



(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) 
1-0022899

(51)⁷ A61K 31/519, A61P 35/00, 13/08

(13) B

(21) 1-2014-01557

(22) 30.11.2012

(86) PCT/GB2012/052969 30.11.2012

(87) WO2013/079964 06.06.2013

(30) 61/564,975 30.11.2011 US

(45) 27.01.2020 382

(43) 27.10.2014 319

(73) ASTRAZENECA AB (SE)
SE-151 85 Sodertalje, Sweden

(72) DAVIES, Barry, Robert (GB)

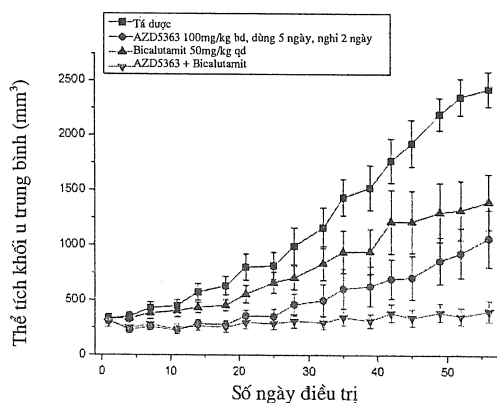
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) CHẾ PHẨM KẾT HỢP ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ VÀ KIT BAO GỒM CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa AZD5363, hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất điều biến truyền tín hiệu thụ thể androgen được chọn từ MDV- 3100 (còn được gọi là enzalutamit), AZD3514, abirateron (hoặc tiền dược chất este của nó: ví dụ, abirateron axetat), và bicalutamit; hoặc muối được dụng của chúng. Mỗi chế phẩm kết hợp này có thể có tác dụng điều trị bệnh ung thư. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này. Sáng chế cũng đề cập đến kit chứa chế phẩm kết hợp này.

Hiệu lực kháng khối u tăng cường ở mô hình dị ghép LNCaP

khi sử dụng chế phẩm kết hợp chứa AZD5363 và bicalutamit



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa (S)-4-amino-N-(1-(4-clophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-carboxamit (“AZD5363”), hoặc muối được dụng của chúng, và ít nhất một chất điều biến truyền tín hiệu thụ thể androgen được chọn từ 4-{3-[4-xyano-3-(triflometyl)-phenyl]-5,5-dimetyl-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl}-2-flo-N-metylbenzamid (“MDV-3100”, còn được gọi là enzalutamit), 1-{4-[2-(4-{1-[3-(triflometyl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridin-6-yl]piperidin-4-yl}phenoxy)etyl]piperazin-1-yl}etanon (“AZD3514”), (3β)-17-(pyridin-3-yl)androst-5,16-dien-3-ol (“abirateron”, hoặc tiền dược chất este của nó: ví dụ “abirateron axetat”) và N-[4-xyano-3-(triflometyl)-phenyl]-3-[(4-flophenyl)-sulfonyl]-2-hydroxy-2-metylpropanamid (“bicalutamit”); hoặc muối được dụng của chúng. Mỗi chế phẩm kết hợp này đều có thể có tác dụng điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp này, và mô tả phương pháp điều trị bao gồm bước cho động vật máu nóng, như người dùng đồng thời, liên tiếp hoặc riêng rẽ AZD5363, hoặc muối được dụng của nó, với ít nhất một chất điều biến truyền tín hiệu thụ thể androgen như đã nêu trên. Sáng chế cũng đề cập đến kit bao gồm chế phẩm kết hợp này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh ung thư ảnh hưởng tới khoảng 10 triệu người trên toàn thế giới. Con số này bao gồm cả số mới mắc, số mới đã mắc và số mới tử vong. Đã có báo cáo cho rằng hơn 4,4 triệu ca mắc ung thư xuất phát từ châu Á, trong đó có 2,5 triệu ca xuất phát từ Đông Á, nơi có tỷ lệ mắc mới cao nhất trên toàn thế giới. Trong khi đó, châu Âu có 2,8 triệu ca, Bắc Mỹ có 1,4 triệu ca, và châu Phi có 627.000 ca.

Ví dụ, ở Anh và Mỹ, bệnh ung thư chiếm hơn một phần ba số dân ở một số thời điểm trong cuộc đời. Ước tính rằng số mới tử vong do ung thư ở Mỹ là khoảng 600.000 ca một năm, cứ khoảng 4 người thì có 1 người tử vong, đứng thứ hai chỉ sau tỷ lệ chết do

bệnh tim, và đứng thứ hai sau tai nạn làm trẻ em tử vong ở độ tuổi từ 1 đến 14. Hàng năm, ước tính có khoảng 1.380.000 ca mới mắc bệnh ung thư ở Mỹ, không tính tới khoảng 900.000 ca ung thư da không phải do hắc tố (tế bào vảy và tế bào nền).

Năm 1997, đã ghi nhận rằng bệnh ung thư cũng là nguyên nhân chính gây ra tình trạng bệnh tật ở Anh với gần 260.000 ca mắc mới (loại trừ bệnh ung thư da không phải u melanin). Bệnh ung thư là bệnh ảnh hưởng chủ yếu tới người cao tuổi, với 65% ca mắc ở độ tuổi trên 65 tuổi. Do tuổi thọ trung bình ở Anh hầu như đã tăng gấp đôi từ giữa thế kỷ mười chín, nên số người có nguy cơ mắc bệnh ung thư cũng đã tăng lên. Số mới tử vong từ các nguyên nhân khác, như bệnh tim, đã giảm xuống vào các năm gần đây nhưng số mới tử vong do bệnh ung thư vẫn giữ tương đối ổn định. Kết quả là cứ 3 người thì có 1 người được chẩn đoán là bị ung thư và cứ 4 người thì có 1 người bị chết do ung thư. Ở những người dưới 75 tuổi, số người chết do ung thư cao hơn số người chết do các bệnh ở hệ tuần hoàn, bao gồm bệnh tim do thiếu máu cục bộ và bệnh đột quỵ. Năm 2000, đã có 151.200 người chết do ung thư. Trong số đó, trên một phần năm số người (22%) là bị ung thư phổi, và một phần tư số người (26%) bị ung thư ruột lớn, ngực và tuyến tiền liệt.

Trên toàn thế giới, tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ tử vong của một số loại ung thư (dạ dày, ngực, tuyến tiền liệt, da, v.v.) có sự khác biệt lớn về địa lý, được cho là có ảnh hưởng bởi chủng tộc, văn hóa, và đặc biệt là môi trường. Có khoảng hơn 200 loại bệnh ung thư khác nhau nhưng có 4 loại chính là ung thư phổi, ngực, tuyến tiền liệt và trực tràng, chiếm hơn một nửa số ca đã được chẩn đoán ở Anh và Mỹ.

Các lựa chọn hiện nay để điều trị bệnh ung thư bao gồm cắt bỏ bằng phẫu thuật, điều trị bằng tia xạ từ bên ngoài và/hoặc hóa trị liệu toàn thân. Các phương pháp này thành công một phần ở một số bệnh ung thư, nhưng lại không thành công ở các dạng ung thư khác. Từ đó, rất cần có các cách trị liệu mới và/hoặc cải thiện hơn.

