu khác nhau. Các ví dụ về các kết hợp này được đề xuất trong bản mô tả này. Các kết hợp khác cũng được dự kiến đưa ra.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả dược phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả chất chống chuyển hóa (chẳng hạn như chất tương tự nucleosit, ví dụ gemcitabin) và c) kháng sinh chống u bướu (như epirubicin). Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả dược phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin, và b) một lượng hiệu quả chất chống chuyển hóa (chẳng hạn như chất tương tự nucleosit, ví dụ gemcitabin) và c) một lượng hiệu quả kháng sinh chống u bướu (chẳng hạn như epirubicin). Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bệnh ung thư vú trong chế độ hỗ trợ trước điều trị. Ví dụ, theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư phổi ở giai đoạn phát triển nhưng chưa di căn bao gồm việc sử dụng cho cá thể rapamycin trong dược phẩm chứa hạt nano (chẳng hạn khoảng 30mg/m² đến khoảng 300mg/m² hoặc

khoảng 50mg đến 540mg rapamycin) hai tuần một lần; 2000mg/m² gemcitabin, hai tuần một lần; và 50mg/m² epirubicin, hai tuần một lần. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư vú cho cá thể trong chế độ hỗ trợ điều trị, bao gồm việc sử dụng cho cá thể rapamycin trong được phẩm chứa hạt nano (chẳng hạn khoảng 30mg/m² đến khoảng 300mg/m² hoặc khoảng 50mg đến 540mg rapamycin) hai tuần một lần; 2000mg/m² gemcitabin, hai tuần một lần; và 50mg/m² epirubicin, hai tuần một lần.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cơ thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang (ví dụ albumin), và b) một lượng hiệu quả chất dựa trên platin (chẳng hạn như carboplatin), và c) kháng thể trị liệu (chẳng hạn như kháng thể kháng HER2 (như Herceptin®) và kháng thể kháng VEGF (như Avastin®)). Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin, b) một lượng hiệu quả chất dựa trên platin (chẳng hạn như carboplatin), và c) kháng thể trị liệu (chẳng hạn như kháng thể kháng HER2 (như Herceptin®) và kháng thể kháng VEGF (như Avastin®)). Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bệnh ung thư vú ở giai đoạn phát triển, bệnh ung thư vú di căn, bệnh ung thư vú trong chế độ hỗ trợ điều trị và bệnh ung thư phổi (bao gồm NSCLC và NSCLC ở giai đoạn phát triển). Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư di căn ở một cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể rapamycin trong được phẩm chứa hạt nano (chẳng hạn khoảng 30mg/m² đến khoảng 300mg/m² hoặc khoảng 50mg đến 540mg rapamycin) và carboplatin, AUC=2 hàng tuần trong 3 tuần, nghỉ tuần thứ 4. Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm việc sử dụng cho cá thể khoảng 2-4mg/kg Herceptin® hàng tuần.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả chất dựa trên platin (như carboplatin), và c) vinca alkaloid (như Navelbine®). Theo một số phương án, sáng chế

đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin và b) một lượng hiệu quả chất dựa trên platin (chẳng hạn carboplatin), và c) vinca alkaloid (như Navelbine®). Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bệnh ung thư phổi.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả chất alkyl hóa (như cyclophosphamid) và c) kháng sinh anthracyclin (như adriamycin). Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin, b) một lượng hiệu quả chất alkyl hóa và c) một lượng hiệu quả chất kháng sinh chống u bướu (như adriamycin). Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bệnh ung thư vú giai đoạn đầu. Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bệnh ung thư vú trong chế độ hỗ trợ điều trị hoặc tá dược mới. Ví dụ, theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư vú giai đoạn đầu cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể chất rapamycin (chẳng hạn khoảng 30mg/m² đến khoảng 300mg/m² hoặc khoảng 50mg đến 540mg rapamycin) trong được phẩm chứa hạt nano, 60mg/m² adriamycin và 600mg/m² cyclophosphamid hai tuần một lần.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả chất ức chế đặc hiệu pi 10α (ví dụ PX-866). Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm việc sử dụng cho cá thể một lượng hiệu quả chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, gefitinib hoặc erlotinib). Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư biểu mô phổi tế bào không nhỏ.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả hợp chất tác động đến con

đường MAPK (ví dụ sorafenib (BAY49-9006). Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm việc sử dụng cho cá thể một lượng hiệu quả chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, gefitinib hoặc erlotinib). Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư biểu mô phổi tế bào không nhỏ. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư não (ví dụ u nguyên bào đệm).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả chất khác tác động đến con đường truyền tín hiệu gồm mục tiêu của rapamycin. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư ở một cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả chất khác tác động đến con đường truyền tín hiệu gồm mTOR. Theo một số phương án, chất khác tác động đến con đường truyền tín hiệu gồm TORC1. Theo một số phương án, chất khác tác động đến con đường truyền tín hiệu gồm mTORC2. Con đường truyền tín hiệu gồm mTOR bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, con đường PI3K/ Akt và con đường cAMP/AMPK. Các con đường này có liên quan đến nhau. Theo đó, chất tác động đến một con đường phát tín hiệu này thường tác động đến con đường phát tín hiệu khác (hoặc là trực tiếp hoặc là gián tiếp).

Theo một số phương án, con đường truyền tín hiệu gồm mTOR là con đường truyền tín hiệu PI3K/Akt. Ví dụ, theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả chất khác có tác dụng ức chế sự hoạt hóa PI3K/Akt. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bất kỳ loại bệnh ung thư nào gồm bệnh ung thư vú dương tính HER2, CML bạch cầu tủy xương mãn tính, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư niêm mạc tử cung, sacôm, SCCHN (bệnh ung thư da tế bào có vảy ở đầu và cổ) và bệnh ung thư tuyến giáp.

Con đường truyền tín hiệu PI3/Akt được mô tả trong bản mô tả này bao gồm bất kỳ thành phần nào tham gia trực tiếp hoặc gián tiếp vào tầng chuyển nạp tín hiệu. Các con đường này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, PI3 kinaza, Akt, PDK1,

RAPTOR (protein đi kèm chức năng điều tiết nếu là mTOR), TSC1 (xơ cứng não củ phức 1), TSC2, PTEN (phosphatase và tenascin homolog), và bộ phận tác động xuôi dòng như cyclin D, HIF1, HIF2, Glut1, LAT1, và c-Myc. Các thành phần của con đường truyền tín hiệu PI3K/Akt cũng có thể bao gồm RHEB, Rictor, S6K, 4EBP1, cAMP, cAMPK, GβL, IRS, PIP2, PIP3, Rho, Ras, Abl, PKC, eIF4E, PDGFR, VEGFR, và VHL. Do đó, chất tác động đến (chẳng hạn ức chế) con đường truyền tín hiệu PI3K/Akt có thể hoạt động qua sự điều biến của một hoặc nhiều thành phần này.

Theo một số phương án, chất khác ức chế PB kinaza (PBK). Các chất ức chế thích hợp của PBK bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, wortmannin và các dẫn xuất hoặc chất tương tự wortmannin; celecoxib và chất tương tự celecoxib, như OSU-03012 và OSU-03013; các chất tương tự 3-deoxy-D-myo- inositol, chẳng hạn như PX-316; các chất tương tự 3'-deoxy-phosphatidyl-myo-inositol được thế ở 2'; các dẫn xuất heteroaryl nóng chảy; các chất dẫn xuất 3-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl); Ly294002; các chất dẫn xuất quinazolin- 4-on, như IC486068; các chất dẫn xuất benzo(b)thiophen được thế 3-(hetero)aryloxy; các viridin, bao gồm viridin bán tổng hợp như PX-866 (axit axetic (1S, 4E, 10R, 11R, 13S, 14R)-[4-dially laminometylen-6-hydroxy-l-metoxymetyl-10,13-dimetyl-3,7,17-trioxo-1,3,4,7,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-2-oxa- xyclopenta[a]phenanthren-11-yl este); và wortmannin và các dẫn xuất wortmannin.

Theo một số phương án, chất khác ức chế Akt kinaza bao gồm Akt1, Akt2, và Akt3. Theo một số phương án, chất khác ức chế sự phosphoryl hóa S473 ở kinaza Akt ở người nhưng không phải là T308. Theo một số phương án, hợp chất thứ hai ức chế sự phosphoryl hóa T308 ở kinaza Akt ở người nhưng không phải là S473. Theo một số phương án, chất khác ức chế sự phosphoryl hóa của cả S473 và T308 ở kinaza Akt. Theo một số phương án, chất khác gây trở ngại cho sự khu trú màng của Akt kinaza. Các chất ức chế thích hợp của Akt kinaza bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Akt-1-1 (ức chế Akt1), Akt-1-1, 2 (ức chế Akt1 và 2), API-59CJ-Ome, các hợp chất 1-H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, indol-3-carbinol và các dẫn xuất của nó, perifosin, các chất tương tự lipid ete phosphatidylinositol, triciribin (TCN hoặc API-2 hoặc ký hiệu nhận dạng NCI: NSC 154020). Theo một số phương án, chất khác là perifosin.

Theo một số phương án, chất khác là chất ức chế PDK1.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả chất khác có tác dụng ức chế D1 (chẳng hạn như sự biểu hiện quá cyclin D1). Theo một số phương án, bệnh ung thư là lympho tế bào rìa và bệnh ung thư vú.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả chất khác có tác dụng ức chế sự thể hiện quá Myc. Theo một số phương án, bệnh ung thư là lympho burkitt.

Theo một số phương án, chất khác ức chế HIF. Theo một số phương án, HIF là HIF1. Theo một số phương án, HIF là HIF2. Một số phương án đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả chất khác có tác dụng ức chế HIF (chẳng hạn như sự biểu hiện quá HIF). Theo một số phương án, chất khác ức chế sự tạo mạch HIF. Theo một số phương án, bệnh ung thư là RCC và Von Hippel- Lindau (VHL).

Các chất ức chế con đường truyền tín hiệu PI3K/Akt khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ FTY720 và UCN-01.

Mặc dù các chất mô tả trong bản mô tả này đôi khi được nói đến là các chất ức chế con đường truyền tín hiệu, tuy nhiên các phương pháp mô tả trong bản mô tả này bao gồm việc sử dụng các chất ức chế này để điều trị bệnh ung thư không kể đến cơ chế hoạt động hoặc cách thức đạt được tác dụng trị liệu. Thực vậy, người ta đã công nhận rằng các hợp chất này có thể có hơn một mục tiêu và hoạt tính ban đầu được thừa nhận của một hợp chất có thể không phải là hoạt tính mà nó có trong cơ thể khi sử dụng cho một đối tượng hoặc nhờ đó mà nó đạt được hiệu quả trị liệu. Do đó, sự mô tả một hợp chất là chất ức chế con đường hoặc đích protein (ví dụ, Akt hoặc mTOR) chỉ ra rằng một hợp chất có hoạt tính này nhưng không chỉ giới hạn ở hợp chất khác có hoạt tính đó khi được sử dụng như một chất trị liệu hoặc chất phòng bệnh.

Các chất khác mà có thể được sử dụng kết hợp với dược phẩm rapamycin (hoặc dẫn xuất rapamycin) được mô tả trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ flavopiridol, các antifolat, SN38, chất ức chế protein kháng bệnh ung thư vú (chẳng hạn như KO 143 và fumitremorgin C).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư vú ở giai đoạn phát triển bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả dược phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin và b) một lượng hiệu quả carboplatin. Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm việc sử dụng cho cá thể một lượng hiệu quả Herceptin®. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư vú di căn cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả dược phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin và b) một lượng hiệu quả gemcitabin. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ ở giai đoạn phát triển cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả dược phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin và b) một lượng hiệu quả carboplatin.

Theo một số phương án, phương pháp còn xác định một nhóm bệnh nhân bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư vú) dựa trên tình trạng thụ thể hormon của các bệnh nhân có tế bào khối u không thể hiện cả ER và PgR và đưa vào các bệnh nhân này một lượng hiệu quả dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ, albumin). Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm đưa vào nhóm bệnh nhân một lượng hiệu quả chứa ít nhất một chất hóa trị liệu khác. Chất hóa trị liệu khác này có thể được sử dụng đồng thời hoặc ngay sau các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó. Theo một số phương án, ít nhất một chất hóa trị liệu khác bao gồm 5-Fluorouracil, Epirubicin và Cyclophosphamid (FEC) được sử dụng đồng thời hoặc liên tiếp. Các phương pháp này có thể có hiệu quả cao hơn trong các nhóm ER(-)/PgR(-) trong tất cả các nhóm bệnh nhân, cả HER-2 dương tính và HER-2 âm tính.

Theo một số phương án liên quan đến các phương pháp trị liệu kết hợp với chất hóa trị liệu, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (như albumin) và ít nhất một chất hóa trị liệu khác. Các dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể bao gồm các lượng hiệu quả rapamycin

hoặc dẫn xuất của nó và chất hóa trị liệu để điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu và rapamycin hoặc dẫn xuất của nó có trong dược phẩm với tỷ lệ được định trước, ví dụ các tỷ lệ trong lượng dược mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm đồng vận chứa một lượng hiệu quả dược phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và một lượng hiệu quả của ít nhất một chất hóa trị liệu khác.

Theo một số phương án liên quan đến các phương pháp trị liệu kết hợp với chất hóa trị liệu, sáng chế đề xuất hợp chất dược chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin) để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư, trong đó hợp chất này được sử dụng cho cá thể đồng thời và/hoặc ngay sau ít nhất một chất hóa trị liệu khác. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm chất hóa trị liệu để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư, trong đó dược phẩm này được sử dụng cho cá thể đồng thời và/hoặc ngay sau một hợp chất chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (như albumin). Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và các dược phẩm gồm một chất hóa trị liệu khác để sử dụng đồng thời và/hoặc liên tiếp trong điều trị bệnh ung thư.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm việc sử dụng cho cá thể một lượng hiệu quả dược phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (như albumin) đồng thời và/hoặc liên tiếp với phẫu thuật, xạ trị, liệu pháp gen, miễn dịch trị liệu, cấy tủy xương, cấy tế bào thân, liệu pháp hormon, liệu pháp hướng đích, liệu pháp cryo, liệu pháp siêu âm và/hoặc liệu pháp quang động. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm liệu pháp thứ nhất là đưa vào cá thể các hạt nano chứa rapamycin và albumin, và liệu pháp thứ hai bao gồm phẫu thuật, xạ trị, liệu pháp gen, miễn dịch trị liệu, cấy tủy xương, cấy tế bào thân, liệu pháp hormon, liệu pháp hướng đích, liệu pháp cryo, liệu pháp siêu âm và/hoặc liệu pháp quang động. Theo một số phương án, bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Theo một số phương án, liệu pháp thứ nhất là liệu pháp hormon. Theo một số phương án, liệu pháp thứ hai là liệu pháp xạ trị. Theo một số phương án, liệu pháp thứ hai là phẫu thuật.

Dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó có thể được sử dụng trước, sau hoặc đồng thời với liệu pháp hormon, xạ trị và/hoặc phẫu thuật. Ví dụ, dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó có thể được sử dụng trước hoặc sau liệu pháp hormon, xạ trị và/hoặc phẫu thuật với khoảng cách nghỉ là từ hàng phút đến hàng tuần. Theo một số phương án, khoảng thời gian giữa liệu pháp thứ nhất và liệu pháp thứ hai là khoảng thời gian rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin) và liệu pháp hormon, xạ trị, và/hoặc phẫu thuật vẫn có thể có tác dụng kết hợp có lợi lên tế bào. Theo một số phương án, mong muốn là kéo dài khoảng thời gian điều trị giữa hai liệu pháp từ vài ngày đến vài tuần.

Liệu pháp phẫu thuật được mô tả trong bản mô tả này bao gồm việc cắt bỏ, trong đó tất cả hoặc một phần mô bệnh ung thư được tách bỏ, tập luyện và/hoặc phá hủy. Cắt bỏ khối u chỉ sự tách bỏ ít nhất một phần khối u. Ngoài việc tách bỏ khối u, điều trị bằng phẫu thuật bao gồm phẫu thuật laser, phẫu thuật cry (phẫu thuật lạnh), phẫu thuật điện và phẫu thuật có sự kiểm soát của kính hiển vi (phẫu thuật Mohs). Sự tách bỏ của phẫu thuật bề mặt, tiền bệnh ung thư hoặc các mô bình thường cũng được dự kiến đưa ra.

Ngoài việc sử dụng các chất hóa trị liệu thì liệu pháp hormon, liệu pháp xạ trị, và/hoặc phẫu thuật có thể được thực hiện. Ví dụ, dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và ít nhất một chất hóa trị liệu được sử dụng cho cá thể trước, sau đó là liệu pháp hormon, liệu pháp xạ trị và/hoặc phẫu thuật. Ngoài ra, ban đầu cá thể có được điều trị bằng liệu pháp hormon, liệu pháp xạ trị, và/hoặc phẫu thuật, sau đó đến được phẩm chứa hạt nano và ít nhất một chất hóa trị liệu khác. Các cách kết hợp khác cũng được dự kiến đưa ra.

Sự sử dụng các dược phẩm chứa hạt nano bộc lộ trên đây kết hợp với sự sử dụng chất hóa trị liệu là tương đương với sự sử dụng các dược phẩm chứa hạt nano kết hợp với liệu pháp hormon, liệu pháp xạ trị và/hoặc phẫu thuật.

Thuật ngữ liệu pháp hormon như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, liệu pháp cắt bỏ androgen, liệu pháp lấy đi androgen, liệu pháp cắt bỏ hormon, hãm hormon kết hợp, liệu pháp hormon gián đoạn, liệu pháp hormon tá dược mới, chặn androgen tá dược mới và lấy androgen tá dược mới. Androgen như testosterone, điều tiết sự phát triển, sự biệt hóa và tỷ lệ của cơ thể gây chết tế bào theo chương trình trong tuyến tiền liệt và ác tính của nó. Theo một số

phương án, bệnh ung thư tuyến tiền liệt có thể được điều trị bằng cách lợi dụng sự phụ thuộc của bệnh ung thư tuyến tiền liệt đối với androgen thông qua nhiều liệu pháp được nói tới là liệu pháp hormon.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả cơ chủ vận hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) (hay còn gọi là chất chủ vận LHRH, chất chủ vận hormon giải phóng hormon tạo hoàng thể). Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin và b) một lượng hiệu quả chất chủ vận GnRH. Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (như albumin) để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư, trong đó ít nhất một chất chủ vận GnRH được sử dụng cho cá thể đồng thời và/hoặc ngay sau được phẩm nói trên. Các chất chủ vận GnRH trị liệu thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, leuprolid, goserelin, naferelin, meterelin, buserelin, historelin, deslorelin, và triptorelin.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả chất chủ vận GnRH và c) chất kháng androgen. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin và b) một lượng hiệu quả chất chủ vận GnRH, c) và một chất kháng androgen. Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Theo một số phương án, chất kháng androgen được sử dụng trước khi điều trị bằng chất chủ vận GnRH và/hoặc được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (như albumin) để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư, trong đó ít nhất

một chất chủ vận GnGH hoặc chất kháng androgen được sử dụng cho cá thể đồng thời và/hoặc ngay sau được phẩm nói trên. Theo một số phương án, chất kháng androgen được sử dụng cho cá thể trước chất chủ vận GnRH và/hoặc được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin, và ít nhất sau một tháng điều trị bằng liệu pháp chất chủ vận GnRH, chất kháng androgen mới được tiếp tục đưa vào cá thể. Theo một số phương án, chất kháng androgen bắt đầu được sử dụng cho cá thể khoảng 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, và 24 tuần trước khi điều trị bằng chất chủ vận GnRH và/hoặc được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin. Các chất chủ vận GnRH trị liệu thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, leuprolid, goserelin, naferelin, meterelin, buserelin, historelin, deslorelin, và triptorelin. Các chất kháng androgen trị liệu thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bicalutamid (Casodex), flutamid (Eulexin), cyproteron, nilutamid (Nilandron) và các chất trị liệu khác có tác dụng trong việc giảm mức androgen tuần hoàn xuống mức castrat.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) (hay còn gọi là chất đối kháng LHRH, chất đối kháng hormon giải phóng hormon tạo hoàng thể). Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin và b) một lượng hiệu quả chất đối kháng GnRH. Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (như albumin) để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư, trong đó ít nhất một chất đối kháng GnGH được sử dụng cho cá thể đồng thời và/hoặc ngay sau được phẩm nói trên. Chất đối kháng GnRH trị liệu thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Cetrorelix axetat (Cetrotit) bởi Serono, Ganirelix axetat (Antagon), bởi Organon International, Abarelix (Plenaxis) và các chất tương tự.

Theo một số phương án, phương pháp bao gồm việc sử dụng cho cá thể một lượng hiệu quả trị liệu được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin tại một hoặc nhiều thời điểm sau: trước liệu pháp hormon, cùng với liệu pháp hormon, trong suốt quá

trình áp dụng liệu pháp hormon hoặc sau liệu pháp hormon để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Theo một số phương án, phương pháp bao gồm việc sử dụng cho cá thể một lượng hiệu quả dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc là đồng thời hoặc là riêng rẽ với chất trị liệu hormon để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Sự kết hợp giữa lượng dược hiệu quả của một hoặc nhiều thuốc trị liệu tiêu chuẩn và lượng dược hiệu quả rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano có thể dẫn đến hiệu quả cộng lực trong việc ức chế khối u tuyến tiền liệt (bao gồm sự tiến triển của u tuyến tiền liệt hiện hữu).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả dược phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang (ví dụ albumin) và b) một lượng hiệu quả chất chặn thụ thể A endothelin, chất ức chế hoặc chất đối kháng. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể a) một lượng hiệu quả dược phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin và b) một lượng hiệu quả chất chặn thụ thể A endothelin, chất ức chế hoặc chất đối kháng. Theo một số phương án, phương pháp là để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt ở giai đoạn phát triển). Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (như albumin) để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư, trong đó ít nhất một chất chặn thụ thể A endothelin, chất ức chế hoặc chất đối kháng được sử dụng cho cá thể đồng thời và/hoặc ngay sau dược phẩm nói trên. Chất chặn thụ thể A endothelin trị liệu thích hợp, chất ức chế hoặc chất đối kháng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Atrasentan (ABT 627, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL).

Cần hiểu rằng bất kỳ phương pháp điều trị ung nào được mô tả trong bản mô tả này (chẳng hạn phần "Phương pháp điều trị bệnh ung thư" ở trên) là áp dụng cho và bao gồm việc mô tả các liệu pháp kết hợp. Theo một số phương án liên quan đến các phương pháp điều trị liên quan đến liệu pháp kết hợp được mô tả trong bản mô tả này, điều trị bằng liệu pháp kết hợp của liệu pháp thứ nhất (ví dụ, dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang) và liệu pháp thứ hai (ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng trong điều trị bệnh ung thư) có thể dẫn đến một

kết quả phụ hoặc thậm chí cộng lực (ví dụ, lớn hơn phụ) so với áp dụng riêng từng liệu pháp. Theo một số phương án, lượng của mỗi hợp chất hoạt tính được sử dụng trong liệu pháp kết hợp là thấp hơn so với lượng thường được sử dụng cho từng liệu pháp. Tốt hơn là, việc sử dụng liệu pháp kết hợp mang lại lợi ích trị liệu tương đương hoặc lớn hơn so với sử dụng riêng từng phương pháp. Theo một số phương án, việc sử dụng một lượng nhỏ hơn (ví dụ, liều lượng thấp hơn hoặc lịch định lượng thường xuyên ít hơn) của hợp chất hoạt tính trong liệu pháp kết hợp mang lại lợi ích trị liệu tương đương hoặc lớn hơn so với lượng thường được sử dụng cho từng liệu pháp. Tốt hơn là, sự sử dụng lượng nhỏ hợp chất hoạt tính được có tác dụng làm giảm số lượng, tính trầm trọng, tần suất hoặc khoảng thời gian tồn tại của một hoặc nhiều tác dụng phụ của hợp chất.

Theo một số phương án liên quan đến các phương pháp liên quan đến liệu pháp kết hợp, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và hợp chất thứ hai (ví dụ, chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon) trong một dược phẩm đơn chứa ít nhất hai hạt nano khác nhau, trong đó một số hạt nano trong dược phẩm chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang, và một số hạt nano khác trong dược phẩm bao gồm hợp chất hoạt tính được và protein mang. Trong một số phương pháp, các hạt nano chỉ chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano và hợp chất thứ hai có thể được sử dụng kết hợp với các liều rapamycin và/hoặc hợp chất thứ hai bổ sung.