AZD5363 được bộc lộ trong nhiều ví dụ trong công bố đơn quốc tế WO2009/047563. Trong đơn này, có nêu rằng các hợp chất được đề cập “có thể được áp dụng trong phương pháp trị liệu đơn lẻ hoặc có thể được dùng cùng với phương pháp phẫu thuật thông thường, xạ trị hoặc hóa trị liệu”. Tiếp đó, WO2009/047563 liệt kê nhiều chất kháng khối u tiềm năng, nhưng không hề đề cập đến MDV-3100, AZD3514 hoặc abirateron, và cũng không đề cập đến chế phẩm kết hợp cụ thể chứa AZD5363 và bicalutamid.

Điều đáng ngạc nhiên là, một số chế phẩm kết hợp theo sáng chế có thể có tác dụng có lợi đặc biệt trong điều trị bệnh ung thư, cụ thể là có tác dụng hiệp đồng khi dùng chế phẩm kết hợp, so với khi sử dụng từng hợp chất riêng rẽ trong chế phẩm này.

Theo sáng chế, phương pháp điều trị kết hợp có thể được coi là có tác dụng hiệp đồng nếu tác dụng này là vượt trội, như được xác định bởi, ví dụ, phạm vi đáp ứng, mức độ đáp ứng, thời gian tới khi tiến triển bệnh hoặc thời gian sống, so với tác dụng đạt được khi dùng một hoặc các thành phần khác trong phương pháp điều trị kết hợp với liều bằng liều dùng thông thường của nó. Ví dụ, tác dụng của việc điều trị kết hợp là hiệp đồng nếu việc sử dụng chế phẩm kết hợp cho hiệu quả vượt trội hơn so với hiệu quả có thể đạt được khi dùng riêng rẽ AZD5363 hoặc một thành phần cụ thể của chế phẩm kết hợp này. Ngoài ra, hiệu quả của việc điều trị kết hợp cũng là hiệp đồng nếu tác dụng có lợi thu được trong nhóm bệnh nhân không đáp ứng (hoặc ít đáp ứng) với AZD5363 hoặc một trong số các thành phần cụ thể của chế phẩm kết hợp, khi chúng được dùng riêng rẽ. Ngoài ra, hiệu quả của việc điều trị kết hợp có thể được coi là có tác dụng hiệp đồng nếu một trong các hợp phần được dùng với liều dùng thông thường của nó và (các) hợp phần khác được dùng với liều nhỏ hơn và tác dụng điều trị, như được xác định bởi, ví dụ, phạm vi đáp ứng, mức độ đáp ứng, thời gian tới khi tiến triển bệnh hoặc thời gian sống, là vẫn tương đương với tác dụng điều trị có thể đạt được với liều dùng thông thường của các hợp phần này. Cụ thể, nhận thấy rằng có thể thu được tác dụng hiệp đồng nếu liều thông thường của AZD5363 hoặc thành phần cụ thể của chế phẩm kết hợp có thể được giảm xuống mà không làm ảnh hưởng tới một hoặc nhiều yếu tố như: phạm vi đáp ứng, mức độ đáp ứng, thời gian tới khi tiến triển bệnh và dữ liệu về khả năng sống, cụ thể không làm ảnh hưởng tới thời gian đáp ứng, nhưng các tác dụng phụ gây khó chịu ít xuất hiện và/hoặc giảm xuống hơn so với khi sử dụng mỗi hợp phần với liều dùng thông thường.

Hơn nữa, việc điều trị kết hợp có thể được coi là có tác dụng hiệp đồng nếu một hoặc cả hai hợp phần có thể được dùng với tần suất ít hơn so với liệu trình dùng riêng rẽ mỗi hợp phần với liều thông thường, mà không làm giảm tác dụng có lợi thu được khi sử dụng riêng rẽ các hợp chất với lượng thông thường. Cụ thể, nhận thấy rằng tác dụng hiệp đồng có thể thu được nếu tần suất dùng AZD5363 và/hoặc thành phần cụ thể của chế phẩm kết hợp có thể được giảm so với tần suất thông thường/cần thiết theo cách khác khi dùng riêng rẽ một trong các thành phần của chế phẩm kết hợp, mà không làm ảnh hưởng tới một hoặc nhiều yếu tố như: phạm vi đáp ứng, mức độ đáp ứng, thời gian tới khi tiến

triển bệnh và dữ liệu sống sót, cụ thể là không làm ảnh hưởng tới thời gian đáp ứng, nhưng các tác dụng phụ gây khó chịu ít xuất hiện và/hoặc giảm xuống hơn so với khi sử dụng mỗi hợp phần với liều dùng thông thường.

Godbole et al. “New Insights into the Androgen-targeted Therapies and Epigenetic Therapies in Prostate Cancer,” Prostate Cancer vol. 2011, pages 1-13, bộc lộ tổng quan về cấu trúc của thụ thể androgen của người và miền cấu trúc quan trọng của nó mà có thể được sử dụng làm đích để phát triển các chất kháng androgen mới, và đưa ra tóm tắt các phát hiện gần đây về các chất kháng androgen và yếu tố biểu sinh điều biến hoạt động của thụ thể androgen.

WO 2010/092371 bộc lộ các dẫn xuất hai vòng và cụ thể hơn, là các dẫn xuất hai vòng có tác dụng như các phối tử của thụ thể androgen (androgen receptor - AR), như dẫn xuất triazolo[4,3-b]pyridazin, và sử dụng chúng trong việc điều trị ung thư tuyến tiền liệt.

Các tác giả sáng chế này đã bất ngờ phát hiện ra rằng việc sử dụng kết hợp AZD5363 với một số chất điều biến truyền tín hiệu thụ thể androgen cụ thể sẽ tạo ra tác dụng hiệp đồng, và từ đó tìm ra phương pháp cải thiện để điều trị bệnh ung thư.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế, theo khía cạnh thứ nhất, nhằm đề xuất chế phẩm kết hợp chứa:

AZD5363, hoặc muối được dụng của nó;

với chất điều biến truyền tín hiệu thụ thể androgen được chọn từ:

MDV-3100;

AZD3514;

abirateron, hoặc tiền dược chất este của nó; và

bicalutamit;

hoặc muối được dụng của chúng.

Muối được dùng là, ví dụ, muối cộng axit với axit vô cơ hoặc axit hữu cơ, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit trifloaxetic, axit xitric hoặc axit maleic.

Sáng chế cũng đề cập đến kit chứa chế phẩm kết hợp nêu trên.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1: Là đồ thị thể hiện khả năng ức chế sự phát triển của tế bào và tỷ lệ gây chết tế bào tăng lên ở các tế bào LNCaP bằng cách sử dụng kết hợp AZD5363 với MDV3100.

Fig.2: Là đồ thị thể hiện khả năng ức chế sự phát triển của tế bào và tỷ lệ gây chết tế bào tăng lên ở các tế bào VCAP bằng cách sử dụng kết hợp AZD5363 với MDV3100.

Fig.3: Là đồ thị thể hiện hiệu quả kháng khối u tăng cường ở mô hình dị ghép LNCaP bằng cách sử dụng kết hợp AZD5363 với bicalutamid.

Trong đó :

Fig.1 thể hiện % phát triển trung bình của các tế bào LNCaP ở mỗi nồng độ AZD5363, khi được điều trị đơn lẻ hoặc kết hợp với 5 nồng độ MDV-3100 khác nhau, nằm trong khoảng từ 0,1 μ M đến 10 μ M (n=3). Các giá trị dương (0 đến 100%) chứng tỏ là có tác dụng chống tăng sinh và các giá trị âm (0 đến -100%) tức là có tác dụng giết chết tế bào. Các kết quả này chứng tỏ rằng AZD5363 có thể ức chế khả năng phát triển của các tế bào LNCaP và cảm ứng gây chết tế bào khi được điều trị đơn lẻ và tác dụng này là tác dụng hiệp đồng tăng cường bằng cách điều trị cùng với MDV-3100.

Fig.2 thể hiện % phát triển trung bình của các tế bào VCAP ở mỗi nồng độ AZD5363, khi được điều trị đơn lẻ hoặc kết hợp với 5 nồng độ MDV-3100, nằm trong khoảng từ 0,1 μ M đến 10 μ M (n=3). Các giá trị dương (0 từ 100%) chứng tỏ là có tác dụng chống tăng sinh và các giá trị âm (0 đến -100%) tức là có tác dụng giết chết tế bào. Các kết quả này chứng tỏ rằng AZD5363 có thể ức chế khả năng phát triển của các tế bào VCAP khi được điều trị đơn lẻ và tác dụng này là tác dụng hiệp đồng tăng cường bằng cách điều trị cùng với MDV-3100.

Fig.3 thể hiện thể tích khối u trung bình của chuột nhắt, khi được điều trị đơn lẻ và trị liệu kết hợp bao gồm AZD5363 và bicalutamid. Cho dù không được thể hiện trên hình vẽ, nhưng dữ liệu về “AZD5363 + bicalutamid” được thể hiện trong hình vẽ này bao hàm cả liều lượng tương đương và liệu trình dùng như được thể hiện trên hình vẽ này khi dùng đơn lẻ AZD5363 và dùng đơn lẻ bicalutamid, tức là 100mg/kg bd trong 5 ngày, 2 ngày nghỉ không dùng AZD5363 kết hợp với bicalutamid 50mg/kg bd.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo khía cạnh bất kỳ, phương án bất kỳ hoặc phần yêu cầu bảo hộ, tiền dược chất este của abirateron có thể là hợp chất trong đó nhóm C_{1-6} alkanoyl được gắn với nhóm hydroxyl của abirateron. Theo khía cạnh, phương án bất kỳ hoặc phần yêu cầu bảo hộ, tiền dược chất este của abirateron có thể là hợp chất trong đó nhóm C_{1-3} alkanoyl được gắn với nhóm hydroxyl của abirateron. Theo khía cạnh, phương án bất kỳ hoặc phần yêu cầu bảo hộ, tiền dược chất este của abirateron có thể là hợp chất trong đó nhóm C_2 alkaloyl được gắn với nhóm hydroxyl của abirateron (tức là abirateron axetat).

Trong bản mô tả, khi sử dụng thuật ngữ “chế phẩm kết hợp” thì cần hiểu rằng thuật ngữ này có thể dùng để chỉ việc dùng đồng thời, riêng rẽ hoặc liên tiếp các thành phần của chế phẩm kết hợp.

Theo một phương án, “chế phẩm kết hợp” dùng để chỉ việc dùng đồng thời các thành phần của chế phẩm kết hợp.

Theo một phương án, “chế phẩm kết hợp” dùng để chỉ việc dùng riêng rẽ các thành phần của chế phẩm kết hợp.

Theo một phương án, “chế phẩm kết hợp” dùng để chỉ việc dùng liên tiếp các thành phần của chế phẩm kết hợp.

Các phương án nêu trên có thể được kết hợp với một hoặc kết hợp các khía cạnh, yêu cầu bảo hộ hoặc phương án bất kỳ như được xác định trong bản mô tả, nếu không có chỉ định nào khác, để tạo ra các khía cạnh, phương án và yêu cầu bảo hộ khác.

Nếu dùng liên tiếp hoặc riêng rẽ, thì không nên trì hoãn việc dùng thành phần thứ hai do sẽ làm giảm hiệu quả hơn so với khi sử dụng chế phẩm kết hợp. Do đó, theo một

phương án, việc điều trị liên tiếp hoặc riêng rẽ như vậy có thể bao gồm việc dùng mỗi thành phần của chế phẩm kết hợp trong khoảng thời gian 11 ngày.

Theo phương án khác, khoảng thời gian này nằm trong vòng 10 ngày.

Theo phương án khác, khoảng thời gian này nằm trong vòng 9 ngày.

Theo phương án khác, khoảng thời gian này nằm trong vòng 8 ngày.

Theo phương án khác, khoảng thời gian này nằm trong vòng 7 ngày.

Theo phương án khác, khoảng thời gian này nằm trong vòng 6 ngày.

Theo phương án khác, khoảng thời gian này nằm trong vòng 5 ngày.

Theo phương án khác, khoảng thời gian này nằm trong vòng 4 ngày.

Theo phương án khác, khoảng thời gian này nằm trong vòng 3 ngày.

Theo phương án khác, khoảng thời gian này nằm trong vòng 2 ngày.

Theo phương án khác, khoảng thời gian này nằm trong vòng 24 giờ.

Theo phương án khác, khoảng thời gian này nằm trong vòng 12 giờ.

Theo phương án khác, khoảng thời gian này nằm trong vòng 8 giờ.

Theo phương án khác, khoảng thời gian này nằm trong vòng 6 giờ.

Trong chu kỳ dùng liều, có thể có lợi nếu dùng một thành phần cụ thể (A) của chế phẩm kết hợp trước khi dùng thành phần khác (B) – tức là dùng liên tiếp. Do đó, khi dùng liên tiếp với nhiều chu kỳ dùng liều liên tục, theo cách tự nhiên có thể dùng liều của thành phần A tiếp đến thành phần B trong khoảng thời gian tương đối ngắn, trước khi dùng lại thành phần A sau đó đến thành phần B thì cần có khoảng thời gian tương đối dài hơn mà không dùng thành phần nào.

Do đó, theo một phương án việc dùng liên tiếp bao gồm việc dùng liên tiếp AZD5363 trước khi dùng thành phần khác của chế phẩm kết hợp trong chu kỳ dùng liều.

Trong bản mô tả này, khi đề cập đến “thành phần khác của chế phẩm kết hợp”, nếu không có chỉ định nào khác, thì thuật ngữ này dùng để chỉ MDV-3100; AZD3514; abirateron, hoặc tiền dược chất este của nó; hoặc bicalutamit; để tạo ra các phương án khác theo sáng chế.

Theo phương án khác, việc dùng liên tiếp bao gồm việc dùng liên tiếp ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây) trước khi dùng AZD5363 trong chu kỳ dùng liều.

Chu kỳ dùng liều có thể được tách riêng bằng số ngày trong đó không có hoạt chất nào của chế phẩm kết hợp được dùng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa:

AZD5363, hoặc muối dược dụng của nó;

với chất điều biến truyền tín hiệu thụ thể androgen được chọn từ:

MDV-3100;

AZD3514;

abirateron, hoặc abirateron axetat; và

bicalutamit;

hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa:

AZD5363, hoặc muối dược dụng của nó;

với chất điều biến truyền tín hiệu thụ thể androgen được chọn từ:

MDV-3100;

AZD3514;

abirateron axetat; và

bicalutamit;

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa:

AZD5363, hoặc muối được dụng của nó;

với chất điều biến truyền tín hiệu thụ thể androgen được chọn từ:

MDV-3100;

AZD3514;

abirateron; và

bicalutamit;

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa AZD5363, hoặc muối được dụng của nó; với MDV-3100.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa AZD5363 với MDV-3100.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa AZD5363, hoặc muối được dụng của nó, với AZD3514, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa AZD5363 với AZD3514.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa AZD5363, hoặc muối được dụng của nó; với abirateron hoặc tiền dược chất este của nó; hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa AZD5363, hoặc muối được dụng của nó; với abirateron hoặc abirateron axetat.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa AZD5363, hoặc muối được dụng của nó; với abirateron.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa AZD5363, hoặc muối được dụng của nó; với abirateron axetat.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa AZD5363; với abirateron hoặc abirateron axetat.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa AZD5363, hoặc muối được dụng của nó; với bicalutamit.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa AZD5363; với bicalutamit.