Theo một số phương án của bất kỳ phương án nào ở trên liên quan đến các liệu pháp kết hợp mô tả trong bản mô tả này, liệu pháp thứ nhất và liệu pháp thứ hai được áp dụng đồng thời, hoặc là trong cùng một dược phẩm hoặc là các dược phẩm riêng rẽ. Theo một số phương án, liệu pháp thứ nhất và thứ hai được áp dụng liên tiếp, tức là liệu pháp thứ nhất được áp dụng hoặc là trước hoặc sau liệu pháp thứ hai. Theo một số phương án, liệu pháp thứ nhất và liệu pháp thứ hai được áp dụng đồng thời, tức là thời gian áp dụng liệu pháp thứ nhất và thời gian áp dụng liệu pháp thứ hai chồng chéo lên nhau. Theo một số phương án, liệu pháp thứ nhất và liệu pháp thứ hai không được áp dụng cùng một lúc. Ví dụ, theo một số phương án, việc áp dụng liệu pháp thứ nhất được chấm dứt trước khi áp dụng liệu pháp thứ hai. Ví dụ, theo một số phương án, việc áp dụng liệu pháp thứ hai được chấm dứt trước khi áp dụng liệu pháp thứ nhất.

Theo một số phương án, liệu pháp thứ hai là liệu pháp xạ trị. Theo một số phương án, liệu pháp thứ hai là phẫu thuật.

Theo một số phương án kể trên liên quan đến liệu pháp kết hợp, bệnh ung thư là bệnh ung thư giai đoạn đầu, bệnh ung thư không di căn, bệnh ung thư nguyên phát, bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển, bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển nhưng chưa di căn, bệnh ung thư di căn, bệnh ung thư thuyên giảm, bệnh ung thư tái phát, bệnh ung thư trong giai đoạn tá dược, bệnh ung thư trong giai đoạn tá dược mới, hoặc bệnh ung thư kháng liệu pháp hormon. Theo một số phương án, bệnh ung thư là khối u rắn. Theo một số phương án, ung thư không phải là khối u rắn (tức là khác khối u rắn). Theo một số phương án, bệnh ung thư là u tương bào. Theo một số phương án, bệnh ung thư là đa u tủy, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi, u melanin, bệnh ung thư não (ví dụ u nguyên bào mỡ), bệnh ung thư buồng trứng hoặc bệnh ung thư vú. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư biểu mô (tức là khác bệnh ung thư biểu mô). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư kết tràng (tức là khác bệnh ung thư kết tràng). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư vú (tức là khác bệnh ung thư vú). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, hoặc bệnh ung thư não.

Theo một số phương án liên quan đến liệu pháp kết hợp ở trên, taxan không được sử dụng cho cá thể. Theo một số phương án, taxan đưa vào cơ thể không phải là dược phẩm chứa hạt nano. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó không được sử dụng cùng với taxan. Theo một số phương án, taxan không được sử dụng cho cá thể trong suốt thời gian cá thể đang nhận được một hoặc nhiều liều dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó. Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng taxan trước khi bắt đầu được điều trị bằng dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó. Ví dụ, cá thể có thể được nhận taxan một hoặc nhiều ngày, tuần, tháng hoặc năm trước khi bắt đầu được điều trị bằng dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó. Trong các phương án khác, cá thể không bao giờ nhận được taxan trước khi bắt đầu được điều trị bằng dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó. Theo một số phương án, cá thể được điều trị bằng taxan sau khi được điều trị bằng dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó. Theo một số

phương án, cá thể không bao giờ được điều trị bằng taxan sau khi được điều trị bằng được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó. Theo một số phương án, được phẩm, liệu pháp thứ nhất và/hoặc liệu pháp thứ hai không chứa taxan. Trong các phương án khác, được phẩm, liệu pháp thứ nhất và/hoặc liệu pháp thứ hai bao gồm taxan.

Định lượng và phương pháp sử dụng

Liều lượng được phẩm theo sáng chế được sử dụng cho cá thể (ví dụ người) có thể thay đổi theo được phẩm cụ thể, cách thức đưa vào cá thể và giai đoạn cụ thể của bệnh ung thư được điều trị. Lượng này nên đủ để tạo ra phản ứng mong muốn, chẳng hạn như phản ứng trị liệu hoặc phòng bệnh ung thư. Theo một số phương án, lượng được phẩm là lượng hiệu quả để trị bệnh. Theo một số phương án, lượng được phẩm là lượng hiệu quả để phòng bệnh. Trong một số phương pháp, lượng rapamycin hoặc được phẩm rapamycin trong được phẩm ở dưới mức có thể tạo ra tác dụng độc (tức là tác dụng trên mức độc hại cho phép) hoặc ở mức mà tác dụng phụ tiềm ẩn có thể được kiểm soát hoặc giảm nhẹ khi đưa được phẩm vào cá thể.

Theo một số phương án, lượng rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin trong được phẩm là lượng đủ để tăng hoạt tính AKT nền, tăng sự photphoryl hóa AKT, tăng hoạt tính PO-kinaza, tăng độ dài hoạt hóa của AKT (ví dụ, sự hoạt hóa do IGF-1 ngoại sinh gây ra), ức chế sự photphoryl hóa serin của IRS-I, ức chế sự thoái biến IRS-1, ức chế hoặc thay đổi vị trí của CXCR4 trong tế bào, ức chế sự bài tiết của VEGF, giảm sự thể hiện của cyclin D2, giảm sự thể hiện của survivin, ức chế sự phát triển của tế bào đa u tủy, ức chế sự tăng sinh của tế bào bệnh ung thư, ức chế cơ chế gây chết tế bào theo chương trình, tăng khả năng hãm chu kỳ tế bào, tăng sự phân cắt của poly(ADPriboza) polymeraza, tăng sự phân cắt của caspaza-8/caspaza-9, thay đổi hoặc ức chế sự truyền tín hiệu trong con đường phosphatidylinositol 3-kinaza/ AKT/mTOR và/hoặc cyclin D1 /u nguyên bào vồng mạc, ức chế sự hình thành mạch, và/hoặc ức chế sự hình thành hủy cốt bào.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin như albumin huyết thanh người). Theo một số phương án, lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong được phẩm nằm trong khoảng:

khoảng 0,5 đến khoảng 5mg, khoảng 5 đến khoảng 10mg, khoảng 10 đến khoảng 15mg, khoảng 15 đến khoảng 20mg, khoảng 20 đến khoảng 25 mg, khoảng 20 đến khoảng 50 mg, khoảng 25 đến khoảng 50mg, khoảng 50 đến khoảng 75mg, khoảng 50 đến khoảng 100mg, khoảng 75 đến khoảng 100mg, khoảng 100 đến khoảng 125mg, khoảng 125 đến khoảng 150mg, khoảng 150 đến khoảng 175mg, khoảng 175 đến khoảng 200mg, khoảng 200 đến khoảng 225mg, khoảng 225 đến khoảng 250mg, khoảng 250 đến khoảng 300mg, khoảng 300 đến khoảng 350mg, khoảng 350 đến khoảng 400mg, khoảng 400 đến khoảng 450mg, hoặc khoảng 450 đến khoảng 500mg. Theo một số phương án, lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong lượng hiệu quả dược phẩm (ví dụ thuốc dạng liều đơn vị) nằm trong khoảng 54mg đến khoảng 540mg, chẳng hạn khoảng 180mg đến khoảng 270mg hoặc khoảng 216mg. Theo một số phương án, nồng độ rapamycin trong dược phẩm là ở dạng loãng (khoảng 0,1mg/ml) hoặc cô đặc (khoảng 100mg/ml), bao gồm ví dụ khoảng 0,1 đến khoảng 50mg/ml, khoảng 0,1 đến khoảng 20mg/ml, khoảng 1 đến khoảng 10mg/ml, khoảng 2mg/ml đến khoảng 8mg/ml, khoảng 4 đến khoảng 6mg/ml, khoảng 5mg /ml. Theo một số phương án, nồng độ rapamycin ít nhất là khoảng 0,5mg/ml, 1,3mg/ml, 1,5mg/ml, 2mg/ml, 3mg/ml, 4mg/ml, 5mg/ml, 6mg/ml, 7mg/ml, 8mg/ml, 9mg/ml, 10mg/ml, 15mg/ml, 20mg/ml, 25mg/ml, 30mg/ml, 40mg/ml, hoặc 50mg/ml.

Ví dụ về lượng rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin trong dược phẩm chứa hạt nano bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, khoảng 25mg/m², 30mg/m², 50mg/m², 60mg/m², 75mg/m², 80mg/m², 90mg/m², 100mg/m², 120mg/m², 160mg/m², 175mg/m², 180mg/m², 200mg/m², 210mg/m², 220mg/m², 250mg/m², 260mg/m², 300mg/m², 350mg/m², 400mg/m², 500mg/m², 540mg/m², 750mg/m², 1000mg/m², hoặc 1080mg/m² rapamycin. Theo một số phương án, dược phẩm chứa ít nhất khoảng 350mg/m², 300mg/m², 250mg/m², 200mg/m², 150mg/m², 120mg/m², 100mg/m², 90mg/m², 50mg/m², hoặc 30mg/m² rapamycin hoặc dẫn xuất của nó. Theo một số phương án, lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trên mỗi lần sử dụng ít hơn khoảng 25mg/m², 22mg/m², 20mg/m², 18mg/m², 15mg/m², 14mg/m², 13mg/m², 12mg/m², 11mg/m², 10mg/m², 9mg/m², 8mg/m², 7mg/m², 6mg/m², 5mg/m², 4mg/m², 3mg/m², 2mg/m², hoặc 1mg/m². Theo một số phương án, lượng hiệu quả rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm nằm trong khoảng: khoảng 1 đến khoảng 5mg/m², khoảng 5 đến khoảng 10mg/m², khoảng 10 đến khoảng 25mg/m², khoảng 25 đến

khoảng 50mg/m², khoảng 50 đến khoảng 75mg/m², khoảng 75 đến khoảng 100mg/m², khoảng 100 đến khoảng 125mg/m², khoảng 125 đến khoảng 150mg/m², khoảng 150 đến khoảng 175mg/m², khoảng 175 đến khoảng 200mg/m², khoảng 200 đến khoảng 225mg/m², khoảng 225 đến khoảng 250mg/m², khoảng 250 đến khoảng 300mg/m², khoảng 300 đến khoảng 350mg/m², hoặc khoảng 350 đến khoảng 400 mg/m². Tốt hơn là, lượng hiệu quả rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm là khoảng 30 đến khoảng 300mg/m², chẳng hạn khoảng 100 đến khoảng 150mg/m², khoảng 120mg/m², khoảng 130mg/m², hoặc khoảng 140mg/m².

Theo một số phương án chứa bất kỳ khía cạnh nào nêu trên, lượng hiệu quả rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa ít nhất 1mg/kg, 2,5mg/kg, 5mg/kg, 7,5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, hoặc 20mg/kg. Theo một số phương án, lượng hiệu quả rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa ít nhất khoảng 350mg/kg, 300mg/kg, 250mg/kg, 200mg/kg, 150mg/kg, 100mg/kg, 50mg/kg, 25mg/kg, 20mg/kg, 10mg/kg, 5mg/kg, hoặc 1mg/kg rapamycin hoặc dẫn xuất của nó.

Ví dụ về tần suất định lượng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hàng tuần không nghỉ; hàng tuần liên tục trong ba tuần, nghỉ tuần thứ 4; ba tuần một lần, hai tuần một lần, hàng tuần liên tục trong 2 tuần, nghỉ tuần thứ 3. Theo một số phương án, dược phẩm được sử dụng cho cá thể khoảng hai tuần một lần, 3 tuần một lần, 4 tuần một lần, 6 tuần một lần hoặc 8 tuần một lần. Theo một số phương án, dược phẩm được sử dụng ít nhất khoảng 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, hoặc 7x (tức là hàng ngày) một tuần. Theo một số phương án, khoảng thời gian nghỉ giữa mỗi lần sử dụng dược phẩm ít hơn khoảng 6 tháng, 3 tháng, 1 tháng, 20 ngày, 15 ngày, 12 ngày, 10 ngày, 9 ngày, 8 ngày, 7 ngày, 6 ngày, 5 ngày, 4 ngày, 3 ngày, 2 ngày hoặc 1 ngày. Theo một số phương án, khoảng cách nghỉ giữa mỗi lần sử dụng dược phẩm là nhiều hơn khoảng 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, 4 tháng, 5 tháng, 6 tháng, 8 tháng hoặc 12 tháng. Theo một số phương án, không có thời gian nghỉ trong lịch định lượng. Theo một số phương án, khoảng cách nghỉ giữa mỗi lần sử dụng dược phẩm không quá khoảng 1 tuần.

Việc sử dụng dược phẩm có thể kéo dài, chẳng hạn từ khoảng 1 tháng đến khoảng 7 năm. Theo một số phương án, dược phẩm được sử dụng cho cá thể trong khoảng thời gian ít nhất là khoảng 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, hoặc 84 tháng. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó được sử dụng cho cá thể trong một khoảng thời gian ít nhất là tháng, trong đó thời gian nghỉ

giữa mỗi lần sử dụng không quá khoảng 1 tuần và trong đó liều lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó ở mỗi lần sử dụng là khoảng $0,25\text{mg}/\text{m}^2$ đến khoảng $75\text{mg}/\text{m}^2$, ví dụ khoảng $0,25\text{mg}/\text{m}^2$ đến khoảng $25\text{mg}/\text{m}^2$ hoặc khoảng $25\text{mg}/\text{m}^2$ đến khoảng $50\text{mg}/\text{m}^2$.

Theo một số phương án, liều lượng rapamycin trong dược phẩm chứa hạt nano có thể nằm trong khoảng $100\text{--}400\text{mg}/\text{m}^2$ khi được sử dụng trong 3 tuần hoặc $50\text{--}250\text{mg}/\text{m}^2$ khi được sử dụng hàng tuần. Tốt hơn là, lượng rapamycin là khoảng 80 đến khoảng $180\text{mg}/\text{m}^2$ (ví dụ khoảng $100\text{mg}/\text{m}^2$ đến khoảng $150\text{mg}/\text{m}^2$, chẳng hạn khoảng $120\text{mg}/\text{m}^2$).

Ví dụ về lịch sử dụng liều dược phẩm chứa hạt nano (ví dụ dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin/albumin) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, $100\text{mg}/\text{m}^2$, hàng tuần không nghỉ; $75\text{mg}/\text{m}^2$ hàng tuần liên tục trong 3 tuần nghỉ tuần thứ 4; $100\text{mg}/\text{m}^2$, hàng tuần liên tục trong 3 tuần nghỉ tuần thứ 4; $125\text{mg}/\text{m}^2$, hàng tuần liên tục trong 3 tuần nghỉ tuần thứ 4; $125\text{mg}/\text{m}^2$, hàng tuần liên tục trong 2 tuần nghỉ tuần thứ 3; $130\text{mg}/\text{m}^2$, hàng tuần không nghỉ; $175\text{mg}/\text{m}^2$, hai tuần một lần; $260\text{mg}/\text{m}^2$, hai tuần một lần; $260\text{mg}/\text{m}^2$, 3 tuần một lần; $180\text{--}300\text{mg}/\text{m}^2$, ba tuần một lần; $60\text{--}175\text{ mg}/\text{m}^2$, hàng tuần không nghỉ; $20\text{--}150\text{ mg}/\text{m}^2$ một tuần hai lần; và $150\text{--}250\text{ mg}/\text{m}^2$ một tuần hai lần. Tần suất định lượng của dược phẩm có thể được điều chỉnh trong quá trình điều trị dựa theo quyết định của bác sĩ điều trị.

Theo một số phương án, dược phẩm được sử dụng cho cá thể khoảng 20 đến khoảng $40\text{mg}/\text{kg}$ một tuần ba lần. Theo một số phương án, lượng dược phẩm được sử dụng cho cá thể là khoảng 60 đến khoảng $120\text{mg}/\text{m}^2$ mỗi tuần ba lần hoặc khoảng $90\text{mg}/\text{m}^2$ hàng ngày. Theo một số phương án, dược phẩm được sử dụng cho cá thể là khoảng $30\text{mg}/\text{kg}$ hàng ngày. Theo một số phương án, các phương pháp điều trị đa u tủy theo các chế độ định lượng này được sử dụng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho đối tượng bằng cách đưa ngoài đường tiêu hóa vào cá thể (ví dụ người) một lượng hiệu quả dược phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin như albumin huyết thanh người). Theo một số phương án, đường đưa dược phẩm vào cá thể là trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong cơ hoặc dưới da. Theo một số phương án, mỗi liều lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó là khoảng 54mg đến khoảng 540mg, chẳng hạn khoảng 180mg đến khoảng 270mg hoặc khoảng 216mg rapamycin. Theo một số

phương án, taxan không có trong dược phẩm. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó là hoạt chất được duy nhất để điều trị bệnh ung thư có mặt trong dược phẩm.

Dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng cho cá thể (chẳng hạn người) qua nhiều đường khác nhau bao gồm, ví dụ trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng, trong phổi, qua miệng, hít, trong bàng quang, trong cơ, dưới khí quản, dưới da, trong mắt, nội tủy mạc, áp niêm mạc, và áp da. Theo một số phương án, dược phẩm chứa giải phóng liên tục được duy trì của dược phẩm có thể được sử dụng. Ví dụ, dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng bằng cách hít để điều trị các bệnh lý của đường hô hấp. Dược phẩm có thể được sử dụng để điều trị các bệnh lý hô hấp như xơ hóa phổi, co khí tiểu phế quản, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư biểu mô phế quản phế nang và các bệnh lý tương tự. Theo một phương án của sáng chế, các hạt nano (như các hạt nano albumin) của hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho cá thể bằng bất kỳ đường nào bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đường miệng, trong cơ, áp da, trong tĩnh mạch, qua máy hô hấp hoặc các hệ thống phân phát trên không khác và các đường tương tự. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó không bọc stent hoặc không được sử dụng cho cá thể bằng cách sử dụng stent.

Tần suất định lượng của dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin và hợp chất thứ hai có thể được điều chỉnh trong quá trình điều trị dựa theo quyết định của bác sỹ điều trị. Theo một số phương án, liệu pháp thứ nhất và liệu pháp thứ hai được áp dụng đồng thời hoặc liên tiếp nhau. Khi được sử dụng riêng rẽ, dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin và hợp chất thứ hai có thể được sử dụng cho cá thể với tần suất định lượng hoặc thời gian nghỉ khác nhau. Ví dụ, dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin có thể được sử dụng cho cá thể hàng tuần, trong khi hợp chất thứ hai có thể được sử dụng thường xuyên hơn hoặc ít thường xuyên hơn thế. Theo một số phương án, dược phẩm chứa giải phóng được duy trì liên tục của hạt nano chứa rapamycin và/hoặc hợp chất thứ hai có thể được sử dụng. Dược phẩm chứa và thiết bị để đạt được sự giải phóng được duy trì liên tục đã được biết đến trong lĩnh vực. Sự kết hợp của các hình thức áp dụng đã mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng.

Phương thức sử dụng các liệu pháp kết hợp

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm liệu pháp thứ nhất gồm đưa vào cá thể hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin) và liệu pháp thứ hai gồm hóa học trị liệu và/hoặc liệu pháp hormon. Theo một số phương án, phương pháp bao gồm a) liệu pháp thứ nhất gồm đưa vào cá thể được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin; và b) liệu pháp thứ hai gồm hóa học trị liệu và/hoặc liệu pháp hormon.

Liều lượng được phẩm theo sáng chế được sử dụng cho cá thể (ví dụ người) trong liệu pháp kết hợp có thể thay đổi theo được phẩm cụ thể, cách thức đưa vào cá thể và giai đoạn cụ thể của bệnh ung thư được điều trị. Lượng này nên đủ để tạo ra một phản ứng mong muốn, chẳng hạn phản ứng trị liệu hoặc phòng bệnh ung thư. Theo một số phương án, lượng được phẩm là lượng hiệu quả để trị bệnh. Theo một số phương án, lượng được phẩm là lượng hiệu quả để phòng bệnh. Theo một số phương án, lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong được phẩm ở dưới mức có thể tạo ra tác dụng độc (tức là tác dụng trên mức độc hại cho phép) hoặc ở mức mà tác dụng phụ tiềm ẩn có thể được kiểm soát hoặc giảm nhẹ khi đưa được phẩm vào cá thể.

Được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ, albumin) (hay còn được nói đến là "được phẩm chứa hạt nano") và chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon có thể được sử dụng đồng thời (ví dụ, áp dụng đồng thời) và/hoặc liên tiếp nhau (ví dụ, áp dụng liên tiếp).

Theo một số phương án, được phẩm chứa hạt nano và chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon (bao gồm các chất hóa trị liệu cụ thể đã mô tả trong bản mô tả này) được sử dụng cho cá thể một cách đồng thời. Thuật ngữ "sử dụng đồng thời" như được mô tả trong bản mô tả này có nghĩa là liệu pháp thứ nhất và liệu pháp thứ hai trong liệu pháp kết hợp được áp dụng cách nhau không quá 15 phút, chẳng hạn không quá khoảng 10, 15, hoặc 1 phút. Khi các thuốc được đồng thời đưa vào cá thể, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong hạt nano và chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon có thể có mặt trong cùng một được phẩm (ví dụ, được phẩm gồm cả hạt nano và chất hóa trị liệu) hoặc ở các được phẩm khác nhau (ví dụ, các hạt nano ở trong một được phẩm và chất hóa trị liệu ở trong một được phẩm khác). Ví dụ, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin) và chất hóa trị liệu có thể có mặt trong một được phẩm đơn gồm ít nhất hai hạt nano khác nhau, trong đó một số hạt

nano trong dược phẩm chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang, và một số hạt nano khác trong dược phẩm gồm chất hóa trị liệu và protein mang. Sáng chế dự định và bao gồm các dược phẩm đó. Trong một số phương pháp, các hạt nano chỉ chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó. Theo một số phương án, sự áp dụng đồng thời rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano và chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon có thể được kết hợp với các liều bổ sung rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và/hoặc chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon có thể được sử dụng cho cá thể liên tiếp nhau. Thuật ngữ "sử dụng liên tiếp" như được mô tả trong bản mô tả này có nghĩa là rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano và chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon được sử dụng cho cá thể cách nhau không quá 15 phút, chẳng hạn không quá khoảng 20, 30, 40, 50, 60 hoặc lâu hơn. Hoặc là dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó hoặc là chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon được sử dụng cho cá thể trước. Dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon có mặt trong các dược phẩm khác nhau và các dược phẩm này có thể được bao gói trong cùng một hoặc các gói khác nhau. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon được sử dụng cho cá thể cùng một lúc, ví dụ, khoảng thời gian sử dụng dược phẩm chứa hạt nano cho cá thể và khoảng thời gian đó của chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon chồng chéo lên nhau. Theo một số phương án, việc sử dụng dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó cho cá thể và việc sử dụng chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon cho cá thể là không đồng thời. Ví dụ, theo một số phương án, việc sử dụng dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin cho cá thể được kết thúc trước khi chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon được sử dụng. Theo một số phương án, việc sử dụng chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon cho cá thể được kết thúc trước khi dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó được sử dụng. Khoảng thời gian giữa hai liệu pháp này có thể thay đổi từ khoảng 2 đến 8 tuần, chẳng hạn khoảng 4 tuần.

Tần suất định lượng được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và chất hóa trị liệu và/hoặc liệu pháp hormon có thể được điều chỉnh trong quá trình điều trị dựa theo quyết định của bác sỹ điều trị. Khi được sử dụng riêng rẽ, được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin và chất hóa trị liệu và/hoặc liệu pháp hormon có thể được sử dụng cho cá thể với tần suất định lượng hoặc thời gian nghỉ khác nhau. Ví dụ, được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó có thể được sử dụng hàng tuần, trong khi chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon có thể được sử dụng thường xuyên hơn hoặc ít thường xuyên hơn thế. Theo một số phương án, được phẩm giải phóng được duy trì liên tục gồm hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và/hoặc chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon có thể được sử dụng. Nhiều được phẩm và thiết bị để đạt được sự giải phóng được duy trì liên tục đã được biết đến trong lĩnh vực. Được phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon có thể được sử dụng cho cá thể bằng các đường giống hoặc khác nhau. Theo một số phương án (đối với cả áp dụng đồng thời và áp dụng liên tiếp), rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong được phẩm chứa hạt nano và chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon được sử dụng ở một tỷ lệ định trước. Ví dụ, theo một phương án, tỷ lệ trọng lượng của rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong được phẩm chứa hạt nano và chất hóa trị liệu hoặc chất trị liệu hormon là khoảng 1:1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng có thể ở khoảng 0,001 đến khoảng 1 và khoảng 1000 đến khoảng 1, hoặc khoảng từ 0,01 đến khoảng 1 và 100 đến khoảng 1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong được phẩm chứa hạt nano và chất hóa trị liệu hoặc chất trị liệu hormon là ít hơn khoảng 100:1, 50:1, 30:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7.5:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, và 1:1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong được phẩm chứa hạt nano và chất hóa trị liệu hoặc chất trị liệu hormon là lớn hơn khoảng 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 7.5:1, 8:1, 9:1, 30:1, 50:1, 100:1. Các tỷ lệ khác được dự kiến.