Trong bản mô tả này, các khía cạnh hoặc phương án bất kỳ đã nêu có thể được kết hợp với nhau trong chế phẩm kết hợp bất kỳ (nếu không có chỉ định nào khác) để tạo ra các phương án bổ sung theo sáng chế.

Khi đề cập đến bệnh ung thư, thì bệnh này có thể dùng để chỉ ung thư thực quản, u tủy, ung thư tế bào gan, ung thư tụy, ung thư cổ tử cung, khối u mô liên kết, u nguyên bào thần kinh, u mạch tế bào ngoại mạch, ung thư buồng trứng, ung thư vú, ung thư trực tràng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư bàng quang, u melanin, ung thư phổi - ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (non small cell lung cancer - NSCLC), và ung thư phổi tế bào nhỏ (small cell lung cancer - SCLC), ung thư dạ dày, ung thư đầu và cổ, ung thư não, ung thư thận, u bạch huyết và bệnh bạch cầu.

Theo một phương án, bệnh ung thư có thể là ung thư tuyến tiền liệt.

Theo một phương án bệnh ung thư là bệnh ung thư tuyến tiền liệt nhạy với hormon.

Theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt bỏ tinh hoàn.

Theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt bỏ tinh hoàn không di căn.

Theo phương án khác, bệnh ung thư ở tình trạng di căn.

Do đó, theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt bỏ tinh hoàn đã di căn.

Theo phương án khác của sáng chế, bệnh ung thư ở tình trạng không di căn.

Do đó, theo một phương án, bệnh ung thư là ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt bỏ tinh hoàn không di căn bệnh.

AZD5363 có thể được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong WO2009/047563. MDV-3100 có thể được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong WO2006/124118. AZD3514 và muối được dụng của nó có thể được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong WO2010/092371. Abirateron có thể được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong WO1993/20097. Tiền dược chất este của abirateron như abirateron axetat có thể được điều chế từ abirateron bằng cách sử dụng các điều kiện este hóa và các chất phản ứng đã biết bởi chuyên gia trong lĩnh vực. Bicalutamit có thể được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong EP0100172.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa AZD5363, hoặc muối được dụng của nó và MDV-3100 để dùng làm thuốc.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa AZD5363, hoặc muối được dụng của nó; và AZD3514, hoặc muối được dụng của nó; để dùng làm thuốc.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa AZD5363, hoặc muối được dụng của nó; và abirateron, hoặc muối được dụng của nó; để dùng làm thuốc.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa AZD5363, hoặc muối được dụng của nó; và abirateron axetat, hoặc muối được dụng của nó; để dùng làm thuốc.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa AZD5363, hoặc muối được dụng của nó; và abirateron hoặc abirateron axetat; hoặc muối được dụng của nó; để dùng làm thuốc.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa AZD5363, hoặc muối được dụng của nó; và bicalutamit; để dùng làm thuốc.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa AZD5363, hoặc muối dược dụng của nó; và MDV-3100; kết hợp với chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa AZD5363, hoặc muối dược dụng của nó; và AZD3514, hoặc muối dược dụng của nó; kết hợp với chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa AZD5363, hoặc muối dược dụng của nó; và abirateron, hoặc muối dược dụng của nó; kết hợp với chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa AZD5363, hoặc muối dược dụng của nó; và abirateron axetat, hoặc muối dược dụng của nó; kết hợp với chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến gói dược phẩm bao gồm:

- (i) dược phẩm chứa AZD5363, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng; và
- (ii) dược phẩm chứa ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’, hoặc muối dược dụng của chúng, kết hợp với chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Như được mô tả cụ thể trong bản mô tả, khi đề cập đến “thành phần khác của chế phẩm kết hợp”, nếu không có chỉ định nào khác, thì cụm từ này dùng để chỉ một trong số MDV-3100; AZD3514; abirateron, hoặc tiền dược chất este của nó (ví dụ, abirateron axetat); hoặc bicalutamit, để tạo ra các phương án cụ thể khác của sáng chế.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư, ở động vật máu nóng, như người, bao gồm bước dùng cho động vật này lượng hữu hiệu của AZD5363, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu của ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây), hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một khía cạnh, khi việc điều trị bệnh ung thư được chỉ định, thì cần hiểu rằng việc điều trị này có nghĩa là ngăn ngừa quá trình di căn và điều trị quá trình di căn, tức là bệnh ung thư tiến triển.

Do đó, chế phẩm kết hợp theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân chưa bị di căn nhằm ngăn cản quá trình di căn xảy ra, hoặc làm kéo dài thời gian trước khi dẫn tới di căn, và để điều trị cho bệnh nhân đã bị di căn. Ngoài ra, việc điều trị bệnh ung thư có thể là điều trị khối u hoặc các khối u nguyên phát đã hình thành và khối u hoặc các khối u nguyên phát đang phát triển.

Do đó, theo một khía cạnh, việc điều trị bệnh ung thư dùng để chỉ việc ngăn ngừa sự di căn.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, việc điều trị bệnh ung thư dùng để chỉ việc điều trị sự di căn.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, việc điều trị bệnh ung thư dùng để chỉ việc điều trị khối u hoặc các khối u nguyên phát đã hình thành hoặc khối u hoặc các khối u nguyên phát đang phát triển.

Theo một phương án, việc điều trị bệnh ung thư dùng để chỉ việc điều trị bệnh ung thư và di căn nguyên phát.

Trong bản mô tả này, việc điều trị bệnh ung thư có thể dùng để chỉ sự ngăn ngừa từng loại bệnh ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến kit bao gồm AZD5363, hoặc muối được dụng của nó và ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây), hoặc muối được dụng của nó; tùy ý kèm theo hướng dẫn sử dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến kit bao gồm:

- a) AZD5363, hoặc muối được dụng, ở dạng liều đơn vị thứ nhất;
- b) ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây), hoặc muối được dụng của nó, ở dạng liều đơn vị thứ hai;
- c) vật chứa để chứa dạng liều đơn vị thứ nhất và dạng liều đơn vị thứ hai; và tùy ý
- d) hướng dẫn sử dụng.

Ví dụ về dạng liều đơn vị có thể là viên nén dùng qua đường miệng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa AZD5363, hoặc muối được dụng của nó; và ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây), hoặc muối được dụng của nó; kết hợp với chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, dùng để điều trị bệnh ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa AZD5363, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với chất pha loãng hoặc chất mang được dụng; kết hợp với dược phẩm chứa ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, dùng để điều trị bệnh ung thư.

Dược phẩm có thể ở dạng thích hợp để dùng qua đường miệng, ví dụ, như viên nén hoặc viên nang, dùng để tiêm ngoài đường tiêu hóa (bao gồm tĩnh mạch, dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch hoặc truyền) dưới dạng dung dịch, dịch huyền phù hoặc nhũ tương vô trùng, để dùng tại chỗ dưới dạng thuốc mỡ hoặc kem hoặc để dùng theo đường trực tràng dưới dạng viên đạn. Nói chung, các dược phẩm nêu trên có thể được bào chế theo cách thông thường bằng cách sử dụng các tá dược thông thường.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến kit bao gồm AZD5363, hoặc muối được dụng của nó; và ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây) hoặc muối được dụng của nó; tùy ý kèm theo hướng dẫn sử dụng; dùng để điều trị bệnh ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến kit bao gồm:

- a) AZD5363, hoặc muối được dụng của nó, ở dạng liều đơn vị thứ nhất;
 - b) ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây), hoặc muối được dụng của nó, ở dạng liều đơn vị thứ hai; và
 - c) vật chứa để chứa dạng liều đơn vị thứ nhất và dạng liều đơn vị thứ hai; và tùy ý
 - d) hướng dẫn sử dụng;
- dùng để điều trị bệnh ung thư.

Hơn nữa, sáng chế còn mô tả việc sử dụng AZD5363, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây) hoặc muối được dụng của nó, để bào chế thuốc điều trị bệnh ung thư.

Đối với thầy thuốc có thể là thuận tiện hoặc thích hợp trong y khoa để xác định liều lượng chính xác và liều trình dùng sản phẩm kết hợp, sao cho các hoạt chất của sản phẩm kết hợp có thể không nhất thiết phải dùng cùng với nhau trong một dạng liều ở liều cố định. Do đó, thầy thuốc hoặc dược sỹ có thể bào chế thuốc kết hợp bao gồm các sản phẩm kết hợp có hoạt tính sẵn có để dùng đồng thời, riêng rẽ hoặc liên tiếp trong y khoa, ví dụ, để điều trị bệnh ung thư ở động vật máu nóng, như người.

Tiếp theo, sáng chế mô tả việc sử dụng AZD5363, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây) hoặc muối được dụng của nó, trong bào chế thuốc kết hợp để dùng trong y khoa.

Tiếp theo, sáng chế mô tả việc sử dụng AZD5363, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây) hoặc muối được dụng của nó, trong bào chế thuốc kết hợp để dùng đồng thời, riêng rẽ hoặc liên tiếp chế phẩm kết hợp trong y khoa.

Tiếp theo, sáng chế mô tả việc sử dụng AZD5363, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây) hoặc muối được dụng của nó, trong bào chế thuốc kết hợp điều trị bệnh ung thư để dùng đồng thời, riêng rẽ hoặc liên tiếp.

Tiếp theo, sáng chế mô tả việc sử dụng AZD5363, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây) hoặc muối được dụng của nó, trong bào chế thuốc kết hợp để dùng đồng thời, riêng rẽ hoặc liên tiếp để điều trị bệnh ung thư ở động vật máu nóng như người.

Tiếp theo, sáng chế mô tả việc sử dụng AZD5363, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây) hoặc muối được dụng của nó, trong bào chế thuốc kết hợp để dùng riêng rẽ chế phẩm kết hợp để điều trị bệnh ung thư ở động vật máu nóng như người.

Tiếp theo, sáng chế mô tả việc sử dụng AZD5363, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây) hoặc muối được dụng của nó, trong bào chế thuốc kết hợp để dùng liên tiếp chế phẩm kết hợp để điều trị bệnh ung thư ở động vật máu nóng như người.

Tiếp theo, sáng chế mô tả việc sử dụng AZD5363, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây) hoặc muối được dụng của nó, để bào chế thuốc kết hợp điều trị bệnh ung thư.

Từ đó, sáng chế mô tả việc sử dụng AZD5363, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây) hoặc muối được dụng của nó, trong bào chế thuốc điều trị bệnh ung thư, ở động vật máu nóng, như người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa AZD5363, hoặc muối được dụng của nó, và ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây) hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị bệnh ung thư.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến AZD5363, hoặc muối được dụng của nó, và ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây) hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị bệnh ung thư ở động vật máu nóng như người.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến AZD5363, hoặc muối được dụng của nó, và ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây) hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị bệnh ung thư ở động vật máu nóng như người trong đó AZD5363, hoặc muối được dụng của nó, và ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây) hoặc muối được dụng của nó được dùng đồng thời, riêng rẽ hoặc liên tiếp cho động vật máu nóng.

Hơn nữa, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị kết hợp bao gồm bước dùng (đồng thời, riêng rẽ hoặc liên tiếp) lượng hữu hiệu của AZD5363, hoặc muối được dụng của nó, tùy ý cùng với chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, và lượng hữu hiệu của ‘thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây) hoặc muối được dụng của nó, tùy ý cùng với chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, cho động vật máu nóng, như người, cần điều trị bệnh ung thư.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể thu được bằng các phương pháp thông thường sử dụng các tá dược được dùng thông thường, đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Do vậy, các dược phẩm được dự định để dùng qua đường miệng có thể chứa, ví dụ, một hoặc nhiều chất màu, chất làm ngọt, chất điều vị và/hoặc chất bảo quản.

Hợp chất như AZD5363 có thể thường được dùng cho động vật máu nóng với liều đơn vị nằm trong khoảng từ 5 đến 5000 mg/m² diện tích cơ thể động vật, tức là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 mg/kg, và liều này thường là liều có tác dụng điều trị. Dạng liều đơn vị như viên nén hoặc viên nang thường chứa, ví dụ, 1-250 mg hoạt chất. Tốt hơn nếu, liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 1 đến 50 mg/kg được sử dụng, ví dụ, liều 4-7 mg/kg dùng hai lần hàng ngày. Tuy nhiên, liều hàng ngày sẽ thay đổi tùy thuộc vào vật chủ cần điều trị, đường dùng thuốc cụ thể, và mức độ trầm trọng của bệnh cần điều trị. Do đó, người hành nghề đang điều trị cho bệnh nhân cụ thể bất kỳ có thể xác định được liều tối ưu. Ví dụ, dược phẩm theo sáng chế thích hợp để dùng qua đường miệng có thể bao gồm 1-200 mg/mL AZD5363 trong 0,5% hydroxypropylmethylxenuloza (HPMC). Dạng liều dược phẩm khác thích hợp để dùng qua đường miệng bao hàm việc sử dụng AZD5363 riêng rẽ dưới dạng bột tinh thể, trong viên nang chuẩn.

Theo một phương án, AZD5363 được dùng cho bệnh nhân với liều 150-300mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng.

Theo một phương án, AZD5363 được dùng cho bệnh nhân với liều 200-350mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng.

Theo phương án khác, AZD5363 được dùng cho bệnh nhân với liều 240-320mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng.

Theo phương án khác, AZD5363 được dùng cho bệnh nhân với liều 320-400mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng.

Theo một phương án, AZD5363 được dùng cho bệnh nhân với liều 300-500mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng.

Theo một phương án, AZD5363 được dùng cho bệnh nhân với liều 320-480mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng.

Theo một phương án, AZD5363 được dùng cho bệnh nhân với liều 300-650mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng.

Theo một phương án, AZD5363 được dùng cho bệnh nhân với liều 350-600mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng.

Theo một phương án, AZD5363 được dùng cho bệnh nhân với liều 300-1100mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng.

Theo một phương án, AZD5363 được dùng cho bệnh nhân với liều 400-1000mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng.