Khi sử dụng ở dạng riêng rẽ, các liều lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và/hoặc chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon yêu cầu có thể (nhưng không bắt buộc) thấp hơn liều lượng thông thường. Do đó, theo một số phương án, lượng dưới liều trị liệu của rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong được phẩm chứa hạt nano và/hoặc chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon được sử dụng cho cá thể. "Lượng

dưới liều trị liệu" hoặc "mức dưới liều trị liệu" chỉ một lượng ít hơn lượng trị liệu, tức là ít hơn lượng thông thường được sử dụng khi rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano và/hoặc chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon được sử dụng ở dạng riêng rẽ. Sự giảm liều lượng có thể được thể hiện liên quan đến lượng được sử dụng trong một cách thức nhất định và/hoặc lượng được sử dụng trong một khoảng thời gian nhất định (tần suất giảm).

Theo một số phương án, một lượng đủ của chất hóa trị liệu và hoặc chất trị liệu hormon được sử dụng cho cá thể để giảm liều lượng thông thường của rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano cần thiết để đem lại cùng một mức điều trị ít nhất khoảng 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, hoặc nhiều hơn. Theo một số phương án, một lượng đủ của rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano được sử dụng cho cá thể để giảm liều lượng thông thường của chất hóa trị liệu và hoặc chất trị liệu hormon cần thiết để đem lại cùng một mức điều trị là ít nhất khoảng 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, hoặc nhiều hơn.

Theo một số phương án, liều lượng của cả rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano và chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon được giảm xuống so với liều lượng thông thường tương ứng của mỗi chất khi được sử dụng riêng rẽ. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon có thể được sử dụng cho cá thể ở dưới mức trị liệu, ví dụ, mức giảm. Theo một số phương án, liều lượng được phẩm chứa hạt nano và/hoặc chất hóa trị liệu về cơ bản ít hơn liều lượng độc hại tối đa đã thiết lập (MTD). Ví dụ, liều lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano và/hoặc chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon ít hơn khoảng 50%, 40%, 30%, 20%, hoặc 10% của MTD.

Sự kết hợp giữa các hình thức sử dụng đã mô tả có thể được sử dụng. Các phương pháp trị liệu kết hợp được mô tả trong bản mô tả này có thể được thực hiện riêng rẽ hoặc trong sự kết hợp với liệu pháp khác như phẫu thuật, xạ trị, liệu pháp gen, miễn dịch trị liệu, cấy tủy xương, cấy tế bào thân, liệu pháp hormon, liệu pháp hướng đích, liệu pháp cryo, liệu pháp siêu âm, liệu pháp quang động và/hoặc hóa học trị liệu và các liệu pháp tương tự. Ngoài ra, người có nguy cơ cao mắc bệnh tăng sinh có thể được điều trị để ức chế hoặc và/hoặc làm chậm sự phát triển của bệnh.

Liều lượng thích hợp của các chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon sẽ xấp xỉ các liều lượng đã được sử dụng trong các liệu pháp lâm sàng, trong đó chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các chất hóa trị liệu khác. Sự thay đổi về liều lượng có thể xảy ra phụ thuộc vào tình trạng bệnh đang điều trị. Như đã mô tả ở trên, theo một số phương án, chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon có thể được sử dụng ở mức giảm.

Liều lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano sẽ thay đổi theo bản chất của liệu pháp kết hợp và bệnh cụ thể đang được điều trị. Theo một số phương án, lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano trong liệu pháp kết hợp nằm trong khoảng: khoảng 0,5 đến khoảng 5mg, khoảng 5 đến khoảng 10mg, khoảng 10 đến khoảng 15mg, khoảng 15 đến khoảng 20mg, khoảng 20 đến khoảng 25mg, khoảng 20 đến khoảng 50mg, khoảng 25 đến khoảng 50mg, khoảng 50 đến khoảng 75mg, khoảng 50 đến khoảng 100mg, khoảng 75 đến khoảng 100mg, khoảng 100 đến khoảng 125mg, khoảng 125 đến khoảng 150mg, khoảng 150 đến khoảng 175mg, khoảng 175 đến khoảng 200mg, khoảng 200 đến khoảng 225mg, khoảng 225 đến khoảng 250mg, khoảng 250 đến khoảng 300mg, khoảng 300 đến khoảng 350mg, khoảng 350 đến khoảng 400mg, khoảng 400 đến khoảng 450mg, hoặc khoảng 450 đến khoảng 500mg. Theo một số phương án, lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong lượng hiệu quả dược phẩm (ví dụ lượng thuốc dạng liều đơn vị) nằm trong khoảng 54mg đến khoảng 540mg, chẳng hạn khoảng 180mg đến khoảng 270mg hoặc khoảng 216mg. Theo một số phương án, nồng độ rapamycin trong dược phẩm là ở dạng loãng (khoảng 0,1mg/ml) hoặc cô đặc (khoảng 100mg/ml), bao gồm ví dụ khoảng 0,1 đến khoảng 50mg/ml, khoảng 0,1 đến khoảng 20mg/ml, khoảng 1 đến khoảng 10mg/ml, khoảng 2mg/ml đến khoảng 8mg/ml, khoảng 4 đến khoảng 6mg/ml, khoảng 5mg /ml. Theo một số phương án, nồng độ rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano trong giải pháp kết hợp ít nhất là khoảng 0,5mg/ml, 1,3mg/ml, 1,5mg/ml, 2mg/ml, 3mg/ml, 4mg/ml, 5mg/ml, 6mg/ml, 7mg/ml, 8mg/ml, 9mg/ml, 10mg/ml, 15mg/ml, 20mg/ml, 25mg/ml, 30mg/ml, 40mg/ml, hoặc 50mg/ml.

Ví dụ về lượng hiệu quả của rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano để sử dụng trong liệu pháp kết hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 25mg/m², 30mg/m², 50mg/m², 60mg/m², 75mg/m², 80mg/m², 90mg/m², 100mg/m²,

120mg/m², 160mg/m², 175mg/m², 180mg/m², 200mg/m², 210mg/m², 220mg/m², 250mg/m², 260mg/m², 300mg/m², 350mg/m², 400mg/m², 500mg/m², 540mg/m², 750mg/m², 1000mg/m², hoặc 1080mg/m² rapamycin. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano bao gồm ít hơn khoảng 350mg/m², 300mg/m², 250mg/m², 200mg/m², 150mg/m², 120mg/m², 100mg/m², 90mg/m², 50mg/m², hoặc 30mg/m² rapamycin hoặc dẫn xuất của nó. Theo một số phương án, lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trên mỗi lần sử dụng ít hơn khoảng 25mg/m², 22mg/m², 20mg/m², 18mg/m², 15mg/m², 14mg/m², 13mg/m², 12mg/m², 11mg/m², 10mg/m², 9mg/m², 8mg/m², 7mg/m², 6mg/m², 5mg/m², 4mg/m², 3mg/m², 2mg/m², hoặc 1mg/m². Theo một số phương án, lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm để sử dụng trong liệu pháp kết hợp nằm trong khoảng: khoảng 1 đến khoảng 5mg/m², khoảng 5 đến khoảng 10mg/m², khoảng 10 đến khoảng 25mg/m², khoảng 25 đến khoảng 50mg/m², khoảng 50 đến khoảng 75mg/m², khoảng 75 đến khoảng 100mg/m², khoảng 100 đến khoảng 125mg/m², khoảng 125 đến khoảng 150mg/m², khoảng 150 đến khoảng 175mg/m², khoảng 175 đến khoảng 200mg/m², khoảng 200 đến khoảng 225mg/m², khoảng 225 đến khoảng 250mg/m², khoảng 250 đến khoảng 300mg/m², khoảng 300 đến khoảng 350mg/m², hoặc khoảng 350 đến khoảng 400 mg/m². Tốt hơn là, lượng hiệu quả của rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm để sử dụng trong liệu pháp kết hợp là khoảng 30 đến khoảng 300mg/m², chẳng hạn khoảng 100 đến khoảng 150mg/m², khoảng 120mg/m², khoảng 130mg/m², hoặc khoảng 140mg/m².

Theo một số phương án chứa bất kỳ khía cạnh nào nêu trên, lượng hiệu quả rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa ít nhất 1mg/kg, 2,5mg/kg, 5mg/kg, 7,5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, hoặc 20mg/kg. Theo một số phương án, lượng hiệu quả rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa ít nhất khoảng 350mg/kg, 300mg/kg, 250mg/kg, 200mg/kg, 150mg/kg, 100mg/kg, 50mg/kg, 25mg/kg, 20mg/kg, 10mg/kg, 5mg/kg, hoặc 1mg/kg rapamycin hoặc dẫn xuất của nó.

Ví dụ về tần suất định lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano để sử dụng trong liệu pháp kết hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hàng tuần không nghỉ; hàng tuần liên tục trong ba tuần, nghỉ tuần thứ 4; ba tuần một lần, hai tuần một lần, hàng tuần liên tục trong hai tuần, nghỉ tuần thứ ba. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano được sử

dụng kết hợp khoảng 2 tuần một lần, 3 tuần một lần, 4 tuần một lần, 6 tuần một lần hoặc 8 tuần một lần. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano được sử dụng trong liệu pháp kết hợp ít nhất khoảng 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, hoặc 7x (tức là hàng ngày) một tuần. Theo một số phương án, khoảng thời gian nghỉ giữa mỗi lần áp dụng trong liệu pháp kết hợp là ít hơn khoảng 6 tháng, 3 tháng, 1 tháng, 20 ngày, 15 ngày, 12 ngày, 10 ngày, 9 ngày, 8 ngày, 7 ngày, 6 ngày, 5 ngày, 4 ngày, 3 ngày, 2 ngày hoặc 1 ngày. Theo một số phương án, khoảng cách nghỉ giữa mỗi lần sử dụng trong liệu pháp kết hợp là nhiều hơn khoảng 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, 4 tháng, 5 tháng, 6 tháng, 8 tháng hoặc 12 tháng. Theo một số phương án, trong lịch định lượng không có thời gian nghỉ. Theo một số phương án, khoảng cách nghỉ giữa mỗi lần áp dụng dược phẩm là không quá khoảng 1 tuần.

Việc áp dụng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano trong liệu pháp kết hợp có thể được kéo dài, chẳng hạn từ khoảng 1 tháng đến khoảng 7 năm. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano được sử dụng cho cá thể trong một khoảng thời gian ít nhất là khoảng 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, hoặc 84 tháng. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano được sử dụng cho cá thể trong một khoảng thời gian ít nhất là tháng, trong đó thời gian nghỉ giữa mỗi lần sử dụng không quá khoảng 1 tuần và trong đó liều lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano ở mỗi lần sử dụng là khoảng 0,25mg/m² đến khoảng 75mg/m², chẳng hạn khoảng 0,25mg/m² đến khoảng 25mg/m² hoặc khoảng 25mg/m² đến khoảng 50mg/m².

Theo một số phương án, liều lượng rapamycin trong dược phẩm chứa hạt nano trong liệu pháp kết hợp có thể nằm trong khoảng 100-400mg/m khi được sử dụng trong 3 tuần hoặc 50-250mg/m² khi được sử dụng hàng tuần. Tốt hơn là, lượng rapamycin là khoảng 80 đến khoảng 180mg/m² (ví dụ khoảng 100mg/m² đến khoảng 150mg/m², chẳng hạn khoảng 120mg/m²).

Ví dụ về lịch định lượng để đưa dược phẩm chứa hạt nano (ví dụ dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin/albumin) vào cá thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở 100mg/m², hàng tuần không nghỉ; 75mg/m² hàng tuần liên tục trong 3 tuần, nghỉ tuần thứ 4; 100mg/m², hàng tuần liên tục trong 3 tuần, nghỉ tuần thứ 4; 125mg/m², hàng tuần liên tục trong 3 tuần nghỉ tuần thứ tư; 125mg/m², hàng tuần liên tục trong 2

tuần nghỉ tuần thứ 3; 130mg/m, hàng tuần không nghỉ; 175mg/ra, hai tuần một lần; 260mg/m, hai tuần một lần; 260mg/m², 3 tuần một lần; 180-300mg/m², hàng tuần liên tục trong ba tuần; 60-175mg/m², hàng tuần không nghỉ; 20-150mg/m² hai tuần một lần; và 150-250mg/m² hai tuần một lần. Tần suất định lượng của dược phẩm có thể được điều chỉnh trong quá trình điều trị dựa theo quyết định của bác sỹ điều trị.

Dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng cho cá thể (chẳng hạn người) trong liệu pháp kết hợp qua nhiều đường khác nhau bao gồm, chẳng hạn ngoài đường tiêu hóa, bao gồm trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng, trong phổi, qua miệng, hít, trong bàng quang, trong cơ, dưới khí quản, dưới da, trong mắt, nội tủy mạc, áp niêm mạc, và áp da. Ví dụ, dược phẩm chứa hạt nano có thể được sử dụng bằng cách hít để điều trị các bệnh lý về đường hô hấp. Dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó có thể được sử dụng để điều trị các bệnh lý hô hấp như xơ hóa phổi, co khí tiểu phế quản, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư biểu mô phế quản phế nang và các bệnh lý tương tự. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hạt nano được sử dụng trong tĩnh mạch. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hạt nano được sử dụng qua đường miệng.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và chất hóa trị liệu được sử dụng cho theo bất kỳ chế độ định lượng nào được mô tả trong Bảng 1.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể, bao gồm việc sử dụng cho cá thể: a) một lượng hiệu quả dược phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và albumin, và b) một lượng hiệu quả của ít nhất một chất hóa trị liệu khác như đề xuất trong các dòng từ dòng 1 đến dòng 53 trong Bảng 1. Theo một số phương án, việc sử dụng dược phẩm chứa hạt nano và chất hóa trị liệu vào cá thể có thể là bất kỳ chế độ định lượng nào như được chỉ ra trong các dòng từ dòng 1 đến dòng 53 trong Bảng 1. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư giai đoạn đầu, bệnh ung thư không di căn, bệnh ung thư nguyên phát, bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển, bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển nhưng chưa di căn, bệnh ung thư di căn, bệnh ung thư đang thuyên giảm, bệnh ung thư tái phát, bệnh ung thư trong chế độ hỗ trợ điều trị, bệnh ung thư trong chế độ hỗ trợ trước điều trị hoặc bệnh ung thư về cơ bản kháng liệu pháp

hormon. Theo một số phương án, bệnh ung thư là khối u rắn. Theo một số phương án, ung thư không phải là khối u rắn (tức là khác khối u rắn). Theo một số phương án, bệnh ung thư là u tương bào. Theo một số phương án, bệnh ung thư là đa u tủy, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi, u melanin, bệnh ung thư não (ví dụ u nguyên bào mỡ), bệnh ung thư buồng trứng hoặc bệnh ung thư vú. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư biểu mô (tức là khác bệnh ung thư biểu mô). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư kết tràng (tức là khác bệnh ung thư kết tràng). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư vú (tức là khác bệnh ung thư vú). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, hoặc bệnh ung thư não. Theo một số phương án, một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh ung thư được cải thiện. Theo một số phương án, bệnh ung thư được làm chậm sự tiến triển hoặc được phòng ngừa.

BẢNG 1

Hàng số	Tổ hợp	Chế độ/liều lượng
1.	RAPA + Carboplatin + Herceptin®	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Carbo: AUC = 2 D1, 8, 15 q4wk x 6 Herceptin®: 4 mg/kg tuần 1, 2 mg/kg tất cả các tuần tiếp theo
2.	RAPA riêng rẽ (+Herceptin®)	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp
3.	RAPA + Navelbine® (±G-CSF)	L1: rapamycin hoặc dẫn xuất của nó: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Nav: 15 mg/m ² L2: rapamycin hoặc dẫn xuất của nó: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Nav: 20 mg/m ²

Hàng số	Tổ hợp	Chế độ/liều lượng
		L3: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Nav: 22,5 mg/m² L4: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Nav: 25 mg/m² L5: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Nav: 25 mg/m² qwk tất cả các mức
4.	RAPA + Xeloda®	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Xeloda®: 825 mg/m² D1-14 q3wk
5.	RAPA + chất kháng sinh chống u bướu	
6.	RAPA + Gemcitabin	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Gem: 1000 mg/m² qwk x 2/3
7.	RAPA + Lapatinib	Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Lapatinib: bắt đầu ở 1000 mg/d x 2 ngày
8.	RAPA+FEC (+Herceptin®)	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp FEC: 4 chu kỳ (+Herceptin® cho HER2+ pts)
9.	RAPA + Carboplatin + Avastin®	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Carbo: AUC = 2 qwk D1, 8, 15 Avastin®: 10 mg/m² q2wk
10.	RAPA + Avastin®	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp + Avastin®
11.	RAPA + Xeloda® +	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp

Hàng số	Tổ hợp	Chế độ/liều lượng
	Lapatinib	
12.	RAPA+ Gemcitabin	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Gem: 1250 mg/m ² D1, 8 q3wk
13.	RAPA+ Sutent [®]	
14.	RAPA + AC + G-CSF (+ Herceptin [®])	AC + G-CSF q2wk x 4 sau RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp (+ Herceptin [®] cho HER2+ pts)
15.	RAPA+ AC + G-CSF (+ Herceptin [®])	Độ đậm đặc liều lượng AC+ G-CSF sau RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho (+ Herceptin [®] cho HER2+ pts)
16.	RAPA + AC	AC :sau RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp
17.	RAPA + AC (+G-CSF)	AC q2wk :sau RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Rx chiều dài 16 tuần
18.	RAPA+ AC (+ Avastin [®])	Độ đậm đặc liều lượng AC sau RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp (+ Avastin [®] trong HER2+ pts)
19.	RAPA+ AC	AC (như khoảng 60 mg/m ² adriamycin và 600 mg/m ² cyclophosphamid, hai tuần một lần) sau RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp
20.	RAPA + AC + Neulasta [®]	AC sau RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp
21.	RAPA+FEC	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp

Hàng số	Tổ hợp	Chế độ/liều lượng
	(+Herceptin®)	5-FU: 500 mg/m² q3wk Epirubicin: 100mg/m² (không cần Herceptin®) hoặc Epirubicin: 75 mg/m² (với Herceptin® for HER2+ pts) xyclophosphamit: 500 mg/m² q3wk
22.	RAPA + Gemcitabin + Epirubicin	Arm 1: Tân tá được : Gem: 2000 mg/m², RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin; bất cứ liều lượng hoặc chế độ nào được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Epi 50 mg/m² q2wk x 6 Arm 2: Tá được : Gem: 2000 mg/m², RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin; bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp
23.	RAPA + Herceptin® +Navelbin	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin; bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Herceptin® sau Navelbine® + Herceptin®
24.	RAPA + Carboplatin (+ Herceptin®) + AC	TAC so với AC sau RAPA : Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin; bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp + carbo so với AC sau RAPA : Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin; bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp + carbo + Herceptin®
25.	RAPA + Capecitabin	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin; bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Xeloda® 850 mg/m² D1-14 q3wk x 4
26.	RAPA + Carboplatin (+ Avastin®)	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin; bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Carbo qwk + Avastin® trong HER2+pts
27.	RAPA+ Carboplatin + Herceptin® +	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin; bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Carbo: AUC = 5 + Herceptin®

Hàng số	Tổ hợp	Chế độ/liều lượng
	Avastin®	+ Avastin® chu kỳ 4 tuần x 6
28.	RAPA + Lapatinib	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Lapatinib: 1000 mg/ ngày
29.	RAPA + Capecitabin	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Xeloda®: 1000 mg/m ² D1-14 q3wk x 4
30.	RAPA ± Avastin® + AC (+ G-CSF)	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ đã được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp sau A qwk + C hằng ngày ± Avastin®
31.	RAPA + AC	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp theo sau AC
32.	RAPA + Carboplatin + Avastin®	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Carbo: AUC = 6 q3wk Avastin®: 15 mg/kg 4 chu kỳ
33.	RAPA + Carboplatin	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Carbo cố định ở AUC = 6 q3wk
34.	RAPA + Carboplatin + Avastin®	
35.	RAPA + Gemcitabin hoặc RAPA + Avastin®	
36.	RAPA+ Carboplatin + Avastin®	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Carbo: AUC = 6 q3wk + Avastin®
37.	RAPA + Alimta®	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp

Hàng số	Tổ hợp	Chế độ/liều lượng
		Pemetrexed: 500mg q3wk
38.	RAPA + Cisplatin	
39.	RAPA + Navelbine® + Cisplatin	
40.	RAPA + Carboplatin	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Carbo: AUC = 6 q3wk
41.	RAPA + Carboplatin	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Carbo: AUC = 6
42.	RAPA + Avastin®	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Avastin®: 10mg/m ² q2wk
43.	RAPA + 5-FU + Cisplatin	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp 5-FU: 750 mg/m ² CIV x 5 cisplatin: 75 mg/m ² D1 sau XRT/ phẫu thuật
44.	RAPA + Cetuximab	
45.	RAPA + Satraplatin	
46.	RAPA + Gemcitabin	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Gemcitabin 1000mg/m ² D1 và D8
47.	RAPA + Gefitinib	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Gefitinib bắt đầu ở 1000 mg/d x 2
48.	RAPA+ Sorafenib + Carboplatin	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp Sorafenib: D2-19 Carbo: AUC = 6 D1

Hàng số	Tổ hợp	Chế độ/liều lượng
49.	RAPA + Capecitabin	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất rapamycin: bất cứ liều lượng nào hoặc chế độ được mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp + Xeloda® ở trong khoảng 500-2500 mg/m ² (như khoảng 550 mg/m ² , 650 mg/m ² , 85 mg/m ² , 850 mg/m ² , 100 mg/m ² , 1250 mg/m ²)
50.	RAPA + Gemcitabin	hàng tuần
51.	RAPA + (các) chất chống tạo mạch	
52.	RAPA + chất ức chế proteasom	
53.	RAPA + (các) chất ức chế tyrosin kinaza	
54.	RAPA + (các) chất ức chế EGFR	

Như được sử dụng trong bản mô tả này (ví dụ trong Bảng 1), RAPA chỉ được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin); GW572016 chỉ lapatinib; Xe1 chỉ capecitabin hoặc Xeloda®; bevacizumab còn được gọi là Avastin; trastuzumab còn được gọi là Herceptin; pemetrexed còn được gọi là Alimta; cetuximab còn được gọi là Erbitux®; gefitinib còn được gọi là Iressa; FEC chỉ hợp chất gồm 5-fluorouracil, Epirubicin và Cyclophosphamid; AC chỉ hợp chất gồm Adriamycin và Cyclophosphamid.

Như được sử dụng trong bản mô tả này (ví dụ trong Bảng 1), AUC là diện tích dưới đường cong; q4wk là liều lượng cho 4 tuần một lần; q3wk là liều lượng cho 3 tuần một lần; q2wk là liều lượng cho 2 tuần một lần; qwk là liều lượng hàng tuần; qwk x 3/4 là liều lượng hàng tuần cho 3 tuần với tuần thứ 4 nghỉ; qwk x 2/3 là liều lượng hàng tuần cho 2 tuần với tuần thứ 3 nghỉ.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm liệu pháp thứ nhất là đưa vào cá thể các hạt nano chứa rapamycin và albumin, liệu pháp thứ hai bao gồm phẫu thuật, xạ trị, liệu pháp gen, miễn dịch trị liệu, cấy tủy xương, cấy tế bào thân, liệu pháp hormon, liệu pháp

hướng đích, liệu pháp cryo, liệu pháp siêu âm và/hoặc liệu pháp quang động. Theo một số phương án, phương pháp bao gồm a) liệu pháp thứ nhất là đưa vào cá thể được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và albumin, và b) liệu pháp thứ hai bao gồm phẫu thuật, xạ trị, liệu pháp gen, miễn dịch trị liệu, cấy tủy xương, cấy tế bào thân, liệu pháp hormon, liệu pháp hướng đích, liệu pháp cryo, liệu pháp siêu âm và/hoặc liệu pháp quang động. Theo một số phương án, bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Theo một số phương án, liệu pháp thứ hai là liệu pháp xạ trị. Theo một số phương án, liệu pháp thứ hai là phẫu thuật.

Dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó có thể được sử dụng trước, sau hoặc đồng thời với liệu pháp hormon, xạ trị và/hoặc phẫu thuật. Ví dụ, dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó có thể được sử dụng trước hoặc sau liệu pháp hormon, xạ trị và/hoặc phẫu thuật với khoảng cách nghỉ là từ phút đến tuần. Theo một số phương án, khoảng thời gian giữa liệu pháp thứ nhất và liệu pháp thứ hai là khoảng thời gian mà các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và liệu pháp/phẫu thuật vẫn có thể có tác dụng kết hợp có lợi lên tế bào. Ví dụ, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano có thể được sử dụng cho cá thể ít nhất khoảng 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120 giờ trước liệu pháp xạ trị và/hoặc phẫu thuật. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hạt nano được sử dụng ít nhất khoảng 9 giờ trước liệu pháp xạ trị và/hoặc phẫu thuật. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hạt nano được sử dụng cho ít hơn khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 ngày trước liệu pháp xạ trị/phẫu thuật. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano được sử dụng ít nhất khoảng 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48, 60, 72, 84, 96, 108 hoặc 120 giờ sau liệu pháp xạ trị và/hoặc phẫu thuật. Theo một số phương án, mong muốn là kéo dài khoảng thời gian điều trị giữa hai liệu pháp từ vài ngày đến vài tuần.