Theo một phương án, AZD5363 được dùng cho bệnh nhân với liều 150-300mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng, và nó được dùng 1 ngày trong tuần. (tức là dùng liên tục).

Theo một phương án, AZD5363 được dùng cho bệnh nhân với liều 200-350mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng, và nó được dùng 1 ngày trong tuần. (tức là dùng liên tục)

Theo một phương án, AZD5363 được dùng cho bệnh nhân với liều 240-320mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng, và nó được dùng 1 ngày trong tuần. (tức là dùng liên tục).

Theo phương án khác, AZD5363 được dùng cho bệnh nhân với liều 320-400mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng, và nó được dùng bốn ngày liên tục và sau đó không dùng 3 ngày tiếp theo trong chu kỳ dùng liều bảy ngày.

Theo một phương án, AZD5363 được dùng cho bệnh nhân với liều 300-500mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng, và nó được dùng bốn ngày liên tục và sau đó không dùng 3 ngày tiếp theo trong chu kỳ dùng liều bảy ngày.

Theo một phương án, AZD5363 được dùng cho bệnh nhân với liều 320-480mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng, và nó được dùng bốn ngày liên tục và sau đó không dùng 3 ngày tiếp theo trong chu kỳ dùng liều bảy ngày.

Theo một phương án, AZD5363 được dùng cho bệnh nhân với liều 300-650mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng, và nó được dùng hai ngày liên tục và sau đó không dùng năm ngày tiếp theo trong chu kỳ dùng liều bảy ngày.

Theo một phương án, AZD5363 được dùng cho bệnh nhân với liều 350-600mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng, và nó được dùng hai ngày liên tục và sau đó không dùng năm ngày tiếp theo trong chu kỳ dùng liều bảy ngày.

Theo một phương án, AZD5363 được dùng cho bệnh nhân với liều 300-1100mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng, và nó được dùng hai ngày liên tục và sau đó không dùng năm ngày tiếp theo trong chu kỳ dùng liều bảy ngày.

Theo một phương án, AZD5363 được dùng cho bệnh nhân với liều 400-1000mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng, và nó được dùng hai ngày liên tục và sau đó không dùng năm ngày tiếp theo trong chu kỳ dùng liều bảy ngày.

‘Thành phần khác của chế phẩm kết hợp’ (như được xác định trên đây) thường được dùng (tức là dùng liều) cho động vật máu nóng ở liều đơn vị, với lượng đã biết bởi chuyên gia trong lĩnh vực dưới dạng liều có tác dụng điều trị. Đối với một dạng liều, các hoạt chất có thể được trộn với lượng tá dược thông thường và thích hợp có thể nằm trong khoảng từ 5 đến 98 phần trăm tổng khối lượng chế phẩm. Dạng liều đơn vị thường chứa khoảng từ 20 mg đến 500 mg mỗi hoạt chất. Tuy nhiên liều hàng ngày sẽ thay đổi tùy thuộc vào vật chủ cần điều trị, đường dùng thuốc cụ thể, và mức độ trầm trọng của bệnh cần điều trị. Do đó, liều tối ưu có thể được xác định bởi người hành nghề đang điều trị cho bệnh nhân cụ thể bất kỳ.

Liều lượng của mỗi thuốc và tỷ lệ của chúng cần được điều chỉnh sao cho thu được tác dụng điều trị tốt nhất có thể, như được xác định bởi hướng dẫn quốc gia và quốc tế (được xem xét và xác định lại theo định kỳ).

Theo một phương án, (khi “thành phần khác của chế phẩm kết hợp” là abirateron axetat), abirateron axetat được dùng qua đường miệng cho bệnh nhân với liều 750-1250mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng.

Theo một phương án, (khi “thành phần khác của chế phẩm kết hợp” là abirateron axetat) abirateron axetat được dùng qua đường miệng cho bệnh nhân với liều 450-1250mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng.

Theo một phương án, (khi “thành phần khác của chế phẩm kết hợp” là abirateron axetat) abirateron axetat được dùng qua đường miệng cho bệnh nhân với liều 450-1250mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng, và nó được dùng 1 ngày trong tuần (tức là dùng liên tục).

Theo một phương án, (khi “thành phần khác của chế phẩm kết hợp” là abirateron axetat) abirateron axetat được dùng qua đường miệng cho bệnh nhân với liều 750-1250mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng, và nó được dùng 1 ngày trong tuần (tức là dùng liên tục).

Theo phương án khác (khi “thành phần khác của chế phẩm kết hợp” là abirateron axetat), abirateron axetat được dùng qua đường miệng cho bệnh nhân với liều 800-1200 mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng.

Theo phương án khác (khi “thành phần khác của chế phẩm kết hợp” là abirateron axetat), abirateron axetat được dùng qua đường miệng cho bệnh nhân với liều 800-1200 mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng, và nó được dùng 1 ngày trong tuần (tức là dùng liên tục).

Theo phương án khác (khi “thành phần khác của chế phẩm kết hợp” là abirateron axetat), abirateron axetat được dùng qua đường miệng cho bệnh nhân với liều 900-1100 mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng.

Theo phương án khác (khi “thành phần khác của chế phẩm kết hợp” là abirateron axetat), abirateron axetat được dùng qua đường miệng cho bệnh nhân với liều 900-1100 mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng, và nó được dùng 1 ngày trong tuần (tức là dùng liên tục).

Theo các phương án khác (khi “thành phần khác của chế phẩm kết hợp” là abirateron axetat), bệnh nhân cũng được dùng lượng điều trị hữu hiệu của prednisone. Việc dùng prednisone này có thể được tiến hành hằng ngày trong tuần. Lượng điều trị

hữu hiệu của prednisone có thể nằm trong khoảng từ 5 đến 20 mg/ngày. (ví dụ, tổng liều bằng 10 mg/day).

Theo các phương án khác (khi “thành phần khác của chế phẩm kết hợp” là abirateron axetat), bệnh nhân không được điều trị đồng thời bằng prednisone.

Theo một phương án (khi “thành phần khác của chế phẩm kết hợp” là MDV-3100), MDV-3100 được dùng qua đường miệng cho bệnh nhân với liều 140-180 mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng.

Theo phương án khác (khi “thành phần khác của chế phẩm kết hợp” là MDV-3100), MDV-3100 được dùng qua đường miệng cho bệnh nhân với liều 150-170 mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng.

Theo một phương án (khi “thành phần khác của chế phẩm kết hợp” là MDV-3100), MDV-3100 được dùng qua đường miệng cho bệnh nhân với liều 140-180 mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng và, nó được dùng 1 ngày trong tuần. (tức là dùng liên tục).