Liệu pháp xạ trị dự kiến trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ tia γ , tia X (tia ngoài), và chiếu trực tiếp các đồng vị xạ trị vào tế bào khối u. Các dạng khác của yếu tố gây hại ADN cũng được dự kiến, chẳng hạn như vi sóng và chiếu xạ UV cũng được dự kiến. Xạ trị có thể được cho ở liều duy nhất hoặc trong một loạt các liều lượng nhỏ trong lịch phân nhỏ liều lượng. Liều xạ trị dự kiến trong bản mô tả này dao động từ khoảng 1 đến khoảng 100Gy, ví dụ khoảng 5 đến khoảng 80, khoảng 10 đến khoảng 50Gy hoặc khoảng 10Gy. Liều lượng tổng có thể được áp dụng trong chế độ phân nhỏ.

Ví dụ, chế độ này có thể bao gồm các liều lượng riêng được phân nhỏ là 2Gy. Phạm vi liều lượng các đồng vị xạ trị có thể thay đổi nhiều, và phụ thuộc vào chu kỳ nửa phân rã của chất đồng vị và sức mạnh cũng như loại xạ trị phát ra.

Khi xạ trị bao gồm việc sử dụng các đồng vị phóng xạ thì đồng vị có thể được tạo phức với chất hướng đích, chẳng hạn kháng thể trị liệu, là chất mang nucleotit xạ trị đến tế bào đích. Các đồng vị phóng xạ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, astatin, cacbon¹⁴, crom⁵¹, clo³⁶, sắt⁵⁷, coban⁵⁸, đồng⁶⁷, Eu¹⁵², gali⁶⁷, hydro³, iot¹²³, iot¹³¹, indi¹¹¹, sắt⁵⁹, photpho³², rheni¹⁸⁶, seleni⁷⁵, lưu huỳnh³⁵, technici^{99m}, và/hoặc ytri⁹⁰.

Theo một số phương án, một lượng đủ xạ trị được áp dụng cho cá thể để giảm liều lượng thông thường của rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano để đem lại mức điều trị tương đương là 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, hoặc nhiều hơn. Theo một số phương án, một lượng đủ rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano được sử dụng cho cá thể để giảm liều lượng thông thường của chất hóa trị liệu và hoặc chất trị liệu hormon để đem lại mức điều trị tương đương là 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, hoặc nhiều hơn. Theo một số phương án, liều lượng của cả rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano và lượng xạ trị được giảm xuống so với liều lượng thông thường tương ứng của mỗi chất khi được sử dụng riêng rẽ.

Theo một số phương án, sự kết hợp giữa liệu pháp dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và liệu pháp xạ trị tạo ra tác dụng vượt bậc. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm chứa hạt nano được sử dụng cho một lần với liều lượng khoảng 50mg đến 540mg hoặc khoảng 30mg/m² đến 300mg/m², và xạ trị được áp dụng 5 lần ở 80 Gy hàng ngày.

Việc sử dụng dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó được bộc lộ ở trên kết hợp với việc sử dụng chất hóa trị liệu và/hoặc chất trị liệu hormon là tương đương với việc sử dụng dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó kết hợp với liệu pháp xạ trị và/hoặc phẫu thuật.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và/hoặc chất hóa trị liệu được sử dụng kết hợp với xạ trị theo bất kỳ chế độ định lượng nào mô tả trong Bảng 2.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư cho cá thể bao gồm a) liệu pháp thứ nhất gồm đưa vào cá thể được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và albumin; b) liệu pháp thứ hai gồm xạ trị như đề xuất trong các dòng từ dòng 1 đến dòng 11 trong Bảng 2. Theo một số phương án, việc sử dụng được phẩm chứa hạt nano và chất hóa trị liệu có thể là bất kỳ chế độ định lượng nào như chỉ ra trong các dòng từ dòng 1 đến dòng 11 trong Bảng 2. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư giai đoạn đầu, bệnh ung thư không di căn, bệnh ung thư nguyên phát, bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển, bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển nhưng chưa di căn, bệnh ung thư di căn, bệnh ung thư thuyên giảm, bệnh ung thư tái phát, bệnh ung thư trong giai đoạn tái được, bệnh ung thư trong giai đoạn tái được mới, hoặc bệnh ung thư kháng liệu pháp hormon. Theo một số phương án, bệnh ung thư là khối u rắn. Theo một số phương án, ung thư không phải là khối u rắn (tức là khác khối u rắn). Theo một số phương án, bệnh ung thư là u tương bào. Theo một số phương án, bệnh ung thư là đa u tủy, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi, u melanin, bệnh ung thư não (ví dụ u nguyên bào mỡ), bệnh ung thư buồng trứng hoặc bệnh ung thư vú. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư biểu mô (tức là khác bệnh ung thư biểu mô). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư kết tràng (tức là khác bệnh ung thư kết tràng). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư vú (tức là khác bệnh ung thư vú). Theo một số phương án, bệnh ung thư không phải là bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, hoặc bệnh ung thư não.

Bảng 2

Hàng số	Tổ hợp	Chế độ/liều lượng
1	RAPA + Xạ trị	
2	RAPA + Carboplatin + Xạ trị	
3	RAPA + Carboplatin + Xạ trị	1 vòng RAPA/cảm ứng Carbo sau 2 hoặc 3 lần xung điện RAPA + xạ trị hàng tuần
4	RAPA + Carboplatin + Xạ trị	

5	RAPA + Carboplatin + Xạ trị	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất của nó; bất kỳ liều lượng hoặc chế độ nào mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp + carbo + xạ trị sau RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất của nó: bất kỳ liều lượng hoặc chế độ nào mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp + carbo
6	RAPA + Xạ trị	
7	RAPA + Cetuximab + Xạ trị	
8	RAPA + Carboplatin + 5-FU + Hydroxyurea + Xạ trị	Cảm ứng: RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất của nó: bất kỳ liều lượng hoặc chế độ nào mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp + carbo: AUC=2 Sau Xạ trị hóa học đồng thời: RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất của nó: bất kỳ liều lượng hoặc chế độ nào mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp; 5-FU: 600mg/m ² ; hydroxyurea: 5000mg BID
9	RAPA + Carboplatin + Eribitux® + Xạ trị	RAPA: Rapamycin hoặc dẫn xuất của nó: bất kỳ liều lượng hoặc chế độ nào mô tả ở trên cho liệu pháp kết hợp; Eribitux®: 400mg/m ² ngày 7, 250mg/m ² qwk x 7 Carbo: AUC = 1,5 qwk x 7 IMRT
10	RAPA + Gemcitabin + Xạ trị	Qwk
11	RAPA + Cisplatin + xạ trị	

Chế độ trị liệu theo cơ nhịp

Sáng chế còn mô tả chế độ trị liệu theo cơ nhịp cho bất kỳ phương pháp điều trị và phương pháp sử dụng dược phẩm nào được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ về các chế độ trị liệu theo cơ nhịp và phương án để sử dụng các chế độ này đã được đề cập ở dưới và được bộc lộ trong U.S.S.N. 11/359,286, nộp ngày 21/2/2006, số công bố US 2006/0263434 (được mô tả trong các đoạn [0138] đến [0157]), mà được kết hợp bằng cách tham chiếu đến toàn bộ các nội dung liên quan của nó. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hạt nano được sử dụng trong khoảng thời gian ít nhất là tháng, trong đó thời gian nghỉ giữa mỗi lần sử dụng không quá 1 tuần, và trong đó liều lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó ở mỗi lần sử dụng là khoảng 0,25% đến khoảng 25% liều lượng tối đa cho phép theo chế độ định lượng truyền thống. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hạt nano được sử dụng trong khoảng thời gian ít nhất là tháng, trong đó thời gian nghỉ giữa mỗi lần sử dụng không quá 1 tuần, và trong đó liều lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó ở mỗi lần sử dụng là khoảng 1% đến khoảng 20% liều lượng tối đa cho phép theo chế độ định lượng truyền thống. Theo một số phương án, liều lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trên mỗi lần sử dụng là ít hơn khoảng 25%, 24%, 23%, 22%, 20%, 18%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, hoặc 1% liều lượng tối đa cho phép. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hạt nano được sử dụng ít nhất khoảng 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, hoặc 7x (tức là hàng ngày) một tuần. Theo một số phương án, khoảng thời gian nghỉ giữa mỗi lần sử dụng dược phẩm là ít hơn khoảng 6 tháng, 3 tháng, 1 tháng, 20 ngày, 15 ngày, 12 ngày, 10 ngày, 9 ngày, 8 ngày, 7 ngày, 6 ngày, 5 ngày, 4 ngày, 3 ngày, 2 ngày hoặc 1 ngày. Theo một số phương án, khoảng cách nghỉ giữa mỗi lần sử dụng dược phẩm là nhiều hơn khoảng 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, 4 tháng, 5 tháng, 6 tháng, 8 tháng hoặc 12 tháng. Theo một số phương án, dược phẩm được sử dụng cho cá thể trong khoảng thời gian ít nhất là khoảng 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, hoặc 84 tháng.

Dược chất

Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư, phương pháp sử dụng và chế độ định lượng được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, rapamycin có thể là rapamycin hoặc dẫn xuất của nó hoặc các muối dược dụng và theo đó sáng chế dự

định và bao gồm tất cả các phương án này. Đôi khi rapamycin chỉ sirolimus, rapammun, hoặc rapamun. Dẫn xuất rapamycin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất có cấu trúc tương tự rapamycin hoặc ở cùng lớp hóa học chung với rapamycin.

Theo một số phương án, dẫn xuất của rapamycin giữ một hoặc nhiều đặc tính sinh học, dược phẩm, hóa học và/hoặc vật lý tương tự (bao gồm, ví dụ, chức năng) như rapamycin. Theo một số phương án, dẫn xuất rapamycin có ít nhất là 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% hoặc 100% một hoạt tính của rapamycin. Ví dụ, tốt hơn là sự giảm ở kích thước khối u, số lượng tế bào bệnh ung thư hoặc tỷ lệ phát triển của một khối u do dẫn xuất rapamycin đem lại ít nhất là khoảng 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% hoặc 100% sự giảm tương ứng do lượng rapamycin tương đương đem lại. Ví dụ về dẫn xuất rapamycin bao gồm benzoyl rapamycin như được bộc lộ trong đoạn [0022] của WO 2006/089207, do đó nó được sử dụng bằng cách tham khảo toàn bộ nó. Các ví dụ về dẫn xuất rapamycin bao gồm WY-090217, AY-22989, NSC-226080, SUA-9268A, oxaazacyclohentriacontin, temsirolimus (CCI-779 (Wyeth)), everolimus (RAD 001 (Novartis)), pimecrolimus (ASM981), SDZ-RAD, SAR943, ABT-578, AP23573, và Biolimus A9.

Các protein mang

Sáng chế đề xuất được phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và protein mang để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư, phương pháp sử dụng và chế độ định lượng được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, rapamycin có thể là rapamycin hoặc dẫn xuất của nó hoặc các muối được dụng và theo đó sáng chế dự định và bao gồm tất cả các phương án này. Theo một số phương án, protein mang là albumin. Theo một số phương án, protein mang là albumin huyết thanh người.

Ví dụ về protein mang thích hợp bao gồm các protein thường được tìm thấy trong máu hoặc huyết thanh bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở albumin, globulin miễn dịch bao gồm IgA, lipoprotein, apolipoprotein B, α -axit glycoprotein, β -2-macroglobulin, thyroglobulin, transferin, fibronectin, yếu tố VII, yếu tố VIII, yếu tố IX, yếu tố X và các chất tương tự. Theo một số phương án, protein mang là protein không ở trong máu, chẳng hạn casein, α -lactalbumin, hoặc β -lactoglobulin. Các protein mang có thể hoặc là có nguồn gốc tự nhiên hoặc là được điều chế tổng hợp.

Theo một số phương án, chất mang được dụng bao gồm albumin, chẳng hạn albumin huyết thanh người (HSA). HSA là protein hình cầu có khả năng hòa tan cao của M_r 65K và bao gồm 585 axit amin. HSA là protein có nhiều nhất trong huyết thanh và chiếm 70-80% áp suất thẩm thấu colloit của huyết thanh người. Dãy axit amin của HSA chứa tổng số là 17 liên kết cầu disulfua, một thiol tự do (Cys 34) và một tryptophan đơn (Trp 214). Các albumin khác được dự tính chẳng hạn albumin huyết thanh bò. Việc sử dụng các albumin không có ở người này có thể phù hợp, ví dụ trong trường hợp sử dụng các dược phẩm này trong động vật có vú không phải là người, chẳng hạn động vật nuôi (bao gồm thú vật nuôi trong nhà và động vật nuôi phục vụ cho nông nghiệp).

Albumin huyết thanh người (HSA) có nhiều vị trí liên kết kỵ nước (tổng số là 8 vị trí đối với các axit béo, một phối tử nội sinh của HSA) và liên kết với một nhóm chất khác nhau, đặc biệt là các hợp chất kỵ nước trung tính và mang điện tích âm (Goodman và cộng sự, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996)). Hai vị trí liên kết ái lực cao đã được đề xuất trong các phân vùng HA và IIIA của HSA, là túi kỵ nước được kéo dài có các gốc lysin và arginin được nạp gần bề mặt có vai trò là các điểm gắn cho các phối tử phân cực (xem, ví dụ Fehske và cộng sự, *Biochem. Pharmacol.*, 30, 687-92 (1981), Vorum, *Dan. Med. Bull.*, 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, *Dan. Med. Bull.*, 1441, 131-40 (1990), Curry và cộng sự, *Nat. Struct. Biol.*, 5, 827-35 (1998), Sugio và cộng sự, *Protein. Eng.*, 12, 439-46 (1999), He và cộng sự, *Nature*, 358, 209-15 (1992), và Carter và cộng sự, *Adv. Protein. Chem.*, 45, 153-203 (1994)).

Protein mang (ví dụ albumin) trong dược phẩm thường đóng vai trò là chất mang cho rapamycin hoặc dẫn xuất của nó, tức là protein mang trong dược phẩm làm rapamycin hoặc dẫn xuất của nó có thể tạo huyền phù nhiều hơn trong môi trường nước hoặc giúp duy trì thể huyền phù so với các dược phẩm không chứa protein mang. Điều này có thể tránh được việc sử dụng các dung môi độc hại để hòa tan rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và do đó có thể giảm một hoặc nhiều tác dụng phụ của việc sử dụng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó vào một cá thể (ví dụ người). Theo một số phương án, dược phẩm về cơ bản là không có các dung môi hữu cơ hoặc các chất hoạt động bề mặt. Dược phẩm "về cơ bản không chứa dung môi hữu cơ" hoặc "về cơ bản không chứa chất hoạt động bề mặt" nếu lượng dung môi hữu cơ hoặc chất hoạt động

bề mặt trong dược phẩm không đủ để tạo ra một hoặc nhiều tác dụng phụ trong cá thể khi dược phẩm được sử dụng cho cá thể.

Rapamycin được "ổn định" trong thể huyền phù có nước nếu nó duy trì được thể huyền phù trong môi trường nước (ví dụ, không có sự kết tủa hoặc sa lắng được nhìn thấy) trong một khoảng thời gian kéo dài, chẳng hạn trong ít nhất khoảng 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60, hoặc 72 giờ. Thể huyền phù thường, nhưng không nhất thiết, phù hợp để sử dụng cho cá thể (ví dụ người). Độ ổn định của huyền phù thường (nhưng không nhất thiết) được đánh giá ở nhiệt độ bảo quản, chẳng hạn nhiệt độ phòng (ví dụ 20-25°C) hoặc các điều kiện làm lạnh (ví dụ 4°C). Ví dụ, một thể huyền phù có thể ổn định ở nhiệt độ bảo quản nếu nó không thể hiện sự kết bông hoặc kết tụ hạt mà mắt thường có thể nhìn thấy được hoặc khi nhìn dưới kính hiển vi ở 1000 lần, ở khoảng 15 phút sau khi điều chế thể huyền phù. Độ ổn định này cũng có thể được đánh giá dưới các điều kiện thử nghiệm tăng tốc, chẳng hạn như ở nhiệt độ cao hơn khoảng 40°C.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa các hạt nano chứa (theo một số phương án về cơ bản chứa) rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang. Khi rapamycin ở thể lỏng, các hạt hoặc hạt nano cũng ở dạng các giọt hoặc giọt nano. Theo một số phương án, rapamycin được bọc protein mang. Các hạt (chẳng hạn hạt nano) của các chất dược phẩm có khả năng hòa tan trong nước kém đã được bọc lộ trong, ví dụ đơn sáng chế Mỹ các số 5916596; 6506405; và 6537579 và trong đơn sáng chế Mỹ công bố số 2005/0004002A1.

Lượng protein mang trong dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này sẽ thay đổi tùy theo rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và các thành phần khác trong dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm protein mang ở lượng đủ để ổn định rapamycin trong thể huyền phù có nước, ví dụ, ở dạng huyền phù keo ổn định (ví dụ, các hạt nano ở thể huyền phù ổn định). Theo một số phương án, protein mang là lượng làm giảm tỷ lệ đóng cặn của rapamycin trong môi trường có nước. Đối với các dược phẩm chứa hạt, lượng protein mang còn phụ thuộc vào kích thước và mật độ hạt rapamycin.

Theo một số phương án của khía cạnh bất kỳ của sáng chế, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó được bọc bằng protein mang, chẳng hạn albumin (ví dụ albumin huyết thanh người). Theo một số phương án, dược phẩm bao chứa nhiều hơn 50%, 60%,

70%, 80%, 90%, 95%, hoặc 99% rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dạng hạt nano. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó bao chứa nhiều hơn 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, hoặc 99% trọng lượng của hạt nano. Theo một số phương án, hạt nano có chất đệm không trùng hợp. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó là ở dạng khan, không định hình và/hoặc không kết tinh. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó là không định hình. Theo một số phương án, các hạt nano bao gồm nhân rapamuxin hoặc dẫn xuất rapamuxin, là chất về cơ bản không chứa các chất trùng hợp (chẳng hạn chất đệm trùng hợp).

Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng giữa albumin và rapamycin trong các hạt nano hoặc trong dược phẩm chứa hạt nano là khoảng 18:1 hoặc thấp hơn, 15:1 hoặc thấp hơn, 14:1 hoặc thấp hơn, 13:1 hoặc thấp hơn, 12:1 hoặc thấp hơn, 11:1 hoặc thấp hơn, 10:1 hoặc thấp hơn, 9:1 hoặc thấp hơn, 8:1 hoặc thấp hơn, 7.5:1 hoặc thấp hơn, 7:1 hoặc thấp hơn, 6:1 hoặc thấp hơn, 5:1 hoặc thấp hơn, 4:1 hoặc thấp hơn, hoặc 3:1 hoặc thấp hơn. Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm thể huyền phù có nước ổn định chứa các hạt (ví dụ các hạt nano) chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và albumin (ví dụ các hạt chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó được bọc albumin).

Theo một số phương án, dược phẩm chứa các hạt nano ở bất kỳ hình dạng nào (ví dụ dạng hình cầu hoặc không phải hình cầu) với đường kính trung bình không lớn hơn 1000 nanomet (nm), chẳng hạn không lớn hơn khoảng 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400nm, 300nm, 200nm, hoặc 100nm. Theo một số phương án, đường kính trung bình của các hạt nano không lớn hơn 200nm. Theo một số phương án, đường kính trung bình của các hạt nano là khoảng 20nm hoặc khoảng 400nm. Theo một số phương án, đường kính trung bình của các hạt là khoảng 40nm hoặc khoảng 200nm. Theo một số phương án, các hạt có thể được lọc vô trùng.

Theo một số phương án, các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó được bọc bằng lớp phủ gồm protein mang (chẳng hạn albumin). Theo một số phương án, lớp phủ về cơ bản gồm protein mang. Theo một số phương án, ít nhất một phần protein mang trong phần dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin (hoặc dẫn xuất rapamycin) được tạo thành liên kết ngang (ví dụ được tạo thành liên kết ngang bằng các liên kết disulfua).

Các hạt nano được mô tả trong bản mô tả này có thể tồn tại ở dạng dược phẩm khô (ví dụ, dược phẩm được làm đông khô) hoặc ở thể huyền phù trong môi trường

tương thích sinh học. Môi trường tương thích sinh học phù hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước, môi trường nước được đệm, nước muối, nước muối được đệm, các dung dịch chứa axit amin được đệm tùy ý, các dung dịch chứa protein được đệm tùy ý, các dung dịch chứa đường được đệm tùy ý, các dung dịch chứa vitamin được đệm tùy ý, các dung dịch chứa các polyme tổng hợp được đệm tùy ý, các nhũ tương chứa lipid và các môi trường tương tự.

Theo một số phương án, các hạt nano không bao gồm khí không thể hòa tan trong máu hoặc không bao gồm các vi bọt độn khí.

Lượng protein mang trong dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này sẽ thay đổi tùy theo rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và các thành phần khác trong dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm protein mang ở lượng đủ để ổn định rapamycin trong thể huyền phù có nước, ví dụ, ở dạng huyền phù keo ổn định (ví dụ, thể huyền phù ổn định chứa các hạt nano). Theo một số phương án, protein mang là lượng làm giảm tỷ lệ đóng cặn của rapamycin trong môi trường nước. Lượng protein mang cũng phụ thuộc vào kích thước và mật độ hạt rapamycin.

Ngoài ra, sáng chế còn mô tả phương pháp giảm tác dụng phụ liên quan đến việc sử dụng chất dược phẩm có khả năng hòa tan trong nước kém vào cơ thể người, bao gồm đưa vào cơ thể người một dược phẩm chứa chất dược phẩm có khả năng hòa tan trong nước kém và polyme tương thích sinh học (chẳng hạn protein mang). Ví dụ, sáng chế đề xuất phương pháp giảm nhiều tác dụng phụ liên quan đến việc sử dụng chất dược phẩm kém hòa tan trong nước, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, triệt tùy, tính độc hại thần kinh, sự nhạy cảm với dược phẩm, chứng viêm, sung tấy tĩnh mạch, viêm tĩnh mạch, rát da, sốt giảm bạch cầu trung tính, phản ứng phản vệ, độc tính huyết học và độc tính não hoặc thần kinh và sự kết hợp các tác dụng phụ này. Một số phương án đề xuất phương pháp làm giảm các phản ứng nhạy cảm với dược phẩm liên quan đến việc sử dụng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng phát ban nghiêm trọng, viêm thanh quản, da dẻ đỏ ứng, chứng khó thở, chứng tim đập nhanh, bệnh ung thư (ví dụ, lympho); đau ngực; phân đen như mực; thường cảm thấy khó chịu, thở gấp; các tuyến bị sưng; sụt cân; da và mắt vàng, đau bụng; lo âu không giải thích được; nước tiểu đục hoặc có máu, đau xương; ớn lạnh; bồi rối; chứng co giật (các cơn tai biến ngập máu); ho; không buồn đi tiểu; nhịp tim nhanh, chậm hoặc không đều; sốt; thường xuyên buồn đi tiểu; chứng khát tăng; ăn

không ngon; đau vùng thắt lưng hoặc đau phần phụ; thay đổi tâm trạng; đau cơ hoặc chuột rút; buồn nôn hoặc nôn; tình trạng tê liệt hoặc chứng đau nhói dây thần kinh xung quanh môi, tay hoặc chân; đi tiểu đau hoặc khó; chứng phát ban; đau họng; mụn hoặc mọc các nốt trắng ở môi hoặc trong mồm; sưng tay, cổ chân, chân, hoặc cẳng chân; các tuyến bị sưng lên; khó thở; chảy máu không bình thường hoặc thâm tím mình mẩy; mệt mỏi không bình thường; yếu hoặc nặng chân, loét da hoặc đau nhức, viêm lang nông; chứng táo bón; tiêu chảy; khó di chuyển; đau đầu; ồm yếu; đau cơ hoặc cứng cơ; đau; lắc người; khó ngủ; chảy máu mũi; và/hoặc sưng mắt. Tuy nhiên, các tác dụng phụ này chỉ là ví dụ và các tác dụng phụ khác hoặc sự kết hợp các tác dụng phụ này liên quan đến rapamycin có thể được làm giảm. Các tác dụng phụ có thể thấy ngay lập tức hoặc chậm hơn (chẳng hạn, không xảy ra trong vài ngày, tuần, tháng hoặc năm sau khi bắt đầu điều trị).

Chất kháng vi sinh vật trong dược phẩm

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế còn bao gồm chất kháng vi sinh vật (ví dụ chất khác với rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong một lượng đủ đến ức chế (ví dụ, làm chậm, làm giảm và/hoặc phòng ngừa) sự phát triển của vi sinh vật trong dược phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị, phương pháp sử dụng và các chế độ định lượng đã mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ về các chất kháng vi sinh vật và các phương án để sử dụng các chất kháng vi sinh vật đã được bộc lộ trong U.S.S.N. 11/514030, nộp ngày 30/8/2006 (chẳng hạn các chất được mô tả trong các đoạn [0036] đến [0058]). Theo một số phương án, chất kháng vi sinh vật là chất tạo phức như EDTA, edetat, xitrat, pentetat, tromethamin, sorbat, ascorbat, các dẫn xuất hoặc hỗn hợp của các chất này. Theo một số phương án, chất kháng vi sinh vật là chất tạo phức polydentat. Theo một số phương án, chất kháng vi sinh vật là chất không tạo phức, chẳng hạn các sulfit, axit benzoic, rượu benzylic, clobutanol, paraben hoặc dẫn xuất của chúng. Theo một số phương án, chất kháng vi sinh vật ngoài rapamycin hoặc dẫn xuất của nó được thảo luận ở trên không có hoặc không được sử dụng trong các phương pháp điều trị, phương pháp sử dụng và chế độ định lượng đã mô tả trong bản mô tả này.

Dược phẩm chứa đường

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế bao gồm đường để sử dụng trong các phương pháp điều trị được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương

án, dược phẩm theo sáng chế bao gồm cả đường và chất kháng vi sinh vật để sử dụng trong các phương pháp điều trị được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ về đường và các phương án để sử dụng đường đã được bộc lộ trong U.S.S.N. 11/514030, nộp ngày 30/8/2006 (chẳng hạn đường được mô tả trong đoạn [0084] đến [0090]). Theo một số phương án, đường đóng vai trò là chất tăng cường sự hoàn nguyên. Sự hoàn nguyên này giúp một dược phẩm được làm đông khô có thể hòa tan hoặc tạo huyền phù trong nước và/hoặc trong dung dịch nước nhanh hơn khi không có đường. Theo một số phương án, dược phẩm là dược phẩm dạng lỏng (chẳng hạn chứa nước) thu được bằng sự hoàn nguyên hoặc khuấy lại dược phẩm khô. Theo một số phương án, nồng độ đường trong dược phẩm lớn hơn khoảng 50mg/ml. Theo một số phương án, đường là lượng hiệu quả để tăng độ ổn định của rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm khi so sánh với dược phẩm không có đường. Theo một số phương án, đường có mặt với lượng hiệu quả để cải thiện khả năng lọc của dược phẩm khi so sánh với dược phẩm không có đường.

Ngoài ra, dược phẩm chứa đường được mô tả trong bản mô tả này còn bao gồm hoặc nhiều chất kháng vi sinh vật, chẳng hạn các chất kháng vi sinh vật đã được mô tả trong bản mô tả này hoặc trong U.S.S.N. 11/514030, nộp ngày 30/8/2006. Ngoài một hoặc nhiều đường, các chất tăng cường sự hoàn nguyên khác (như được mô tả trong đơn Mỹ, số công bố 2005/0152979 được sử dụng bằng cách tham khảo toàn bộ nó) cũng có thể được cho thêm vào dược phẩm. Theo một số phương án, đường không có mặt hoặc được sử dụng trong các phương pháp điều trị, phương pháp sử dụng và các chế độ định lượng đã mô tả trong bản mô tả này.

Chất ổn định trong dược phẩm

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế bao gồm chất ổn định để sử dụng trong các phương pháp điều trị, phương pháp sử dụng và chế độ định lượng đã mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế bao gồm chất kháng vi sinh vật và/hoặc đường và/hoặc chất ổn định để sử dụng trong các phương pháp điều trị, phương pháp sử dụng và chế độ định lượng đã mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ về các chất ổn định và các phương án để sử dụng các chất ổn định đã được bộc lộ trong U.S.S.N. 11/513756, nộp ngày 30/8/2006 (chẳng hạn các chất được mô tả trong các đoạn [0038] đến [0083] và [0107] đến [0114]). Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm và phương pháp điều chế rapamycin, là chất có tác dụng

trị liệu mong muốn và duy trì sự ổn định về vật lý và/hoặc hóa học khi tiếp xúc với các điều kiện nhất định, chẳng hạn bảo quản kéo dài, nhiệt độ cao hoặc pha loãng để sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Chất ổn định bao gồm, ví dụ, các chất tạo phức (ví dụ citrat, axit malic, edetat, hoặc pentetat), natri pyrophosphat và natri gluconat. Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa dược phẩm của rapamycin hoặc dẫn xuất của nó bao gồm citrat, natri pyrophosphat, EDTA, natri gluconat, xitrat và natri clorua, và/hoặc dẫn xuất của chúng. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa rapamycin bao gồm chất hoạt động bề mặt, trong đó rapamycin được sử dụng để bào chế dược phẩm chứa là ở dạng khan trước khi được kết hợp vào dược phẩm.

Theo một số phương án, chất ổn định không có mặt hoặc không được sử dụng trong các phương pháp điều trị, phương pháp sử dụng và các chế độ định lượng đã mô tả trong bản mô tả này.

Các thành phần dược phẩm và dạng bào chế

Các thành phần được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong việc bào chế thành dạng bào chế như dược phẩm bằng cách kết hợp thành phần hạt nano đã mô tả với chất mang dược dụng, tá dược, chất ổn định hoặc chất khác, là các chất đã được biết trong lĩnh vực, để sử dụng trong các phương pháp điều trị, phương pháp sử dụng và các chế độ định lượng được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ albumin). Theo một số phương án, dược phẩm chứa a) các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của rapamycin và protein mang và b) ít nhất một chất trị liệu khác. Theo một số phương án, chất trị liệu khác bao gồm chất hóa trị liệu (chẳng hạn bất kỳ các chất hóa trị liệu nào được mô tả trong bản mô tả này). Theo một số phương án, chất trị liệu khác bao gồm chất trị liệu hormon.

Các thành phần mang điện tích âm có thể được thêm vào để tăng độ ổn định bằng cách tăng điện thế zeta của các hạt nano. Các thành phần mang điện tích âm này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối mật, axit glycocholic, axit cholic, axit chenodeoxycholic, axit taurocholic, axit glycochenodeoxycholic, axit taurochenodeoxycholic, axit lithocholic, axit ursodeoxycholic, axit dehydrocholic, và các thành phần khác; các phospholipit bao gồm lecithin (noãn hoàng trứng) dựa trên các phospholipit mà bao gồm các phosphatidylcholin sau:

palmitoyllecithin, palmitoyllecithin, stearyllecithin, stearyllecithin, stearyllecithin, và dipalmitoyllecithin. Các phospholipit khác bao gồm L- α - dimyristoyllecithin (DMPC), dioleoyllecithin (DOPC), distearoyllecithin (DSPC), phosphatidylcholin tương đã hydro hóa (HSPC), và các hợp chất liên quan khác. Ngoài ra, chất hoạt động bề mặt hoặc chất chuyển thể sữa mang điện tích âm cũng phù hợp làm phụ gia, ví dụ natri cholesteryl sulfat và các chất tương tự.

Theo một số phương án, dược phẩm phù hợp để sử dụng cho cơ thể người. Theo một số phương án, dược phẩm phù hợp để sử dụng cho động vật có vú, chẳng hạn như ngành thú y, thú vật nuôi trong nhà và động vật nuôi trong nông nghiệp. Có nhiều dạng bào chế khác nhau phù hợp với dược phẩm theo sáng chế (xem, ví dụ các patent Mỹ số US 5916596 và 6096331, mà được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách tham khảo toàn bộ các nội dung liên quan của chúng). Các dạng bào chế và phương pháp sau chỉ là ví dụ minh họa và không giới hạn sáng chế. Các dạng bào chế phù hợp để sử dụng theo đường miệng có thể bao gồm a) các dung dịch lỏng, chẳng hạn một lượng hiệu quả hợp chất đã hòa tan trong chất pha loãng như nước, nước muối hoặc nước cam, b) viên nhộng, gói hoặc thuốc viên, mỗi loại chứa một lượng xác định hoạt chất như các chất rắn hoặc các hạt nhỏ, c) các thể huyền phù trong chất lỏng phù hợp, d) các nhũ tương phù hợp, và e) thuốc bột. Dạng viên có thể bao gồm hoặc nhiều lactoza, mannitol, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, microcrystallin xenluloza, acacia, gelatin, silicon dioxit keo, croscarmelloza natri, đá tan, magie stearat, axit stearic, và các tá dược khác, thuốc nhuộm màu, chất pha loãng, chất đệm, chất làm ẩm, chất dùng để bảo quản, chất tạo hương vị, và các tá dược tương thích dược phẩm khác. Dạng hình thoi có thể bao gồm hoạt chất có mùi, thường là sucroza và acacia hoặc tragacanth, cũng như pastil bao gồm hoạt chất trong bazơ trơ, chẳng hạn gelatin và glyxerin, hoặc sucroza và acacia, nhũ tương, gel, và các chất tương tự chứa, ngoài hoạt chất, các tá dược đã được biết trong lĩnh vực.

Các dạng bào chế phù hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm các dung dịch nước và dung dịch phun xịt trong dạng sương không có nước, là các dung dịch có thể chứa các chất chống oxy hóa, chất đệm, chất kìm hãm vi khuẩn và chất hòa tan có tác dụng giúp dược phẩm tương thích với máu của người nhận chủ đích, và các thể

huyền phù chứa nước và không chứa nước có thể bao gồm chất tạo huyền phù, chất hòa tan, chất cô đặc, chất ổn định và chất dùng làm bảo quản. Các dạng bào chế có thể được trình bày trong liều duy nhất hoặc nhiều liều được đóng trong các vật dụng chứa như ống thuốc tiêm và lọ nhỏ và có thể được bảo quản trong điều kiện được làm đông khô có thêm tá dược lỏng tiệt trùng trong các phương pháp điều trị, phương pháp sử dụng và các chế độ định lượng đã mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, nước) để tiêm ngay khi sử dụng. Dung dịch tiêm và chất huyền phù có thể được điều chế ngay lúc dùng từ thuốc bột tiệt trùng, hạt nhỏ và thuốc viên của các loại đã được mô tả trước đó. Các dược phẩm có thể dùng để tiêm được ưu tiên.

Các dạng bào chế phù hợp để sử dụng dưới dạng sol khí chứa dược phẩm theo sáng chế bao gồm các dung dịch vô trùng chứa nước và không chứa nước, đẳng trương, mà có thể chứa chất chống oxy hóa, chất đệm, chất kìm hãm vi khuẩn và các chất tan, cũng như các thể huyền phù vô trùng chứa nước hoặc không chứa nước mà có thể bao gồm các chất tạo huyền phù, chất hòa tan, chất làm đặc, chất ổn định và chất bảo quản, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thành phần thích hợp khác mà có thể được bào chế thành các dạng bào chế sol khí để sử dụng bằng cách hít (xông). Các dạng bào chế sol khí có thể được đặt vào các chất đẩy được tạo áp suất, chẳng hạn diclodiflometan, propan, nito và các chất tương tự. Ngoài ra, chúng cũng có thể được bào chế thành các dược phẩm không bị nén, chẳng hạn trong máy xông khí dung hoặc máy phun.

Theo một số phương án, dược phẩm được bào chế có độ pH trong phạm vi khoảng từ 4,5 đến khoảng 9,0, bao gồm ví dụ độ pH từ 5,0 đến khoảng 8,0, khoảng 6,5 đến khoảng 7,5, và khoảng 6,5 đến khoảng 7,0. Theo một số phương án, độ pH của dược phẩm được điều chế không ít hơn 6, bao gồm, ví dụ không ít hơn khoảng 6,5, 7 hoặc 8 (ví dụ khoảng 8). Ngoài ra, dược phẩm có thể được tạo đẳng trương với máu bằng cách thêm chất biến đổi trương lực phù hợp, chẳng hạn glyxerol.

Các hạt nano của sáng chế này có thể bọc kín trong vỏ cứng hoặc mềm, có thể được nén thành các thuốc viên hoặc có thể được kết hợp với đồ uống hoặc thức ăn hoặc trong chế độ ăn hàng ngày. Vỏ bọc có thể được tạo ra bằng cách trộn các hạt nano với chất hòa tan dược phẩm trợ và đưa hỗn hợp vào trong một vỏ bằng gelatin cứng có kích thước phù hợp. Nếu muốn các vỏ bọc mềm, huyền phù chứa các hạt nano

với dầu thực vật, dầu mỡ nhẹ hoặc dầu trơ khác có thể được đóng thành một vỏ bọc gelatin bằng máy.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất thuốc dạng liều đơn vị bao gồm các dược phẩm và dạng bào chế đã mô tả trong bản mô tả này. Các thuốc dạng liều đơn vị này có thể được bảo quan ở dạng bao gói phù hợp trong các liều lượng đơn hoặc nhiều liều lượng đơn vị và cũng có thể được tiệt trùng và đóng kín. Ví dụ, dược phẩm (ví dụ, dược phẩm dạng liều đơn vị hoặc thuốc dạng liều đơn vị của dược phẩm) có thể bao gồm (i) các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang và (ii) chất mang dược dụng. Trong các ví dụ khác, dược phẩm (ví dụ, dược phẩm dạng liều đơn vị hoặc thuốc dạng liều đơn vị của dược phẩm chứa a) các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang (ví dụ, albumin) và b) ít nhất một chất trị liệu khác. Theo một số phương án, chất trị liệu khác bao gồm chất hóa trị liệu (chẳng hạn bất kỳ các chất hóa trị liệu nào được mô tả trong bản mô tả này). Theo một số phương án, chất trị liệu khác bao gồm chất trị liệu hormon. Theo một số phương án, dược phẩm còn bao gồm hoặc nhiều hợp chất khác (hoặc các muối dược dụng của chúng) có tác dụng điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm nằm trong khoảng: khoảng 20 đến khoảng 50mg, khoảng 50 đến khoảng 100mg, khoảng 100 đến khoảng 125mg, khoảng 125 đến khoảng 150mg, khoảng 150 đến khoảng 175mg, khoảng 175 đến khoảng 200mg, khoảng 200 đến khoảng 225mg, khoảng 225 đến khoảng 250mg, khoảng 250 đến khoảng 300mg, hoặc khoảng 300 đến khoảng 350mg. Theo một số phương án, lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm (ví dụ, dạng liều hoặc dạng liều đơn vị) nằm trong khoảng từ 54mg đến khoảng 540mg, chẳng hạn khoảng 180mg đến khoảng 270mg hoặc khoảng 216mg rapamycin hoặc dẫn xuất của nó. Theo một số phương án, chất mang thích hợp cho sử dụng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, trong tĩnh mạch). Theo một số phương án, taxan không có mặt trong dược phẩm. Theo một số phương án, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó là hoạt chất dược duy nhất để điều trị bệnh ung thư có mặt trong dược phẩm.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều đơn vị (ví dụ thuốc dạng liều đơn vị) để điều trị bệnh ung thư bao gồm (i) các hạt nano bao gồm protein mang và rapamycin hoặc dẫn xuất của nó, trong đó lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong liều lượng đơn nằm trong khoảng từ 180mg đến khoảng 270mg, và

(ii) chất mang dược dụng. Theo một số phương án, lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong thuốc dạng liều đơn vị bao gồm khoảng 216mg.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất sản phẩm bao gồm các thành phần, dược phẩm và thuốc dạng liều đơn vị được mô tả trong bản mô tả này trong bao gói phù hợp để sử dụng trong các phương pháp điều trị, phương pháp sử dụng và các chế độ định lượng đã mô tả trong bản mô tả này. Cách bao gói phù hợp cho dược phẩm mô tả trong bản mô tả này đã được biết đến trong lĩnh vực, và bao gồm, ví dụ lọ nhỏ (chẳng hạn các lọ nhỏ đóng kín), bình (chẳng hạn bình đóng kín), ống tiêm, chai, lọ, bao bì linh động (ví dụ Mylar hoặc túi nhựa) và các vật tương tự. Các sản phẩm này còn có thể được tiệt trùng và/hoặc đóng kín.

Kit

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất kit bao gồm các thành phần, dược phẩm, thuốc dạng liều đơn vị và sản phẩm được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong các phương pháp điều trị, phương pháp sử dụng và các chế độ liều lượng đã mô tả trong bản mô tả này. kit theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều vật chứa chứa dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó (dược phẩm chứa hoặc dạng liều lượng đơn và/hoặc sản phẩm), và theo một số phương án, còn bao gồm thông tin hướng dẫn để sử dụng theo bất kỳ phương pháp điều trị nào đã mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, kit còn bao gồm ít nhất một chất trị liệu khác. Theo một số phương án, chất trị liệu khác bao gồm chất hóa trị liệu (chẳng hạn bất kỳ các chất hóa trị liệu nào được mô tả trong bản mô tả này). Theo một số phương án, chất trị liệu khác bao gồm chất trị liệu hormon. Theo một số phương án, kit bao gồm i) một dược phẩm chứa các hạt nano chứa rapamycin và protein mang (chẳng hạn albumin) và ii) hướng dẫn sử dụng các hạt nano và chất hóa trị liệu đồng thời và/hoặc liên tiếp, để điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư giai đoạn đầu, bệnh ung thư không di căn, bệnh ung thư nguyên phát, bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển, bệnh ung thư ở giai đoạn phát triển nhưng chưa di căn, bệnh ung thư di căn, bệnh ung thư thuyên giảm, bệnh ung thư tái phát, bệnh ung thư trong giai đoạn tái được, bệnh ung thư trong giai đoạn tái được mới, hoặc bệnh ung thư kháng liệu pháp hormon. Theo một số phương án, lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong kit nằm trong khoảng: khoảng 20 đến khoảng 50mg, khoảng 50 đến khoảng 100mg, khoảng 100 đến khoảng 125mg, khoảng 125 đến khoảng 150mg, khoảng 150 đến khoảng

175mg, khoảng 175 to about 200 mg, about 200 to about 225mg, about 225 to about 250mg, about 250 to about 300mg, or about 300 to about 350mg. Theo một số phương án, lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong kit nằm trong khoảng từ 54mg đến khoảng 540mg, chẳng hạn khoảng 180mg đến khoảng 270mg hoặc khoảng 216mg. Theo một số phương án, kit bao gồm hoặc nhiều hợp chất khác (tức là hoặc nhiều hợp chất khác taxan) có tác dụng điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, hợp chất khác là chất hóa trị liệu. Theo một số phương án, hợp chất khác là chất trị liệu hormon.

Thông tin hướng dẫn được cung cấp trong kit theo sáng chế thường là những thông tin được viết trên nhãn mác hoặc tờ quảng cáo cài trong sản phẩm bao gói (ví dụ, tờ giấy trong kit), nhưng các hướng dẫn thuật ngữ máy tính (ví dụ các hướng dẫn được thực hiện trên đĩa từ hoặc đĩa quang) cũng có thể chấp nhận được. Hướng dẫn liên quan đến sử dụng được phẩm chứa hạt nano thường bao gồm thông tin như liều lượng, lịch định lượng và cách sử dụng để điều trị bệnh. Theo một số phương án, các hướng dẫn là hướng dẫn để cung cấp liệu pháp thứ nhất và thứ hai, trong đó liệu pháp thứ nhất hoặc liệu pháp thứ hai bao gồm việc sử dụng cho cơ thể một hợp chất chứa hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và protein mang. Kit còn có thể bao gồm nội dung mô tả việc lựa chọn cá thể phù hợp để điều trị.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất kit bao gồm dược phẩm (hoặc các thuốc dạng liều đơn vị và/hoặc các sản phẩm) được mô tả trong bản mô tả này và có thể còn bao gồm hướng dẫn về phương pháp sử dụng dược phẩm, chẳng hạn các công dụng khác đã mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, kit theo sáng chế bao gồm bao gói được mô tả trong bản mô tả này. Trong các phương án khác, kit theo sáng chế bao gồm bao gói đã mô tả ở trên và bao gói thứ hai bao gồm chất đệm. Nó có thể còn bao gồm các chất khác theo đơn đặt hàng và quan điểm của người sử dụng, bao gồm các chất đệm khác, chất hòa tan, chất lọc, kim, ống tiêm và quảng cáo cài trong sản phẩm bao gói với các thông tin hướng dẫn để thực hiện bất kỳ phương pháp nào đã mô tả trong bản mô tả này.

Đối với các liệu pháp kết hợp theo sáng chế, kit có thể chứa thông tin hướng dẫn để sử dụng liệu pháp thứ nhất và liệu pháp thứ hai đồng thời và/hoặc liên tiếp để điều trị hiệu quả bệnh ung thư. Liệu pháp thứ nhất và thứ hai có thể ở trong các vật chứa riêng hoặc trong cùng một vật chứa. Cần phải hiểu rằng kit có thể bao gồm dược

phẩm riêng rẽ hoặc hai hoặc nhiều dược phẩm, trong đó một dược phẩm chứa liệu pháp thứ nhất và một dược phẩm chứa liệu pháp thứ hai.

Các kit cũng có thể được đề xuất là chứa các liều lượng đủ rapamycin hoặc dẫn xuất của nó như đã bộc lộ trong bản mô tả này để chữa trị hiệu quả cho cá thể trong một khoảng thời gian kéo dài, chẳng hạn 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 4 tuần, 6 tuần, 8 tuần, 3 tháng, 4 tháng, 5 tháng, 6 tháng, 7 tháng, 8 tháng, 9 tháng hoặc lâu hơn. Ngoài ra, các kit còn bao gồm nhiều liều lượng đơn vị của dược phẩm rapamycin hoặc dẫn xuất của nó, dược phẩm và các dược phẩm chứa đã mô tả trong bản mô tả này và hướng dẫn sử dụng và được bao gói ở số lượng đủ để bảo quản và sử dụng trong các hiệu thuốc, ví dụ các hiệu thuốc trong bệnh và hiệu thuốc hỗn hợp. Theo một số phương án, kit bao gồm dược phẩm khô (ví dụ được làm đông khô) mà có thể được hoàn nguyên, được tạo huyền phù hoặc tái thủy hóa để tạo ra huyền phù có nước ổn định chứa các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và albumin (ví dụ rapamycin hoặc dẫn xuất của nó được bọc albumin).

Các kit theo sáng chế được bao gói phù hợp. Các bao bì phù hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lọ nhỏ, chai, bình, bao bì linh động (ví dụ Mylar hoặc túi nhựa được đóng kín) và các vật dụng tương tự. Các kit có thể tùy ý cung cấp các thành phần phụ như chất đệm và thông tin giải thích.

Phương pháp bào chế dược phẩm

Các phương pháp bào chế dược phẩm chứa protein mang và các chất dược phẩm kém hòa tan trong nước đã được biết đến trong lĩnh vực. Ví dụ, các hạt nano chứa các chất dược phẩm kém hòa tan trong nước và các protein mang (ví dụ albumin) có thể được bào chế trong các điều kiện lực kéo cao (ví dụ, siêu âm, đồng thể hóa áp suất cao hoặc các điều kiện tương tự này). Các phương pháp này được bộc lộ trong, ví dụ, các patent Mỹ số US 5916596; 6506405; và 6537579 và trong đơn sáng chế Mỹ với số công bố US2005/0004002A1, mà được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách tham chiếu đến toàn bộ nội dung liên quan của chúng.

Tóm lại, rapamycin hoặc dẫn xuất của nó được hòa tan trong dung môi hữu cơ. Các dung môi hữu cơ thích hợp bao gồm keton, este, ete, dung môi được clo hóa, và các dung môi khác đã được biết đến trong lĩnh vực. Ví dụ, dung môi hữu cơ có thể là metylen clorua, cloform/etanol, hoặc cloform/t-butanol (ví dụ với tỷ lệ là khoảng 1:9,

1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, hoặc 9:1 hoặc với tỷ lệ khoảng 3:7, 5:7, 4:6, 5:5, 6:5, 8:5, 9:5, 9.5:5, 5:3, 7:3, 6:4, hoặc 9.5:0.5). Dung dịch được cho thêm vào protein mang (ví dụ albumin huyết thanh người). Hỗn hợp chịu quá trình đồng thể hóa ở áp suất cao (ví dụ, sử dụng Avestin, APV Gaulin, Microfluidizer™, chẳng hạn như Micro fluidizer™ Processor M-110EH từ lưu thể học Micro, Stansted, hoặc máy đồng thể Ultra Turrax). Nhũ tương có thể được quay vòng tròn theo chu kỳ qua máy đồng thể hóa áp suất cao khoảng từ 2 đến khoảng 100 vòng, chẳng hạn khoảng 50 vòng hoặc khoảng 8 đến khoảng 20 vòng (ví dụ khoảng 8, 10, 12, 14, 16, 18 hoặc 20 vòng). Sau đó, dung dịch hữu cơ có thể được tách bỏ bằng sự bay hơi trong thiết bị phù hợp đã được biết đến trong mục đích này, bao gồm, không hạn chế, thiết bị bay hơi xoay, máy bay hơi gắn màng, máy sấy khô và các loại thiết bị tương tự mà có thể được vận hành trong chế độ mẻ hoặc liên tục. Dung môi có thể được tách bỏ ở áp suất giảm (chẳng hạn khoảng 25mm Hg, 30mmHg, 40mmHg, 50mmHg, 100mmHg, 200mm Hg, hoặc 300mmHg). Lượng thời gian dùng để tách bỏ dung dịch dưới áp suất giảm có thể được điều chỉnh dựa trên thể tích của dược phẩm. Ví dụ, đối với dược phẩm được sản xuất trên quy mô 300mL, dung môi có thể được tách bỏ ở khoảng 1 đến khoảng 300mmHg (ví dụ khoảng 5-100mmHg, 10-50mmHg, 20-40mmHg, hoặc 25mmHg) trong khoảng 5 đến khoảng 60 phút (ví dụ khoảng 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 25, hoặc 30 phút).