Theo phương án khác (khi “thành phần khác của chế phẩm kết hợp” là MDV-3100), MDV-3100 được dùng qua đường miệng cho bệnh nhân với liều 150-170 mg/ngày vào các ngày mà hợp chất này được dùng, và nó được dùng 1 ngày trong tuần. (tức là dùng liên tục).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Chi tiết thử nghiệm

Chế phẩm kết hợp chứa AZD5363 và MDV-3100

Các dòng tế bào khối u tuyến tiền liệt LNCaP và VCAP (American Tissue Culture Collection - Trung tâm thu thập môi trường nuôi cấy mô của Mỹ) được nuôi cấy thông thường trong RMPI có bổ sung 10% FCS và 2mM L-glutamin. Để xác định tác dụng của AZD5363 và MDV-3100, khi được điều trị đơn lẻ hoặc kết hợp, đối với quá trình phát triển tế bào, thử nghiệm tăng sinh được tiến hành bằng cách sử dụng dải Sytox Green để xác định số lượng tế bào sống sót sau 5 ngày. Tóm lại, các tế bào LNCaP hoặc VCAP được nuôi cấy trong các đĩa 384 lỗ với mật độ lần lượt 1500 hoặc 2500 tế bào/lỗ,

và để qua đêm để chúng cho bám dính. Tiếp đó, các tế bào được chia liều với nồng độ tăng dần của AZD5363 (0,01 - 1 μ M), MDV-3100 (0,1-10 μ M) hoặc chế phẩm kết hợp chứa mỗi chất ở dạng nền 6 $\times$ 6. Sau 5 ngày tiếp xúc với hợp chất, thuốc nhuộm axit nucleic Sytox Green (Invitrogen) được pha loãng trong dung dịch đệm TBS-EDTA (TBS = dung dịch nước muối đệm Tris, EDTA = axit etylenđiamintetraaxetic) được bổ sung vào các tế bào ở nồng độ cuối 0,13mmol/L và số lượng các tế bào đã chết được phát hiện bằng cách sử dụng Acumen Explorer. Các tế bào tiếp đó được thẩm ẩm bằng cách bổ sung saponin (0,03% nồng độ cuối cùng, được pha loãng trong dung dịch đệm TBS-EDTA), được ủ qua đêm và tổng số tế bào được đếm. Số tế bào sống sót tiếp đó được xác định bằng cách lấy tổng số tế bào trừ đi số lượng tế bào đã chết/lỗ. Việc xác định liều đã định được thực hiện để chỉ ra số lượng tế bào ở giai đoạn bắt đầu thử nghiệm (Tz) và từ đó chỉ ra rằng liệu phác đồ điều trị có làm chết tế bào hay không. Dữ liệu được thể hiện bằng % phát triển nhờ sử dụng công thức NCI như sau:

$$[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100 \text{ đối với các nồng độ để } Ti \geq Tz$$

$$[(Ti-Tz)/Tz] \times 100 \text{ đối với các nồng độ để } Ti < Tz.$$

trong đó, 'Tz' là số lượng tế bào sống sót ở thời điểm 0, 'C' là khả năng phát triển đối chứng và 'Ti' là số lượng tế bào sống sót khi có mặt của mỗi phác đồ dùng thuốc. Công thức này đưa ra tỷ lệ phần trăm phát triển nằm trong khoảng từ -100% đến +100%. Các giá trị âm tức là khả năng giết tế bào và các giá trị dương tức là có tác dụng chống tăng sinh. Dữ liệu được thể hiện ở Fig. 1 và Fig. 2. Tác dụng hiệp đồng của dạng thuốc kết hợp được đánh giá bằng cách sử dụng phương pháp hợp nhất đã mô tả bởi C. Harbron (Stat. Med. 2010 Jul 20; 29(16): 1746-56).

Chỉ số kết hợp và giá trị p của 3 thử nghiệm

Chỉ số kết hợp <1 chứng tỏ có tác dụng hiệp đồng. 'Giá trị p' liên quan tới ý nghĩa thống kê.

Dòng tế bào	Thử nghiệm	CI	giá trị p
LNCaP	1	0,38	p<0,0001
	2	0,32	p<0,0001
	3	0,51	p=0,0001

VCAP	1	0,47	p=0,0003
	2	0,59	p=0,003
	3	0,75	p=0,22

Chế phẩm kết hợp chứa AZD5363 với bicalutamid

Việc điều trị bằng chế phẩm kết hợp chứa AZD5363 với bicalutamid có tác dụng ức chế sự phát triển của khối u tốt hơn so với khi điều trị đơn lẻ ở mô hình dị ghép của bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt bỏ tinh hoàn *in vivo*:

Các tế bào ung thư tuyến tiền liệt LNCaP (PTEN vô hiệu, thụ thể androgen dương tính) được cấy vào sườn của chuột nhắt đực cao lông. Sự phát triển của khối u và nồng độ của kháng nguyên đặc hiệu của tuyến tiền liệt tuyến (Prostate Specific Antigen - PSA) trong huyết thanh được kiểm tra. Khi nồng độ PSA trong huyết thanh vượt quá 50 ng/mL, chuột nhắt được đem thiến. Chuột nhắt được chia ngẫu nhiên vào các nhóm và bắt đầu điều trị khi nồng độ PSA đã thu hồi đạt ít nhất 50 ng/mL. Việc điều trị đơn lẻ bằng AZD5363 (100 mg/kg bd trong 5 ngày, 2 ngày nghỉ) ức chế 56% thể tích khối u, và điều trị đơn lẻ bằng bicalutamid (50 mg/kg qd), ức chế 42% thể tích khối u. Chế phẩm kết hợp có hiệu lực tốt hơn đáng kể, và ức chế 85% thể tích khối u. Dữ liệu này thể hiện rằng chế phẩm kết hợp chứa AZD5363 và chất đối kháng androgen bicalutamid được dung nạp tốt và có hiệu quả tốt hơn so với việc điều trị đơn lẻ tương đương của mỗi hợp chất. Các kết quả được thể hiện trong Fig.3.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm kết hợp chứa:

(S)-4-amino-N-(1-(4-clophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-carboxamit (AZD5363), hoặc muối được dụng của nó;

với chất điều biến truyền tín hiệu thụ thể androgen được chọn từ:

4-{3-[4-xyano-3-(triflometyl)-phenyl]-5,5-dimetyl-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl}-2-flo-N-metylbenzamit (MDV-3100); và

N-[4-xyano-3-(triflometyl)-phenyl]-3-[(4-flophenyl)-sulfonyl]-2-hydroxy-2-metylpropanamit (bicalutamit);

hoặc muối được dụng của chúng.

2. Chế phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa AZD5363, hoặc muối được dụng của nó; với chất điều biến truyền tín hiệu thụ thể androgen là MDV-3100.

3. Chế phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa AZD5363, hoặc muối được dụng của nó; với chất điều biến truyền tín hiệu thụ thể androgen là bicalutamit; hoặc muối được dụng của nó.

4. Kit bao gồm:

(a) AZD5363, hoặc muối được dụng, ở dạng liều đơn vị thứ nhất;

(b) MDV-3100 ở dạng liều đơn vị thứ hai;

(c) vật chứa để chứa dạng liều đơn vị thứ nhất và dạng liều đơn vị thứ hai này;

và tùy ý, hướng dẫn sử dụng.

5. Kit bao gồm:

(a) AZD5363, hoặc muối được dụng, ở dạng liều đơn vị thứ nhất;

(b) bicalutamit; hoặc muối được dụng của nó, ở dạng liều đơn vị thứ hai;

(c) vật chứa để chứa dạng liều đơn vị thứ nhất và dạng liều đơn vị thứ hai này;
và tùy ý, hướng dẫn sử dụng.