Nếu muốn, dung dịch albumin ở người có thể cho thêm vào chất phân tán để điều chỉnh tỷ lệ giữa albumin huyết thanh người và rapamycin hoặc điều chỉnh nồng độ rapamycin trong chất phân tán. Ví dụ, dung dịch albumin huyết thanh người (ví dụ 25% trọng lượng/thể tích) có thể được cho thêm vào để điều chỉnh tỷ lệ giữa albumin huyết thanh người và rapamycin tới khoảng 18:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7.5:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, hoặc 3:1. Ví dụ, dung dịch huyết thanh người (ví dụ 25% trọng lượng/thể tích) hoặc dung dịch khác được cho thêm vào để điều chỉnh nồng độ rapamycin trong chất phân tán tới khoảng 0,5mg/ml, 1,3mg/ml, 1,5mg/ml, 2mg/ml, 3mg/ml, 4mg/ml, 5mg/ml, 6mg/ml, 7mg/ml, 8mg/ml, 9mg/ml, 10mg/ml, 15mg/ml, 20mg/ml, 25mg/ml, 30mg/ml, 40mg/ml, hoặc 50mg/ml. Chất phân tán có thể được lọc tuần tự qua nhiều máy lọc, chẳng hạn sự kết hợp của máy lọc 1,2μm và 0,8μm; sự kết hợp của máy lọc 1,2μm, 0,8μm, 0,45μm, và 0,22μm; hoặc sự kết hợp của bất kỳ máy lọc nào khác đã được biết trong lĩnh vực. Chất phân tán thu được có thể được làm

đông khô thêm. Các dược phẩm chứa hạt nano có thể được bào chế bằng cách sử dụng quy trình theo mẻ hoặc quy trình liên tục (ví dụ, sản xuất dược phẩm trên quy mô lớn).

Nếu muốn, liệu pháp thứ hai (ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị bệnh ung thư vú), chất kháng vi sinh vật, đường, và/hoặc chất ổn định cũng có thể có mặt trong dược phẩm. Chất bổ sung này có thể được trộn với rapamycin và/hoặc protein mang trong suốt quá trình bào chế dược phẩm rapamycin/protein mang, hoặc được cho thêm vào sau khi dược phẩm rapamycin/protein mang được bào chế. Ví dụ, chất này có thể được cho thêm vào cùng với một môi trường nước để hoàn nguyên/tạo huyền phù cho dược phẩm rapamycin/protein mang hoặc được cho thêm vào huyền phù có nước chứa rapamycin và protein mang. Theo một số phương án, chất này được trộn lẫn với rapamycin/chế protein mang trước quá trình làm khô lạnh. Theo một số phương án, chất này được cho thêm vào dược chất/protein mang đã được làm đông khô. Theo một số phương án, khi thêm chất này vào làm thay đổi độ pH của dược phẩm thì độ pH trong dược phẩm thường được (nhưng không nhất thiết) điều chỉnh tới một độ pH mong muốn. Ví dụ về các giá trị pH của dược phẩm chứa, ví dụ, trong khoảng từ 5 đến khoảng 8,5. Theo một số phương án, độ pH của dược phẩm được điều chỉnh để không thấp hơn 6, bao gồm, ví dụ không thấp hơn khoảng 6,5, 7 hoặc 8 (ví dụ khoảng 8).

Ngoài ra, sáng chế còn mô tả phương pháp thực hiện các liệu pháp kết hợp đã mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư. Ví dụ, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó, protein mang (ví dụ, albumin), và liệu pháp thứ hai bằng cách kết hợp (ví dụ trộn lẫn) dược phẩm chứa rapamycin (hoặc dẫn xuất rapamycin) và protein mang với liệu pháp thứ hai (ví dụ một hoặc nhiều hoạt chất dược phẩm khác để điều trị bệnh ung thư). Nếu muốn, một chất kháng vi sinh, và/hoặc chất ổn định cũng có thể có mặt trong dược phẩm.

Trừ khi được định nghĩa khác, nghĩa của tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng trong bản mô tả này là những thuật ngữ mà người có hiểu biết trung bình lĩnh vực kỹ thuật này hiểu được. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng bất kỳ phương pháp và chất nào tương tự hoặc tương đương với phương pháp hoặc chất được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng để thực hành hoặc kiểm tra sáng chế.

Nội dung mô tả được hiểu rõ nhất trên cơ sở tham chiếu các tài liệu trích dẫn trong bản mô tả này. Phần bộc lộ của tất cả các công bố, bằng sáng chế, đơn sáng chế và đơn sáng chế đã được công bố được đề cập trong bản mô tả này đều được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách tham chiếu đến toàn bộ nội dung liên quan của chúng.

Các ví dụ sau được mô tả với mục đích minh họa cho sáng chế nhưng không làm giới hạn sáng chế chỉ ở các ví dụ này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ, mà chỉ với mục đích minh họa cho sáng chế và do đó không nên được xem là làm giới hạn sáng chế theo bất kỳ hình thức nào, còn mô tả và liệt kê chi tiết các khía cạnh và phương án của sáng chế như được mô tả trên đây. Mục đích của các ví dụ không phải là để thể hiện rằng các thử nghiệm dưới đây là tất cả hoặc là các thử nghiệm duy nhất được thực hiện. Mặc dù nhiều nỗ lực đã được thực hiện để đảm bảo độ chính xác liên quan đến các giá trị số được sử dụng (ví dụ, số lượng, nhiệt độ, v.v...) nhưng sai số và độ lệch thực nghiệm cũng nên được tính đến. Trừ khi được chỉ ra theo cách khác, phần là phần theo trọng lượng, trọng lượng phân tử là trọng lượng phân tử trung bình, nhiệt độ là độ C và áp suất là áp suất khí quyển hoặc gần áp suất khí quyển.

Ví dụ 1: Ví dụ về các phương pháp để bào chế được phẩm chứa hạt nano chứa Rapamycin và Albumin.

Ví dụ 1-A

Ví dụ này minh họa quá trình bào chế được phẩm chứa rapamycin và albumin trong đó nồng độ rapamycin là 8mg/mL trong nhũ tương và được phẩm được tạo ra với thể tích 300mL. Rapamycin (2400mg) được hòa tan trong 12mL cloform/t-butanol. Sau đó, dung dịch được cho vào 288mL dung dịch albumin huyết thanh người (3% trọng lượng/thể tích). Hỗn hợp được đồng nhất hóa trong 5 phút ở 10000rpm (Vitrís homogenizer model Tempest LQ) để tạo ra nhũ tương thô, và sau đó được chuyển vào thiết bị đồng nhất áp suất cao. Quá trình nhũ tương hóa được thực hiện ở $1,4 \times 10^8$ Pa (20000 psi) bằng cách tuần hoàn nhũ tương. Hỗn hợp thu được được chuyển vào Rotavap và dung môi được tách loại nhanh ở 40°C dưới áp suất giảm (25mmHg). Thể phân tán thu được có màu trong đục. Ở giai đoạn này, dung dịch

albumin huyết thanh người được cho thêm vào thể phân tán để điều chỉnh tỷ lệ giữa albumin huyết thanh người và rapamycin. Thể phân tán được lọc tuần tự bằng nhiều máy lọc. Kích thước của dược phẩm được lọc là 85-100nm (Z_{av} , Malvern Zetasizer). Thể phân tán còn được làm đông khô (FTS Systems, Dura-Dry μ P, Stone Ridge, New York) trong 60 giờ. Bã lọc thu được có thể được hoàn nguyên một cách dễ dàng thành thể phân tán ban đầu bằng cách thêm nước tiệt trùng hoặc nước muối tiệt trùng 0,9% (trọng lượng/thể tích). Kích thước hạt sau khi hoàn nguyên bằng với kích thước trước khi làm khô lạnh.

Ví dụ 1-B

Ví dụ này minh họa quá trình bào chế dược phẩm chứa rapamycin và albumin trong đó nồng độ rapamycin là 8,3 mg/mL trong nhũ tương và dược phẩm được tạo ra với thể tích 300mL. Rapamycin (1660mg) được hòa tan trong 8,5mL cloform/etanol. Sau đó, dung dịch được cho vào 191,5mL dung dịch albumin huyết thanh người (6% trọng lượng/thể tích). Hỗn hợp được đồng nhất hóa trong 5 phút ở 10000rpm (Vitrís homogenizer model Tempest LQ) để tạo ra nhũ tương thô, và sau đó được chuyển vào thiết bị đồng nhất áp suất cao. Quá trình nhũ tương hóa được thực hiện ở $1,4 \times 10^8$ Pa (20000 psi) bằng cách tuần hoàn nhũ tương. Hợp chất thu được được chuyển vào Rotavap và dung môi được tách loại nhanh ở 40°C dưới áp suất giảm (25mmHg). Thể phân tán được lọc tuần tự. Kích thước của dược phẩm được lọc 0,22 μ m là 85nm (Z_{av} , Malvern Zetasizer). Thể phân tán còn được làm đông khô (FTS Systems, Dura-Dry μ P, Stone Ridge, New York) trong 60 giờ. Bã lọc thu được có thể được hoàn nguyên một cách dễ dàng thành thể phân tán ban đầu bằng cách thêm nước muối tiệt trùng 0,9% (trọng lượng/thể tích). Kích thước hạt sau khi hoàn nguyên bằng với kích thước trước khi làm khô lạnh.

Ví dụ 1-C

Ví dụ này minh họa quá trình bào chế dược phẩm chứa rapamycin và albumin trong đó nồng độ rapamycin là 16,2 mg/mL trong nhũ tương và dược phẩm được tạo ra với thể tích 200mL. Rapamycin (3240mg) được hòa tan trong 16mL cloform/etanol. Sau đó, dung dịch được cho vào 184mL dung dịch albumin huyết thanh người (6% trọng lượng/thể tích). Hỗn hợp được đồng nhất hóa trong 5 phút ở 10000rpm (Vitrís

homogenizer model Tempest LQ) để tạo ra nhũ tương thô, và sau đó được chuyển vào thiết bị đồng nhất áp suất cao. Quá trình nhũ tương hóa được thực hiện ở $1,4 \times 10^8$ Pa (20000 psi) bằng cách tuần hoàn nhũ tương. Hợp chất thu được được chuyển vào Rotavap và dung môi được tách loại nhanh ở 40°C dưới áp suất giảm (25mmHg). Ở giai đoạn này, dung dịch albumin huyết thanh người được cho thêm vào thể phân tán và thể tích của thể phân tán được làm tới 400mL để điều chỉnh tỷ lệ giữa albumin huyết thanh người và rapamycin và để điều chỉnh nồng độ rapamycin. Thể phân tán được lọc tuần tự. Kích thước của dược phẩm được lọc 0,22 μ m là 99nm (Z_{av} , Malvern Zetasizer). Thể phân tán còn được làm đông khô (FTS Systems, Dura-Dry μ P, Stone Ridge, New York) trong 60 giờ. Bã lọc thu được có thể được hoàn nguyên một cách dễ dàng thành thể phân tán ban đầu bằng cách thêm nước muối tiệt trùng 0,9% (trọng lượng/thể tích). Kích thước hạt sau khi hoàn nguyên bằng với kích thước trước khi làm khô lạnh.

Ví dụ 1-D

Ví dụ này minh họa quá trình bào chế dược phẩm chứa rapamycin và albumin trong đó nồng độ rapamycin là 8,2 mg/mL trong nhũ tương và dược phẩm được tạo ra với thể tích 40mL. Rapamycin (328 mg) được hòa tan trong 1,8mL cloform/etanol. Sau đó, dung dịch được cho vào 38,2mL dung dịch albumin huyết thanh người (6% trọng lượng/thể tích). Hỗn hợp được đồng nhất hóa trong 5 phút ở 10000rpm (Vitriss homogenizer model Tempest I.Q.) để tạo ra nhũ tương thô, và sau đó được chuyển vào thiết bị đồng nhất áp suất cao. Quá trình nhũ tương hóa được thực hiện ở $1,4 \times 10^8$ Pa (20000 psi) bằng cách tuần hoàn nhũ tương. Hợp chất thu được được chuyển vào Rotavap và dung môi được tách loại nhanh ở 40°C dưới áp suất giảm (40mmHg). Thể phân tán được lọc tuần tự. Kích thước của dược phẩm được lọc 0,22 μ m là 108nm (Z_{av} , Malvern Zetasizer). Huyền phù lỏng được xác định là ổn định ở 4°C và 25°C ít nhất trong 48 giờ.

Ví dụ 1-E

Ví dụ này minh họa quá trình bào chế dược phẩm chứa rapamycin và albumin trong đó nồng độ rapamycin là 8,5 mg/mL trong nhũ tương và dược phẩm được tạo ra với thể tích 30mL. Rapamycin (255 mg) được hòa tan trong 1,35mL cloform/etanol. Sau đó, dung dịch được cho vào 28,7mL dung dịch albumin huyết thanh người (6% trọng lượng/thể tích). Hỗn hợp được đồng nhất hóa trong 5 phút ở 10000rpm (Vitriss

homogenizer model Tempest I.Q.) để tạo ra nhũ tương thô, và sau đó được chuyển vào thiết bị đồng nhất áp suất cao. Quá trình nhũ tương hóa được thực hiện ở $1,4 \times 10^8$ Pa (20000 psi) bằng cách tuần hoàn nhũ tương. Hỗn hợp thu được được chuyển vào Rotavap và dung môi được tách loại nhanh ở 40°C dưới áp suất giảm (40mmHg). Thể phân tán được lọc tuần tự. Kích thước của dược phẩm được lọc 0,22µm là 136nm (Z_{av} , Malvern Zetasizer). Huyền phù lỏng được xác định là ổn định ở 4°C và 25°C ít nhất trong 24 giờ.

Ví dụ 1-F

Ví dụ này minh họa quá trình bào chế dược phẩm chứa rapamycin và albumin trong đó nồng độ rapamycin là 9,2 mg/mL trong nhũ tương và dược phẩm được tạo ra với thể tích 300mL. Rapamycin (184mg) được hòa tan trong 1,0mL cloform/etanol. Sau đó, dung dịch được cho vào 19mL dung dịch albumin huyết thanh người (7% trọng lượng/thể tích). Hỗn hợp được đồng nhất hóa trong 5 phút ở 10000rpm (Vitriss homogenizer model Tempest I.Q.) để tạo ra nhũ tương thô, và sau đó được chuyển vào thiết bị đồng nhất áp suất cao. Quá trình nhũ tương hóa được thực hiện ở $1,4 \times 10^8$ Pa (20000 psi) bằng cách tuần hoàn nhũ tương. Hợp chất thu được được chuyển vào Rotavap và dung môi được tách loại nhanh ở 40°C dưới áp suất giảm (40mmHg). Thể phân tán được lọc tuần tự. Kích thước của dược phẩm được lọc 0,22µm là 124nm (Z_{av} , Malvern Zetasizer). Huyền phù lỏng được xác định là ổn định ở 4°C và 25°C ít nhất trong 24 giờ.

Ví dụ 1-G

Ví dụ này minh họa quá trình bào chế dược phẩm chứa rapamycin và albumin trong đó nồng độ rapamycin là 8,4 mg/mL trong nhũ tương và dược phẩm được tạo ra với thể tích 20mL. Rapamycin (168mg) được hòa tan trong 1,2mL cloform/etanol. Sau đó, dung dịch được cho vào 184mL dung dịch albumin huyết thanh người (6% trọng lượng/thể tích). Hỗn hợp được đồng nhất hóa trong 5 phút ở 10000rpm (Vitriss homogenizer model Tempest I.Q.) để tạo ra nhũ tương thô, và sau đó được chuyển vào thiết bị đồng nhất áp suất cao. Quá trình nhũ tương hóa được thực hiện ở $1,4 \times 10^8$ Pa (20000 psi) bằng cách tuần hoàn nhũ tương. Hỗn hợp thu được được chuyển vào Rotavap và dung môi được tách loại nhanh ở 40°C dưới áp suất giảm (40mmHg). Thể phân tán được lọc tuần tự. Kích thước của dược phẩm được lọc 0,22µm là 99nm (Z_{av} , Malvern Zetasizer).

Ví dụ 1-H

Ví dụ này minh họa quá trình bào chế dược phẩm chứa rapamycin và albumin trong đó nồng độ rapamycin là 8,2 mg/mL trong nhũ tương và dược phẩm được tạo ra với thể tích 20mL. Rapamycin (164mg) được hòa tan trong 0,9mL cloform/etanol. Sau đó, dung dịch được cho vào 19,1mL dung dịch albumin huyết thanh người (8% trọng lượng/thể tích). Hỗn hợp được đồng nhất hóa trong 5 phút ở 10000rpm (Vitrís homogenizer model Tempest I.Q.) để tạo ra nhũ tương thô, và sau đó được chuyển vào thiết bị đồng nhất áp suất cao. Quá trình nhũ tương hóa được thực hiện ở $1,4 \times 10^8$ Pa (20000 psi) bằng cách tuần hoàn nhũ tương. Hỗn hợp thu được được chuyển vào Rotavap và dung môi được loại bỏ nhanh ở 40°C dưới áp suất giảm (40mmHg). Thể phân tán được lọc tuần tự. Kích thước của dược phẩm được lọc 0,22 μ m là 149nm (Z_{av} , Malvern Zetasizer).

Ví dụ 1-1

Ví dụ này minh họa quá trình bào chế dược phẩm chứa rapamycin và albumin trong đó nồng độ rapamycin là 6,6 mg/mL trong nhũ tương và dược phẩm được tạo ra với thể tích 20mL. Rapamycin (132mg) được hòa tan trong 0,8mL cloform/etanol. Sau đó, dung dịch được cho vào 19,2mL dung dịch albumin huyết thanh người (5% trọng lượng/thể tích). Hỗn hợp được đồng nhất hóa trong 5 phút ở 10000rpm (Vitrís homogenizer model Tempest I.Q.) để tạo ra nhũ tương thô, và sau đó được chuyển vào thiết bị đồng nhất áp suất cao. Quá trình nhũ tương hóa được thực hiện ở $1,4 \times 10^8$ Pa (20000 psi) bằng cách tuần hoàn nhũ tương. Hỗn hợp thu được được chuyển vào Rotavap và dung môi được loại bỏ nhanh ở 40°C dưới áp suất giảm (40mmHg). Thể phân tán được lọc tuần tự. Kích thước của dược phẩm được lọc 0,22 μ m là 129nm (Z_{av} , Malvern Zetasizer).

Ví dụ 1-J

Ví dụ này minh họa quá trình bào chế dược phẩm chứa rapamycin và albumin trong đó nồng độ rapamycin là 4,0 mg/mL trong nhũ tương và dược phẩm được tạo ra với thể tích 20mL. Rapamycin (80mg) được hòa tan trong 0,8mL cloform/etanol. Sau đó, dung dịch được cho vào 19,2mL dung dịch albumin huyết thanh người (3% trọng lượng/thể tích). Hỗn hợp được đồng nhất hóa trong 5 phút ở 10000rpm (Vitrís homogenizer model Tempest I.Q.) để tạo ra nhũ tương thô, và sau đó được chuyển vào

thiết bị đồng nhất áp suất cao. Quá trình nhũ tương hóa được thực hiện ở $1,4 \times 10^8$ Pa (20000 psi) bằng cách tuần hoàn nhũ tương. Hỗn hợp thu được được chuyển vào Rotavap và dung môi được loại bỏ nhanh ở 40°C dưới áp suất giảm (40mmHg). Thể phân tán được lọc tuần tự. Kích thước của dược phẩm được lọc $0,22\mu\text{m}$ là 108nm (Z_{av} , Malvern Zetasizer).

Ví dụ 1-K

Ví dụ này minh họa quá trình bào chế dược phẩm chứa rapamycin và albumin trong đó nồng độ rapamycin là 4,0 mg/mL trong nhũ tương và dược phẩm được tạo ra với thể tích 20mL. Rapamycin (80mg) được hòa tan trong 0,8mL cloform/etanol. Sau đó, dung dịch được cho vào 19,2mL dung dịch albumin huyết thanh người (1% trọng lượng/thể tích). Hỗn hợp được đồng nhất hóa trong 5 phút ở 10000rpm (Vitrís homogenizer model Tempest I.Q.) để tạo ra nhũ tương thô, và sau đó được chuyển vào thiết bị đồng nhất áp suất cao. Quá trình nhũ tương hóa được thực hiện ở $1,4 \times 10^8$ Pa (20000 psi) bằng cách tuần hoàn nhũ tương. Hỗn hợp thu được được chuyển vào Rotavap và dung môi được loại bỏ nhanh ở 40°C dưới áp suất giảm (40mmHg). Thể phân tán được lọc tuần tự. Kích thước của dược phẩm được lọc $0,22\mu\text{m}$ là 99nm (Z_{av} , Malvern Zetasizer).

Ví dụ 1-L

Ví dụ này minh họa quá trình bào chế dược phẩm chứa rapamycin và albumin trong đó nồng độ rapamycin là 5,0 mg/mL trong nhũ tương và dược phẩm được tạo ra với thể tích 20mL. Rapamycin (100mg) được hòa tan trong 0,8mL cloform/etanol. Sau đó, dung dịch được cho vào 19,2mL dung dịch albumin huyết thanh người (3% trọng lượng/thể tích). Hỗn hợp được đồng nhất hóa trong 5 phút ở 10000rpm (Vitrís homogenizer model Tempest I.Q.) để tạo ra nhũ tương thô, và sau đó được chuyển vào thiết bị đồng nhất áp suất cao. Quá trình nhũ tương hóa được thực hiện ở $1,4 \times 10^8$ Pa (20000 psi) bằng cách tuần hoàn nhũ tương. Hỗn hợp thu được được chuyển vào Rotavap và dung môi được loại bỏ nhanh ở 40°C dưới áp suất giảm (40mmHg). Thể phân tán được lọc tuần tự. Kích thước của dược phẩm được lọc $0,22\mu\text{m}$ là 146nm (Z_{av} , Malvern Zetasizer).

Ví dụ 1-M

Ví dụ này minh họa quá trình bào chế được phẩm chứa rapamycin và albumin trong đó nồng độ rapamycin là 4,0 mg/mL trong nhũ tương và được phẩm được tạo ra với thể tích 20mL. Rapamycin (80mg) được hòa tan trong 0,8mL cloform/etanol. Sau đó, dung dịch được cho vào 19,2mL dung dịch albumin huyết thanh người (3% trọng lượng/thể tích). Hỗn hợp được đồng nhất hóa trong 5 phút ở 10000rpm (Vitriss homogenizer model Tempest I.Q.) để tạo ra nhũ tương thô, và sau đó được chuyển vào thiết bị đồng nhất áp suất cao. Quá trình nhũ tương hóa được thực hiện ở $1,4 \times 10^8$ Pa (20000 psi) bằng cách tuần hoàn nhũ tương. Hỗn hợp thu được được chuyển vào Rotavap và dung môi được loại bỏ nhanh ở 40°C dưới áp suất giảm (40mmHg). Thể phân tán thu được là thể huyền phù trắng đục như sữa. Thể phân tán được lọc tuần tự. Kích thước của được phẩm được lọc 0,22 μ m là 129nm (Z_{av} , Malvern Zetasizer).

Ví dụ 1-N

Ví dụ này minh họa quá trình bào chế được phẩm chứa rapamycin và albumin trong đó nồng độ rapamycin là 4,0 mg/mL trong nhũ tương và được phẩm được tạo ra với thể tích 20mL. Rapamycin (80mg) được hòa tan trong 0,8mL cloform/etanol. Sau đó, dung dịch được cho vào 19,2mL dung dịch albumin huyết thanh người (3% trọng lượng/thể tích). Hỗn hợp được đồng nhất hóa trong 5 phút ở 10000rpm (Vitriss homogenizer model Tempest I.Q.) để tạo ra nhũ tương thô, và sau đó được chuyển vào thiết bị đồng nhất áp suất cao. Quá trình nhũ tương hóa được thực hiện ở $1,4 \times 10^8$ Pa (20000 psi) bằng cách tuần hoàn nhũ tương. Hợp chất thu được được chuyển vào Rotavap và dung môi được loại bỏ nhanh ở 40°C dưới áp suất giảm (40mmHg). Thể phân tán được lọc tuần tự. Kích thước của được phẩm được lọc 0,22 μ m là 166nm (Z_{av} , Malvern Zetasizer).