Fig.1: Khả năng ức chế sự phát triển của tế bào và gây chết tế bào tăng cường ở các tế bào LNCaP khi sử dụng chế phẩm kết hợp chứa AZD5363 và MDV3100

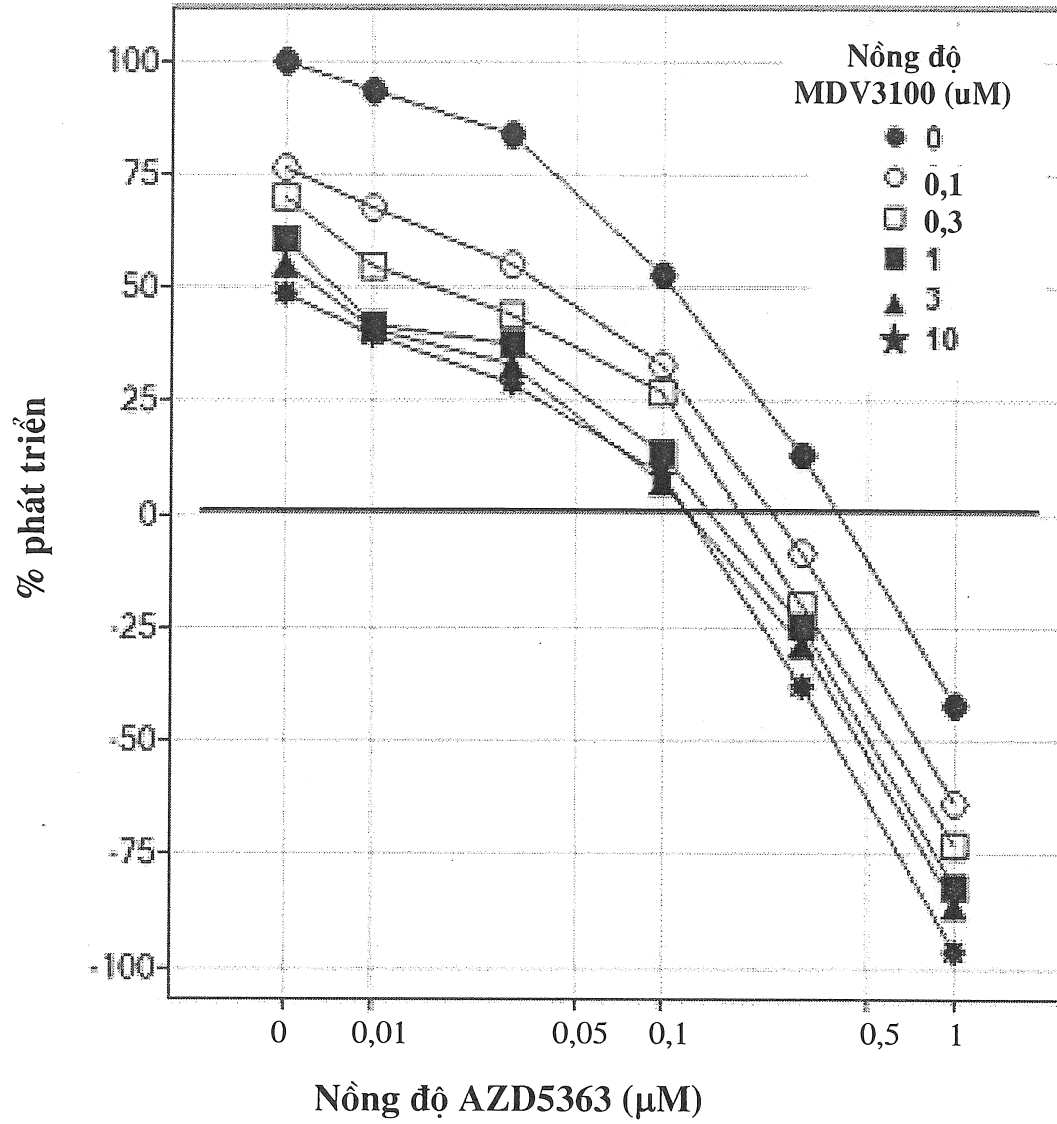


Fig.2: Khả năng ức chế sự phát triển của tế bào và gây chết tế bào tăng cường ở các tế bào VCAP khi sử dụng chế phẩm kết hợp chứa AZD5363 và MDV3100

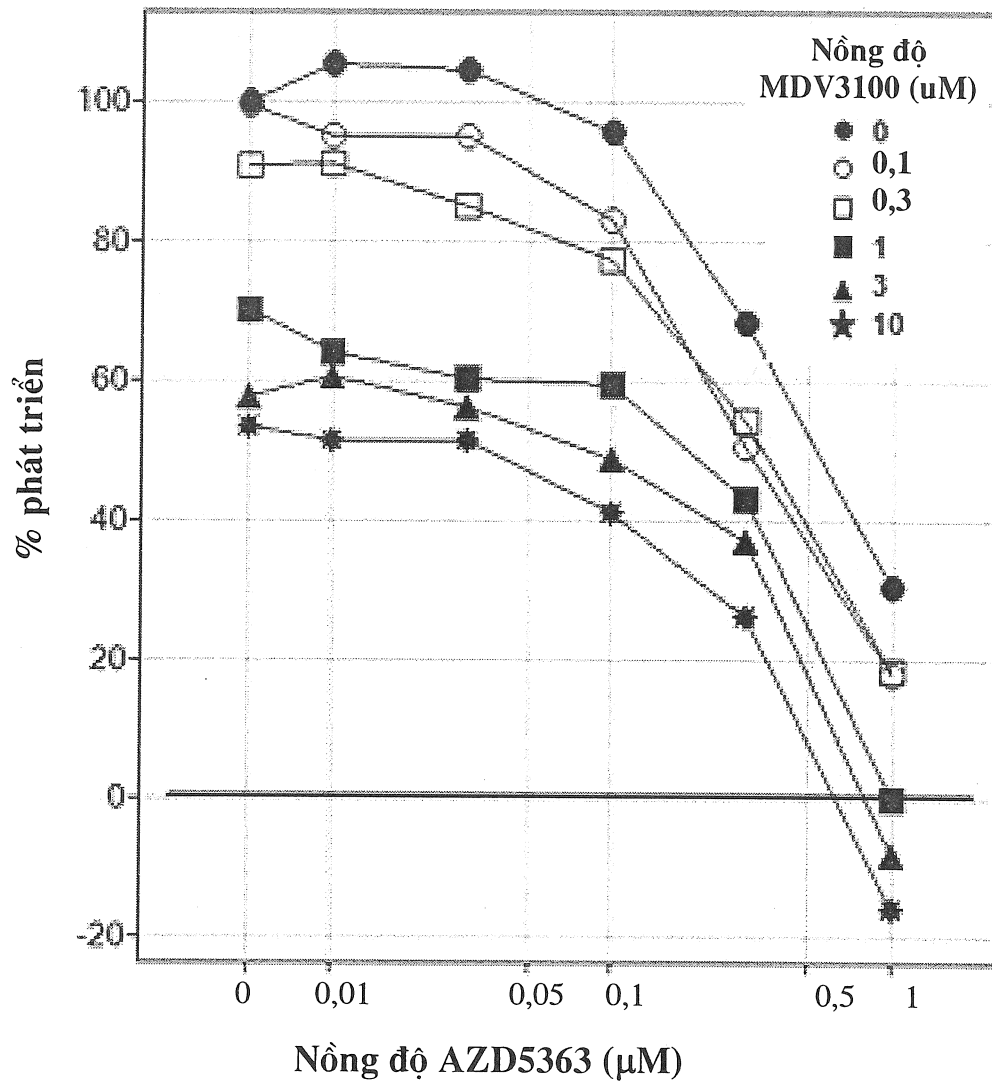


Fig.3: Hiệu lực kháng khối u tăng cường ở mô hình dị ghép LNCaP khi sử dụng chế phẩm kết hợp chứa AZD5363 và bicalutamid