Ví dụ I-O

Ví dụ này minh họa quá trình bào chế được phẩm chứa rapamycin và albumin trong đó nồng độ rapamycin là 4,0 mg/mL trong nhũ tương và được phẩm được tạo ra với thể tích 20mL. Rapamycin (80mg) được hòa tan trong 0,8mL cloform/etanol. Sau đó, dung dịch được cho vào 19,2mL dung dịch albumin huyết thanh người (3% trọng lượng/thể tích). Hỗn hợp được đồng nhất hóa trong 5 phút ở 10000rpm (Vitriss homogenizer model Tempest I. Q.) để tạo ra nhũ tương thô, và sau đó được chuyển

vào thiết bị đồng nhất áp suất cao. Quá trình nhũ tương hóa được thực hiện ở $1,4 \times 10^8$ Pa (20000 psi) bằng cách tuần hoàn nhũ tương. Hỗn hợp thu được được chuyển vào Rotavap và dung môi được loại bỏ nhanh ở 40°C dưới áp suất giảm (40mmHg). Thể phân tán được lọc tuần tự. Kích thước của được phẩm được lọc 0,22µm là 90nm (Z_{av} , Malvern Zetasizer).

Ví dụ 1-P

Ví dụ này minh họa quá trình bào chế được phẩm chứa rapamycin và albumin trong đó nồng độ rapamycin là 4,0 mg/mL trong nhũ tương và được phẩm được tạo ra với thể tích 20mL. Rapamycin (80mg) được hòa tan trong 0,8mL cloform/etanol. Sau đó, dung dịch được cho vào 19,2mL dung dịch albumin huyết thanh người (3% trọng lượng/thể tích). Hỗn hợp được đồng nhất hóa trong 5 phút ở 10000rpm (Vitriss homogenizer model Tempest I.Q.) để tạo ra nhũ tương thô, và sau đó được chuyển vào thiết bị đồng nhất áp suất cao. Quá trình nhũ tương hóa được thực hiện ở $1,4 \times 10^8$ Pa (20000 psi) bằng cách tuần hoàn nhũ tương. Hỗn hợp thu được được chuyển vào Rotavap và dung môi được loại bỏ nhanh ở 40°C dưới áp suất giảm (40mmHg). Thể phân tán được lọc tuần tự. Kích thước của được phẩm được lọc 0,22µm là 81nm (Z_{av} , Malvern Zetasizer).

Ví dụ 1-Q

Ví dụ này minh họa quá trình bào chế được phẩm chứa rapamycin và albumin. Rapamycin (30mg) được hòa tan trong 2mL cloform/etanol. Sau đó, dung dịch được cho vào 27mL dung dịch albumin huyết thanh người (3% trọng lượng/thể tích). Hỗn hợp được đồng nhất hóa trong 5 phút ở RPM thấp (Vitriss homogenizer model Tempest I.Q.) để tạo ra nhũ tương thô, và sau đó được chuyển vào thiết bị đồng nhất áp suất cao. Quá trình nhũ tương hóa được thực hiện ở $6,2 \times 10^7$ - $2,8 \times 10^8$ Pa (9000-40000 psi) bằng cách tuần hoàn nhũ tương trong ít nhất 5 vòng. Hỗn hợp thu được được chuyển vào Rotavap và dung môi được loại bỏ nhanh ở 40°C dưới áp suất giảm (30mmHg) trong 20-30 phút. Thể phân tán thu được trông trong mờ, và đường kính trung bình điển hình của các hạt thu được là ở khoảng 50-220nm (Z-average, Malvern Zetasizer). Thể phân tán còn được làm đông khô trong 48 giờ. Bã lọc thu được có thể được hoàn nguyên một cách dễ dàng thành thể phân tán ban đầu bằng cách thêm nước hoặc nước muối tiệt trùng. Kích thước hạt sau khi hoàn nguyên bằng với kích thước trước khi làm khô lạnh.

Nếu muốn, các dược phẩm khác theo sáng chế (ví dụ, các dược phẩm chứa dẫn xuất rapamycin hoặc protein mang khác albumin huyết thanh người) có thể được bào chế bằng các phương pháp này hoặc bằng cách thay đổi các phương pháp này). Cần phải hiểu rằng lượng, loại và tỷ lệ thuốc, dung môi và protein được sử dụng trong các ví dụ này là không bị giới hạn theo bất kỳ hình thức nào.

Ví dụ 2A: Nghiên cứu về độc tính và dược động học của Nab-rapamycin

Độc tính chung của Nab-rapamycin được xác định trong nghiên cứu liều lượng ở chuột Sprague Dawley. Các mức liều lượng của Nab-rapamycin được sử dụng là 0, 15, 30, 45, 90 và 180mg/kg với lịch q4dx3. Dược động học của Nab-rapamycin cũng được tìm hiểu ở chuột Sprague Dawley ở mức liều lượng là 1 (N=3), 15 (N=4), 30 (N=3), và 45mg/kg (N=4). Các mẫu máu được lấy trước khi định lượng (cơ sở) và sau khi định lượng ở các thời điểm sau: 1, 5, 10, 15, 30 và 45 phút và 1, 4, 8, 24, 36 và 48 giờ. Các mẫu huyết thanh được phân tích cho rapamycin bằng LC/MS.

Nab-rapamycin không độc hại ở liều lượng cao nhất là 180mg/kg trong lịch điều trị q4dx3. Không có sự thay đổi nào trong hóa học huyết thanh hoặc CBC được quan sát thấy. Không quan sát thấy hiện tượng có quá nhiều cholesterol trong máu và sự tăng glyxerit huyết. Như minh họa trong các hình vẽ Fig.1 và Fig.2C, Nab-rapamycin thể hiện dược động học tuyến tính đối với liều lượng và sự phân bố ngoài mạch nhanh như được biểu diễn bằng Vss lớn và Vz. Cmax và AUC_{ban đầu} của Nab-rapamycin là tỷ lệ liều lượng (Các hình vẽ Fig.2A và Fig.2B tương ứng).

Nếu muốn, các dược phẩm khác theo sáng chế (ví dụ, các dược phẩm chứa dẫn xuất rapamycin hoặc protein mang khác albumin huyết thanh người) có thể được kiểm tra trong các thử nghiệm về độc tính và dược động học.

Ví dụ 2B: Nghiên cứu độc tính và dược động học của Nab-rapamycin.

Độc tính chung của Nab-rapamycin được xác định trong một cuộc nghiên cứu liều lượng ở chuột Sprague Dawley. Nab-rapamycin được sử dụng trong tĩnh mạch ở 0, 20, 40, 90, 120, và 180mg/kg trong lịch điều trị q4dx3 vào các ngày 1, 5 và 9 (n=20). Nab-rapamycin được hấp thụ tốt ở mức liều lượng là 90mg/kg (540mg/m²) trong lịch điều trị q4dx3. Tỷ lệ tử vong ở các liều lượng cao nhất 120mg/kg và 180mg/kg là 20% và 100%. Không có hiện tượng có quá nhiều cholesterol trong máu và sự glyxerit huyết.

Được động học của Nab-rapamycin cũng được tìm hiểu ở chuột Sprague Dawley ở mức liều lượng là 1 (N=3), 15 (N=4), 30 (N=3), và 45mg/kg (N=4). Các mẫu máu được lấy trước khi định lượng và sau khi định lượng ở các thời điểm sau: 1, 5, 10, 15, 30 và 45 phút và 1, 4, 8, 24, 36 và 48 giờ. Các mẫu huyết thanh được phân tích cho rapamycin bằng LC/MS.

Nab-rapamycin thể hiện sự phân bố pha rất nhanh và V_2 lớn và V_{ss} . C_{max} và $AUC_{ban đầu}$ của Nab-rapamycin là tỷ lệ liều lượng. Xem Fig.1. PK của Nab-rapamycin tương tự với Nab-paclitaxel và Nab-docetaxel. Fig.2D là biểu đồ tuyến tính log thể hiện mối quan hệ giữa nồng độ Nab-rapamycin trong máu và thời gian sau khi sử dụng cho chuột mức liều lượng 15mg/kg, 30mg/kg, và 45mg/kg.

Ví dụ 3: Ưc chế tế bào bệnh ung thư vú bằng Nab-rapamycin

Hoạt tính kháng khối u của Nab-rapamycin được thử nghiệm bằng cách ghép ngoại lai bệnh ung thư biểu mô vú người vào chuột. Các khối u MX-1 được cấy dưới da vào sườn trái và sườn phải của chuột cái thiếu tuyến ức (4-5 con trong một nhóm) và để các khối u lớn tới 100mm³. Sau đó, hoặc là nước muối hoặc là Nab-rapamycin được sử dụng cho tỉnh mạch chuột với mức liều lượng là 40mg/kg trong lịch điều trị là tuần ba lần và kéo dài trong 4 tuần. Thể tích định lượng là 2ml/kg. Dữ liệu về sự phát triển khối u được phân tích bằng ANOVA.

Nab-rapamycin có hiệu quả cao đối với bệnh ung thư vú, đạt được khả năng ức chế sự phát triển của khối u là 88% đối với ghép ngoại lai MX-1 ($p=0,0001$ đối với đối chứng, ANOVA; Fig.3A). Không có sự sụt cân nghiêm trọng ở chuột khi sử dụng Nab-rapamycin ở liều lượng 40mg/kg (Fig.3B). Do đó, Nab-rapamycin được hấp thụ tốt ngay cả ở liều lượng cao nhất là 180mg/kg với lịch điều trị q4dx3, mà thể hiện được động học tuyến tính và có hiệu quả cao đối với mẫu bệnh ung thư vú trong cơ thể.

Nếu muốn, các dược phẩm khác theo sáng chế (ví dụ, các dược phẩm chứa dẫn xuất rapamycin hoặc protein mang khác albumin huyết thanh người) có thể được kiểm tra trong mẫu động vật này để xác định khả năng điều trị bệnh ung thư vú của chúng trong cơ thể.

Ví dụ 4: Sử dụng các thử nghiệm lâm sàng ở người để xác định khả năng điều trị bệnh của dược phẩm theo sáng chế để làm ổn định, phòng ngừa và/hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh ung thư

Nếu muốn, bất kỳ dược phẩm nào được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được thử nghiệm ở người để xác định khả năng của dược phẩm trong điều trị, ổn định, phòng ngừa hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh ung thư (ví dụ bệnh ung thư vú). Các phương pháp chuẩn có thể được sử dụng cho các cuộc thử nghiệm lâm sàng.

Trong một phương pháp ví dụ, các đối tượng (ví dụ, đối tượng khỏe mạnh, đối tượng mắc bệnh ung thư như bệnh ung thư vú hoặc đối tượng có nguy cơ mắc bệnh ung thư tăng như bệnh ung thư vú) được chọn trong cuộc nghiên cứu dược động học ở giai đoạn 1 về Nab-rapamycin hoặc dẫn xuất của nó bằng các phương thức chuẩn. Ví dụ, các liều lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm theo sáng chế tăng tới khoảng 250mg/m² có thể được thử nghiệm. Sau đó, giai đoạn II, tức là thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát mù đôi được thực hiện để xác định tính hiệu quả của Nab-rapamycin hoặc dẫn xuất Nab-rapamycin. Nếu muốn, hoạt tính của Nab-rapamycin hoặc dẫn xuất Nab-rapamycin có thể được so sánh với hoạt tính của chất điều trị bệnh ung thư khác (ví dụ, bệnh ung thư vú). Ngoài ra, tính hiệu quả của sự kết hợp giữa Nab-rapamycin và dẫn xuất Nab-rapamycin và phương pháp điều trị bệnh ung thư khác (ví dụ ung thư vú) có thể được so sánh với tính hiệu quả của từng phương pháp điều trị.

Ví dụ 5: Dòng tế bào đa u tủy (MM) sử dụng để xác định hoạt tính Nab-rapamycin

Interleukin-6 (IL-6) và yếu tố tăng trưởng giống insulin-1 (IGF-1) đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển, sống sót và kháng thuốc của tế bào đa u tủy (MM). Ngoài ra, sự bài tiết trong các tế bào đệm tủy xương (BMSC) được tăng cường điều chỉnh bằng sự kết dính của các tế bào MM. Sự phát triển gián tiếp IL-6 và IGF-1 của các tế bào MM thông qua sự hoạt hóa của kinaza protein được hoạt hóa bởi mitogen (MAPK) và các tầng truyền tín hiệu phosphatidylinositol 3' -kinaza/ Akt kinaza (PI3-K/Akt). Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng sự truyền tín hiệu PI3-K/Akt điều chỉnh sự phát triển, sống sót, di trú và chu kỳ tế bào trong MM. Akt được hoạt hóa lại phosphoryl hóa các phân tử đích xuôi dòng, bao gồm yếu tố phân mã forkhead (FKHR), glycogen synthaza kinaza (GSK)-3 β và đích thuộc động vật có vú của rapamycin (mTOR).

Các dòng tế bào MM có thể được sử dụng trong các thử nghiệm dựa trên tế bào chuẩn để kiểm tra khả năng của bất kỳ dược phẩm chứa hạt nano nào theo sáng chế (ví dụ dược phẩm chứa hạt nano chứa rapamycin và protein mang như albumin) để điều trị MM. Các dược phẩm chứa hạt nano theo sáng chế đáng được mong đợi bởi vì chúng có thể cho phép rapamycin được sử dụng ở các liều lượng cao hơn với tính hiệu quả tăng.

Trong các thử nghiệm dựa trên tế bào này, dòng tế bào RPMI 8226 và dòng tế bào MM người U266 được lấy từ American Type Culture Collection (ATCC) của Rockville, Md. Các tế bào MM được lấy từ bệnh nhân được tinh lọc từ các mẫu BM bệnh nhân như được mô tả bởi Y. T. Tai, G. Teoh, Y. Shima, và cộng sự, *J. Immunol. Methods* 235: 11, 2000. Dòng tế bào MM người được nuôi cấy trong môi trường RPMI-1640 (Sigma Chemical, St. Louis, Mo.), chứa huyết thanh bào thai bò (FBS) 10%, 2mmol/L L-glutamin (L-glut, GIBCO, Grand Island, N. Y.), 100 U/mL penicilin và 100mg/mL streptomycin (P/S, GIBCO). Các tế bào bệnh MM là 95% CD38+, CD45RA-. Các tế bào đệm tủy xương (BMSC) được lấy các lần chọc hút của các bệnh nhân MM cũng như người cho khỏe mạnh như được mô tả bởi D. Gupta, S. Treon, Y. Shima, và cộng sự trong *Leukemia*, 2001 và S. Gartner và H. S. Kaplan trong *Proc. Nag. Acad. Sci. USA* 77:4756, 1980. Các tế bào được nuôi cấy trong môi trường Dulbecco biến đổi của ISCOVE chứa FBS 20%, 2mmol/L L-glut, và 100µg/mL P/S. Các tế bào màng trong tĩnh mạch rốn ở người (HUVEC PI 68) được mua từ Clonetics, Biowhittaker, và được duy trì trong môi trường EGM-2MV (Clonetics, Biowhittaker). Các hạt nano chứa rapamycin và protein mang (như albumin) được hòa tan trong môi trường nuôi cấy tới các nồng độ, ví dụ từ 0,01 đến 100µM.

Ví dụ 6: Kênh dòng tế bào MM kháng thuốc và các tế bào khối u MM nguyên phát để xác định hoạt tính Nab-rapamycin

Tính hiệu quả của các dược phẩm chứa hạt nano theo sáng chế còn có thể được đánh giá trong các dòng tế bào kháng thuốc. Việc sử dụng các tế bào kháng thuốc tạo điều kiện thuận lợi cho sự xác định các nhóm bệnh nhân bệnh ung thư nhận diện được mà có thể được điều trị hiệu quả bằng cách sử dụng các dược phẩm chứa hạt nano theo sáng chế. Hoạt tính của bất kỳ dược phẩm nano nào theo sáng chế (ví dụ các hạt nano chứa rapamycin và protein mang như albumin) có thể được đánh giá trong kênh chứa các dòng tế bào nhạy thuốc và các dòng tế bào MM người kháng thuốc bằng các

phương pháp chuẩn. Ví dụ về các dòng tế bào bao gồm dòng tế bào MM-IS nhạy dexamethason (Dex), tế bào MM-IR kháng Dex; RPMI-8226/S dòng tế bào mẹ RPMI-8226/S ở MM nhạy hóa chất, và các dòng tế bào con kháng hóa chất RPMI-8226/Dox40 (kháng doxorubicin), RPMI-8226/MR20 (kháng mitoxantron), và các tế bào RPMI-8226/LR5 (kháng melphalan); MM- IS-TR1 5 là dòng tế bào con kháng TRAIL/Apo2L; các tế bào MM-SAR-I (còn được đề cập đến là MM-SA-I) là các tế bào khối u MM nguyên phát từ một bệnh nhân kháng chất ức chế proteasom bortezomib (PS- 341) (các tế bào được duy trì trong cơ thể kháng PS-341); các tế bào OCI-My-5; các tế bào S6B45; ARD; ARK; ARP-I; OPM-I; OPM-6; K620; LP-I ; U266; và các tế bào NCI-H929. Tất cả các tế bào được nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, NY) được cung cấp huyết thanh bào thai bò 10%, L-glutamin, penicillin, và streptomycin (Life Technologies).

Các tế bào khối u MM nguyên phát có thể được tách ra từ các lần chọc hút tủy xương của bệnh nhân, là những người kháng các chất truyền thống (các chất steroid và dựa trên liệu pháp hóa học độc hại lên tế bào) và các chất chống MM đã được phát triển gần đây (ví dụ thalidomid hoặc các chất ức chế proteasom). Các tế bào khối u MM nguyên phát được thu thập từ các bệnh nhân như đã mô tả ở trên trong Ví dụ 4.

Ví dụ 7: Thử nghiệm đồng nuôi cấy tế bào MM và tế bào đệm tủy xương (BMSC) được điều trị bằng Nab-rapamycin

Khi kết dính với BMSC, các tế bào MM làm giảm độ nhạy đối với các liệu pháp chống MM truyền thống, chẳng hạn dexamethason hoặc các liệu pháp hóa học độc hại lên tế bào (Chauhan D. và cộng sự, Blood 1996, 87, 1104-1112). Dạng kháng thuốc này được coi là nguyên nhân chính giải thích vì sao các bệnh nhân MM cuối cùng lại tái phát bệnh khi họ được điều trị bằng glucocorticoid và/hoặc liệu pháp hóa học độc hại lên tế bào. Do đó, bất kỳ được phẩm chứa hạt nano nào theo sáng chế (ví dụ, các hạt nano chứa rapamycin và protein mang như albumin) có thể được kiểm tra để xác định xem liệu chúng có khắc phục được di chứng phân tử của sự tương tác giữa BMSC với các tế bào MM và đạt được hoạt tính chống MM trong trường hợp này. Đặc biệt, thử nghiệm đồng nuôi cấy trong ống nghiệm được thực hiện bằng cách sử dụng các tế bào MM với BMSC như đã mô tả trước đó. BMSC được nuôi trong các đĩa 24 giếng sau khi rửa bằng môi trường không chứa huyết thanh, các tế bào khối u nguyên phát (lớn hơn khoảng 95% độ tinh khiết trong các tế bào CD 138+) tách ra từ

các bệnh nhân MM được cho thêm vào các giếng được mạ BMSC hoặc các giếng điều khiển đã mô tả trước đó (Uchiyama H. và cộng sự, Blood 1993, 82, 3712-3720; Mitsiades N. và cộng sự, Blood 2003, 101, 4055-4062) và được ủ trong 48 giờ cùng với hoặc không có dược phẩm chứa hạt nano theo sáng chế, chẳng hạn nab-rapamycin. Sự phân tích tế bào theo dòng chảy được thực hiện để phát hiện nhóm CD 138+ của các tế bào MM có thể sống được. Tác dụng của dược phẩm chứa hạt nano đối với khả năng sống được của tế bào MM được thể hiện là phần trăm của các tế bào có thể sống được so với các phương pháp nuôi cấy được xử lý bằng tá dược lỏng tương ứng.

Ví dụ 8: Thử nghiệm sự sống sót của các tế bào nuôi cấy mô MM được điều trị bằng Nab-rapamycin bằng phép đo nhiệt lượng MTT

Trong ví dụ này, tác dụng của dược phẩm chứa hạt nano theo sáng chế (ví dụ, các hạt nano chứa rapamycin và protein mang như albumin) đối với khả năng sống được của tế bào và sự sống sót của tế bào được đánh giá. Sự sống sót của tế bào được kiểm tra bằng cách sử dụng thử nghiệm đo màu 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoli bromua (MTT; Sigma Chemical, St Louis, Mo.) như đã mô tả trước đó (Mitsiades C. S. và cộng sự, Blood 2001, 98, 795-804; Mitsiades N. et al., PNAS 2002, 99, 14374-14379; Mitsiades N. và cộng sự, Blood 2003, 101, 2377-2380). Tóm lại, các tế bào được đặt trong các đĩa 48 giếng ở tỷ lệ hội lưu là 70% đến 80% với huyết thanh bào thai bò (FBS) 2,5% và với một dược phẩm chứa hạt nano theo sáng chế (ví dụ các hạt nano chứa rapamycin và protein mang, chẳng hạn albumin) ở nồng độ cuối cùng của rapamycin 0-100nM hoặc đối chứng tá dược lỏng DMSO. Cuối mỗi lần điều trị, các tế bào được ủ với 1mg/mL MTT trong 4 giờ ở 37°C. Sau đó, hỗn hợp gồm isopropanol và HCl 1N (23:2, tỷ lệ thể tích) được cho thêm vào dưới dạng nhỏ giọt mạnh để hòa tan các tinh thể formazan. Khả năng hút khô (A) trong các tế bào có thể sống được được đo ở 570, với bước sóng tham chiếu là 630 nm. Khả năng sống sót được của tế bào được ước tính là phần trăm giá trị của các đối chứng không được điều trị. Các thực nghiệm thường được lặp lại ít nhất 3 lần và mỗi điều kiện thực nghiệm thường được lặp lại ít nhất trong các giếng có ba phần tương ứng trong mỗi thực nghiệm. Dữ liệu được lưu lại là các giá trị trung bình $\pm$ SD của các thực nghiệm điển hình.

Ví dụ 9: Sự tăng nhanh của các tế bào MM được điều trị bằng Nab-rapamycin

Trong ví dụ này, tác dụng của dược phẩm chứa hạt nano theo sáng chế (ví dụ, các hạt nano chứa rapamycin và protein mang như albumin) đối với sự tăng nhanh và khả năng sống được của tế bào được đánh giá. Trong các cuộc thực nghiệm về sự tăng nhanh và khả năng sống được của tế bào, đầu tiên các tế bào MM bị bỏ đói trong 12 giờ trong môi trường RPMI-1640 chứa huyết thanh bào thai bò 10% và sau đó được đặt vào trong các đĩa 96 giếng (Costar, Cambridge, Mass.) với dược phẩm chứa hạt nano theo sáng chế (ví dụ, các hạt nano chứa rapamycin và protein mang như albumin) hoặc đối chứng DMSO. Sự tăng nhanh của tế bào được đo bằng ^3H -thymidin (NEN Products, Boston, Mass.). Cụ thể, các tế bào được bắn xung điện bằng ^3H -thymidin (0,5 tập chất/giếng) trong 6 tiếng cuối của 48 tiếng nuôi cấy, được thu hoạch vào các máy lọc bằng kính với thiết bị thu hoạch tế bào tự động (Cambridge Technology, Cambridge, Mass.), và được đếm bằng máy đếm nhấp nháy LKB Betaplate (Wallac, Gaithersburg, Md.). Phương pháp đánh giá khả năng sống được của tế bào được thực hiện đo màu bằng cách sử dụng thử nghiệm MTS, sử dụng CellTiter96 One Solution Reagent (Promega, Madison, Wis.). Các tế bào được tiếp xúc với MTS trong 2 tiếng cuối của 48 tiếng nuôi cấy và khả năng hút được đo bằng cách sử dụng một thiết bị đọc đĩa ELSIA (Molecular Devices Corp., Sunnyvale, Calif.) ở OD 570nm.

Ví dụ 10: Phân tích chu kỳ tế bào của các tế bào nuôi cấy mô MM được điều trị bằng Nab-rapamycin

Trong ví dụ này, tác dụng của dược phẩm chứa hạt nano theo sáng chế (ví dụ, các hạt nano chứa rapamycin và protein mang như albumin) đối với chu kỳ tế bào được đánh giá. Các tế bào MM (các tế bào có kích thước 1×10^6) được nuôi cấy với sự tham gia của dược phẩm chứa hạt nano theo sáng chế (ví dụ, các hạt nano chứa rapamycin và protein mang như albumin) hoặc đối chứng DMSO trong 24, 48 và 72 tiếng. Sau đó, các tế bào được rửa bằng nước muối được đệm phosphat (PBS), được cố định bằng etanol 70% và được xử lý bằng RNAse (Sigma). Tiếp đó, các tế bào được nhuộm bằng propidi iodua (PI, $5 \mu\text{g/mL}$) và chu kỳ tế bào được xác định bằng phần mềm M trong máy phân loại tế bào Epics (Coulter Immunology, Hialeah, Fla.).

Ví dụ 11: Thử nghiệm khác về hoạt tính tế bào MM đối với các tế bào được điều trị bằng Nab-rapamycin

Dược phẩm chứa hạt nano theo sáng chế (ví dụ các hạt nano chứa rapamycin và protein mang như albumin) có thể được đánh giá thêm bằng các thử nghiệm hoạt tính khác đã được biết đến trong lĩnh vực. Ví dụ, cơ chế phân tử của các hoạt tính chống MM của dược phẩm chứa hạt nano theo sáng chế có thể được đánh giá bằng cách sử dụng, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự định hình chu kỳ tế bào bằng các tăng/ sự phân chia PARP và sự lượng hóa các protein kháng cơ chế gây chết tế bào theo chương trình bằng phương pháp lai phân tử Western.

Ví dụ 12A: Tác dụng của Nab-rapamycin trên các tế bào MM người trong cơ thể

Trong ví dụ này, tác dụng của dược phẩm chứa hạt nano theo sáng chế (ví dụ, các hạt nano chứa rapamycin và protein mang như albumin) đối với sự phát triển của tế bào MM được đánh giá. Chuột được cấy dưới da vào sườn phải các tế bào MM có kích thước 3×10^7 trong 100mL RPMI 1640 cùng với 100 μ L chất kết dính màng nền matrigel (Becton Dickinson, Bedford, Mass.). Vào ngày thứ sáu sau khi tiêm truyền, chuột được phân vào hai nhóm được điều trị bằng dược phẩm chứa hạt nano theo sáng chế (ví dụ các hạt nano chứa rapamycin và protein mang như albumin) hoặc vào một nhóm đối chứng. Sau đó, các nhóm được điều trị bằng dược phẩm chứa hạt nano theo sáng chế được sử dụng trong tĩnh mạch nước muối hoặc các hạt nano chứa rapamycin và protein mang, chẳng hạn albumin ở mức liều lượng là 40mg/kg với lịch điều trị là 3 lần một tuần và kéo dài trong 4 tuần. Thể tích định lượng là 2ml/gk. Các phép đo đường kính khối u vuông góc dài nhất được thực hiện một tuần hai lần để đánh giá thể tích khối u. Các con vật chết khi khối u của chúng đạt đến 2cm. Sự sống sót được đánh giá từ ngày tiêm khối u đầu tiên cho đến khi chết.

Ví dụ 12B: Tác dụng của Nab-rapamycin trên tế bào MMIS người trong cơ thể

Trong ví dụ này, tác dụng của Nab-rapamycin đối với sự phát triển của tế bào MMIS trong cơ thể được đánh giá. Chuột được cấy truyền dưới da vào sườn phải các tế bào MMIS có kích thước 3×10^7 trong 100mL RPMI 1640 cùng với 100 μ L chất kết dính màng nền matrigel (Becton Dickinson, Bedford, Mass.). Vào ngày thứ sáu sau khi tiêm truyền, các con chuột được phân thành ba nhóm điều trị bằng Nab-rapamycin hoặc thành một nhóm đối chứng. Dung dịch NaCl 0,9% được sử dụng cho các con trong nhóm đối chứng (trong tĩnh mạch). Các con trong ba nhóm điều trị được sử dụng cho cơ thể Nab-rapamycin ở liều lượng 20 hoặc 40mg/kg, một tuần ba lần hoặc 30mg/kg hàng ngày và liên tục trong 15 ngày. Thể tích định lượng là 2ml/kg. Các phép

đo đường kính khối u vuông góc dài nhất được thực hiện một tuần hai lần để đánh giá thể tích khối u. Các con vật chết khi khối u của chúng đạt đến 2cm. Như thể hiện trong Fig.7, trong cả ba nhóm điều trị, Nab-rapamycin đạt hiệu quả điều trị cao đối với đa u tủy.

Ví dụ 13. Hoạt tính độc hại lên tế bào của Nab-rapamycin khi kết hợp với Abraxane™ đối với ghép ngoại lai HT29 (bệnh ung thư biểu mô kết tràng)

Ví dụ sau được bộc lộ trong U. S. S.N. 11/359286, nộp ngày 21/02/2006 (tức là đơn Sáng chế Mỹ, số công bố 2006/0263434, công bố ngày 23/11/2006). Các con chuột trụi được cấy 10^6 tế bào HT29 vào sườn phải. Sự điều trị bắt đầu khi các khối u có thể sờ thấy được và lớn hơn $100-200\text{mm}^3$. Các con chuột được phân ngẫu nhiên thành 4 nhóm ($n=8$ con/nhóm). Nhóm 1 nhận nước muối một tuần 3 lần liên tục trong 4 tuần, trong tĩnh mạch; Nhóm 2 nhận Abraxane™ ở mức liều lượng là 10mg/kg, hàng ngày trong 5 ngày, trong màng bụng (i.p.); Nhóm 3 nhận Nab-rapamycin với liều lượng là 40mg/kg, một tuần 3 lần, liên tục trong 4 tuần, trong tĩnh mạch; và Nhóm 4 nhận cả Nab-rapamycin (40mg/kg, một tuần 3 lần liên tục trong 4 tuần, trong tĩnh mạch) và Abraxane™ (10mg/kg, hàng ngày trong 5 ngày, trong màng bụng). Như thể hiện trong Fig.4, khối u bị triệt tiêu nhiều hơn khi sử dụng liệu pháp kết hợp giữa Abraxane™ và Nab-rapamycin so với sử dụng riêng rẽ từng liệu pháp.

Ví dụ 14. Hoạt tính độc hại lên tế bào của Nab-rapamycin đối với ghép ngoại lai khối u HT29 (bệnh ung thư biểu mô kết tràng ở người)

Hoạt tính kháng khối u của Nab-rapamycin được kiểm tra bằng cách ghép ngoại lai bệnh ung thư biểu mô kết tràng ở người vào chuột. Các con chuột cái thiếu tuyến ức (3 con trong một nhóm) được cấy 10^6 tế bào HT29 vào sườn bên phải và để các tế bào này phát triển tới kích thước là 100mm^3 . Sau đó, các con chuột được sử dụng cho dưới da hoặc là DMSO với liều lượng 2mL/kg hoặc là Nab-rapamycin với liều lượng 40mg/kg trong lịch điều trị là tuần ba lần và kéo dài trong 4 tuần ở thể tích định lượng là 5mL/kg. Dữ liệu về sự phát triển của khối u được phân tích bằng ANOVA.

Nab-rapamycin ức chế đáng kể sự phát triển của các khối u HT29 trong cơ thể với tỷ lệ là 78,9% đối với ghép ngoại lai khối u HT29 ($p=0,005$ so với đối chứng, ANOVA; Fig.5A). A- Sự giảm cân 9,2% được quan sát thấy ở chuột khi sử dụng Nab-rapamycin ở liều lượng 40mg/kg (Fig.5B).

Ví dụ 15. Hoạt tính độc hại lên tế bào của Nab-rapamycin đối với ghép ngoại lai khối u HCT-116 (bệnh ung thư biểu mô kết tràng ở người)

Hoạt tính kháng khối u của Nab-rapamycin được kiểm tra bằng cách ghép ngoại lai bệnh ung thư biểu mô kết tràng ở người HCT-116 vào chuột. Các khối u HCT-116 được cấy dưới da vào sườn bên phải của các con chuột trụi cái thiếu tuyến ức (10 con/nhóm) và để khối u phát triển tới kích thước là 100-221mm³. Sau đó, các con chuột được sử dụng cho dưới da hoặc là nước muối hoặc là Nab-rapamycin ở liều lượng là 40mg/kg trong lịch điều trị là tuần ba lần và kéo dài trong 4 tuần ở thể tích định lượng là 10mL/kg. Dữ liệu về sự phát triển của khối u được phân tích bằng ANOVA.

Nab-rapamycin ức chế đáng kể sự phát triển của các khối u HCT-116 trong cơ thể với tỷ lệ là 71% đối với ghép ngoại lai khối u HCT-116 ($p < 0,0001$ so với đối chứng, ANOVA; Fig.6A). A- Sự giảm cân ở chuột nhận Nab-rapamycin ở liều lượng 40mg/kg là 9,7%, tương tự với mức giảm cân 10,7% của nhóm đối chứng (Fig.6B).

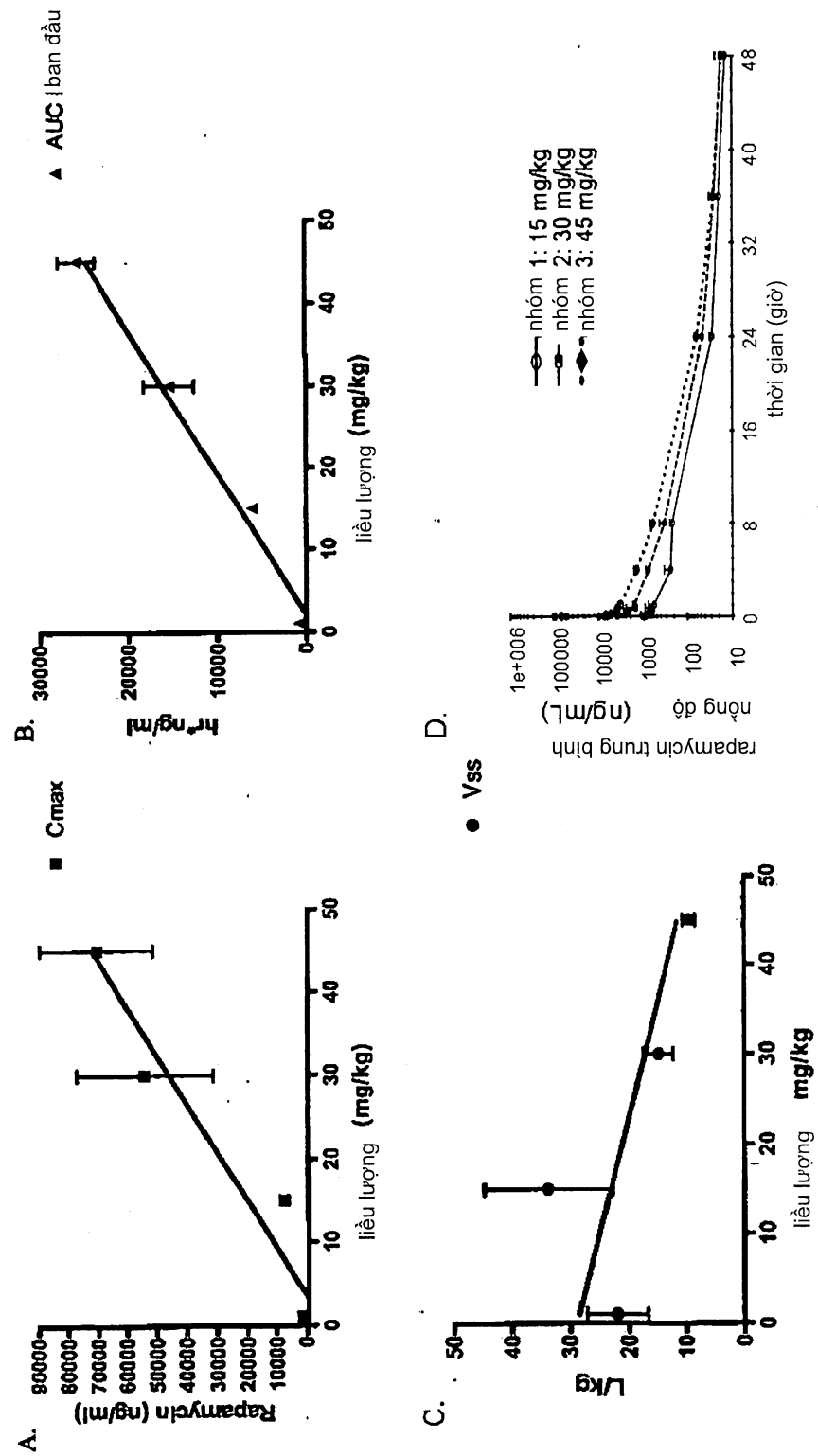
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng liều đơn vị để điều trị bệnh ung thư cho người chứa (a) các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và albumin, trong đó rapamycin hoặc dẫn xuất của nó được bao bằng albumin, trong đó lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong dược phẩm dạng liều đơn vị này nằm trong khoảng từ 54mg đến 180mg, và (b) chất mang dược dụng, và trong đó đường kính trung bình của các hạt nano trong dược phẩm này không lớn hơn khoảng 200nm.
2. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 1, trong đó rapamycin hoặc dẫn xuất của nó là rapamycin.
3. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 1 hoặc 2, trong đó albumin là albumin huyết thanh người.
4. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó tỷ lệ trọng lượng albumin so với rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong thành phần hạt nano không lớn hơn khoảng 18:1.
5. Kit chứa (a) các hạt nano chứa rapamycin hoặc dẫn xuất của nó và albumin, trong đó rapamycin hoặc dẫn xuất của nó được bao bằng albumin, trong đó lượng rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong kit này nằm trong khoảng từ 54mg đến 180mg, và (b) hướng dẫn để sử dụng kit này trong điều trị bệnh ung thư cho người, trong đó đường kính trung bình của các hạt nano không lớn hơn khoảng 200nm.
6. Kit theo điểm 5, trong đó rapamycin hoặc dẫn xuất của nó là rapamycin.
7. Kit theo điểm 5 hoặc 6, trong đó albumin là albumin huyết thanh người.
8. Kit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 7, trong đó tỷ lệ trọng lượng albumin so với rapamycin hoặc dẫn xuất của nó trong thành phần hạt nano không lớn hơn khoảng 18:1.

Fig 1.

1 mg/kg (N=5)	1mg/kg (N=5)	15mg/kg (N=4)	30mg/kg (N=3)	45mg/kg (N=4)
HL (hr)	14,3 ± 6,3	25,85 ± 10,05	18,47 ± 1,61	13,45 ± 3,24
T _{max} (hr)	0,017 ± 0,000	0,017 ± 0,000	0,017 ± 0,000	0,017 ± 0,000
C _{max} (ng/ml)	958,7 ± 677,0	7354 ± 2233	54118 ± 39758	70436 ± 38396
AUC _{cuối cùng} (hr*ng/ml))	487,3 ± 101,7	5654 ± 910	14834 ± 4764	25421 ± 4085
AUC _{ban đầu} (hr*ng/ml))	669,1 ± 222,1	6017 ± 647	15309 ± 4899	25774 ± 4108
AUC _{Extrap} (%)	24,1 ± 14,1	6,450 ± 6,16	3,13 ± 0,24	1,38 ± 0,83
V _z (L/kg)	30,6 ± 7,2	66,04 ± 57,45	56,11 ± 18,36	34,15 ± 8,17
CL (L/hr/kg)	1,6 ± 0,6	2,51 ± 0,28	2,08 ± 0,58	1,78 ± 0,26
V _{ss} (L/kg)	24,8 ± 7,6	33,82 ± 22,19	14,91 ± 4,54	9,55 ± 2,24
MRT (hr)		15,76 ± 6,94	7,11 ± 0,30	5,35 ± 0,94

Fig 2A-D



Các Fig 3a và 3b

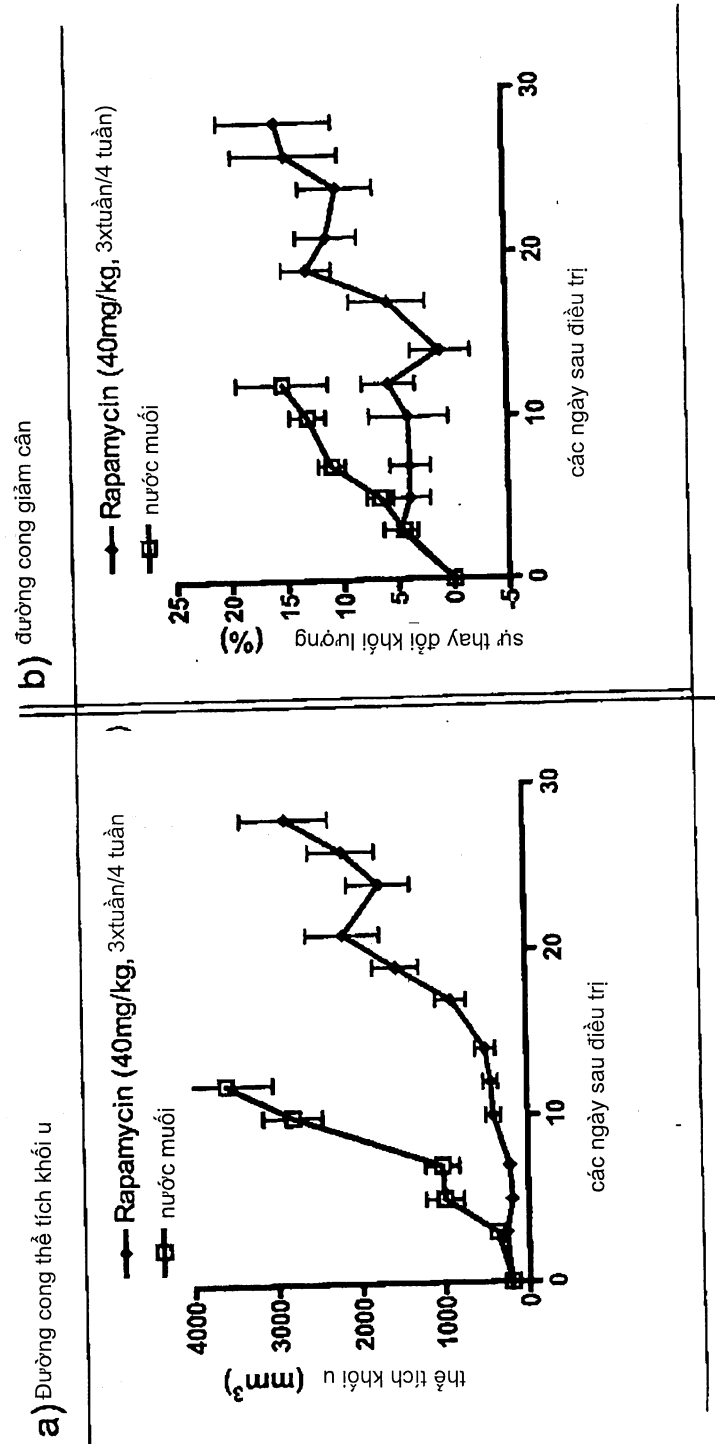
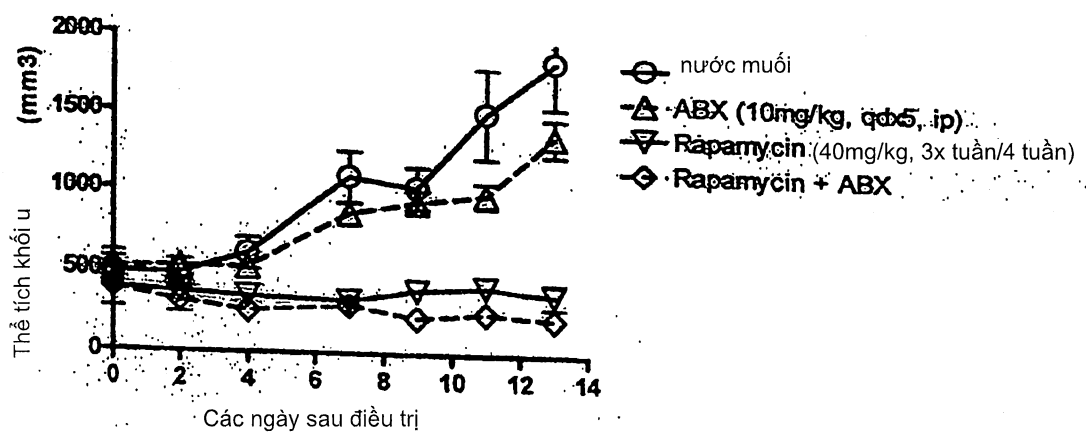


Fig 4



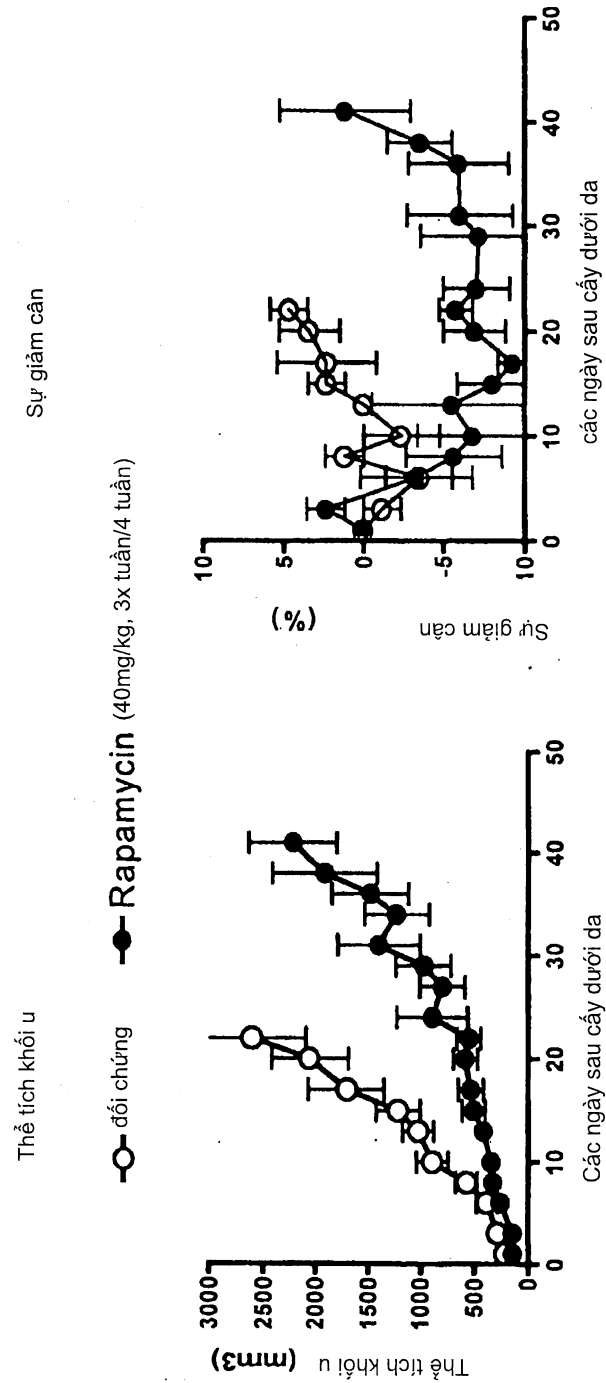


Fig 5B

Fig 5A

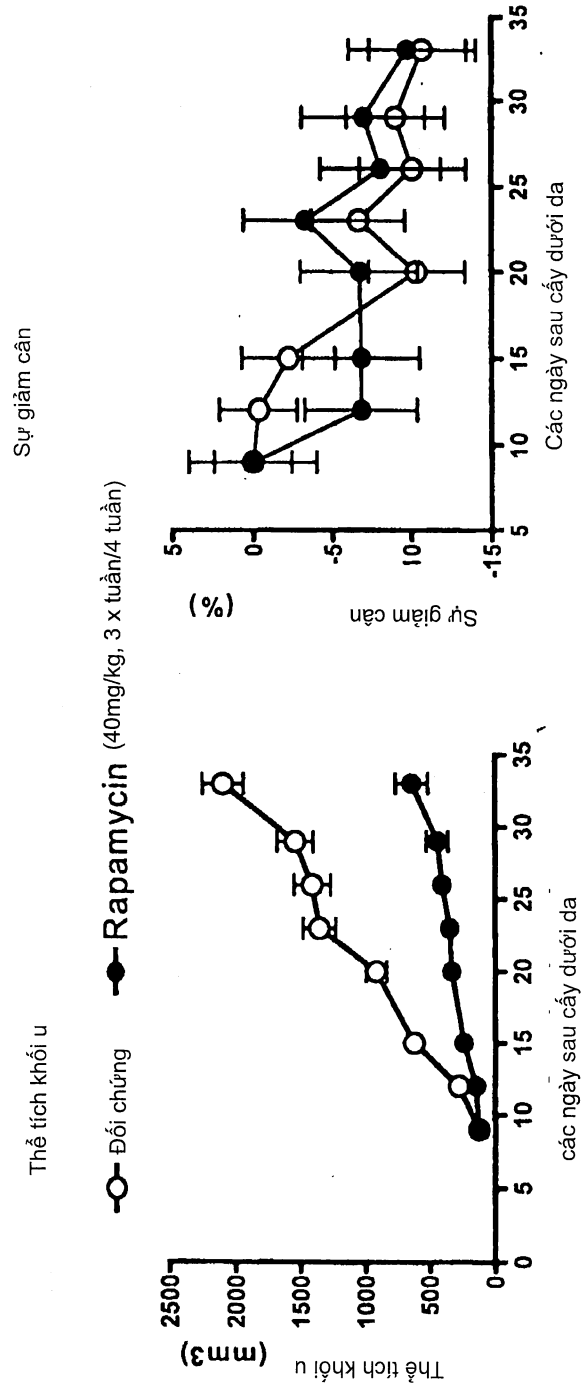


Fig 6B

Fig 6A

Fig 7

Hoạt tính chống khối u của Nab-Rapamycin trong Mẫu ghép ngoại lai đa u tủy MM1S

