

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 657**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/22** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2007 E 07841411 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2059254**

54 Título: **Sensibilización de células tumorales a terapia de radiación a través de la administración de agonistas de endotelina**

30 Prioridad:

**31.08.2006 US 824197 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**23.07.2015**

73 Titular/es:

**SPECTRUM PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)  
157 Technology Drive  
Irvine, CA 92618, US y  
THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY  
OF ILLINOIS (50.0%)**

72 Inventor/es:

**GULATI, ANIL;  
REDDY, GURU y  
LENAZ, LUIGI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 541 657 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Sensibilización de células tumorales a terapia de radiación a través de la administración de agonistas de endotelina

### Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a la sensibilización de células tumorales a terapia de radiación a través de la administración de agonistas de receptores de tipo B de endotelina (ET<sub>B</sub>). Más específicamente, la presente invención se refiere a la sensibilización de células tumorales a terapia de radiación a través de la administración de IRL 1620 (N-suc-[Glu<sup>9</sup>, Ala<sup>11,15</sup>] ET-1 (8-21)).

### Antecedentes de la invención

10 La terapia de radiación (irradiación) una modalidad eficaz para el tratamiento de una diversidad de tipos de tumores. La mitad de los pacientes de cáncer recibirán terapia de radiación durante el transcurso del tratamiento del cáncer. Por lo tanto, los avances que aumenten la eficacia de la terapia de radiación proporcionarán un gran beneficio. La presente invención proporciona este avance.

### Sumario de la invención

15 La presente invención proporciona la sensibilización de células tumorales a terapia de radiación a través de la administración de un agonista de endotelina. Los agonistas de endotelina proporcionan esta ventaja aumentando selectivamente un suministro sanguíneo (y la oxigenación resultante) a tumores, sensibilizando así las células tumorales a la terapia de radiación. Los agonistas de endotelina pueden aumentar selectivamente el flujo sanguíneo a las células tumorales a través de la interacción de estos compuestos con la vasculatura especializada del tejido tumoral.

20 Específicamente, una realización según la presente invención incluye un artículo de fabricación que comprende una composición que comprende un agonista ET<sub>B</sub> e información de instrucciones dirigidas a la administración de dicha composición con una terapia de radiación, para su uso en la sensibilización de células tumorales a la radiación, caracterizado porque dicho agonista receptor ET<sub>B</sub> es IRL 1620.

25 La invención proporciona adicionalmente una composición para ser usada en el tratamiento de un tumor, que comprende un agonista ET<sub>B</sub>, en que dicha composición está dirigida a ser administrada conjuntamente con una terapia de radiación, caracterizada porque dicho agonista ET<sub>B</sub> es IRL 1620.

30 En ciertas realizaciones, el agonista de endotelina es administrado a un paciente que lo necesita, en que la administración comprende una administración sistémica y/o local y el paciente recibirá al menos dos terapias de radiación. En esta realización, la administración del agonista de endotelina se produce de una manera seleccionada entre el grupo que consiste ante todo en terapias de radiación del paciente; antes de un subconjunto de terapias de radiación del paciente; después de todas las terapias de radiación del paciente; después de un subconjunto de las terapias de radiación del paciente; antes y después de todas las terapias de radiación del paciente; antes de todas las terapias de radiación del paciente y después de un subconjunto de las terapias de radiación del paciente; antes de un subconjunto de las terapias de radiación del paciente y después de todas las terapias de radiación del paciente; y antes de un subconjunto de las terapias de radiación del paciente y después de un subconjunto de las terapias de radiación del paciente.

Los agonistas de endotelina pueden ser administrados por vía sistémica y/o local. Las vías de administración apropiadas pueden incluir, sin limitación, administración oral, administración intra-tumoral, administración intravenosa, administración intravesical, administración intraarterial, administración intranasal y sus combinaciones.

40 Los solicitantes han desarrollado una terapia de combinación de radiación en la que un primer compuesto sensibilizante de la radiación y un segundo compuesto sensibilizante de la radiación son conjuntamente administrados y en la que el primer compuesto sensibilizante de la radiación mejora la eficacia (aumentando la sensibilidad de una célula tumoral a los efectos citotóxicos de la radiación) del segundo sensibilizante de la radiación. Estas realizaciones incluyen el agonista de receptor ET<sub>B</sub> IRL 1620.

45 En otra realización de la presente invención, el primero y segundo sensibilizadores de la radiación son sinérgicos y/o aditivos en sus efectos, de forma que tanto el primero como el segundo sensibilizador de la radiación son más eficaces para sensibilizar un tumor a los efectos citotóxicos de la terapia de radiación que cualquiera del primer y segundo sensibilizador de la radiación usados solos.

50 Las realizaciones según la presente invención incluyen también una composición para ser usada en el tratamiento de cáncer, que comprende un agonista ET<sub>B</sub> en que dicha composición está dirigida a ser administrada conjuntamente con una terapia de radiación, caracterizada porque dicho agonista ET<sub>B</sub> es IRL 1620.

Los cánceres tratados de acuerdo con la presente invención pueden incluir tumor sólido o linfomas. En ciertas realizaciones, el cáncer tratado puede incluir uno o más de un tumor de ovarios, un tumor de colon, sarcoma de Kaposi, un tumor de mamas, un melanoma, un tumor de próstata, un meningioma, un tumor de hígado, un tumor

filoide de mamas y sus combinaciones.

### Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 muestra el efecto del agonista ETB IRL 1620 sobre la reducción del volumen tumoral inducido por una terapia de radiación.

#### 5 Descripción detallada

##### I. Definiciones

Información de instrucciones: Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión “información de instrucciones” significa material que acompaña a un producto farmacéutico que proporciona una descripción de cómo administrar el producto. Esta información de instrucciones es considerada generalmente como la “etiqueta” para un producto farmacéutico. La información de instrucciones puede venir en muchas formas que incluyen, sin limitación, una inserción en papel, un CD rom o direcciones a una página web que contiene información relativa al producto farmacéutico.

Profármaco: Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “profármaco” significa compuestos que se transforman rápidamente in vivo en un compuesto útil en la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis. Una exposición a fondo de los profármacos se proporciona por Higuchi et al, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol.14, de la A.C.S.D. Symposium Series y por Coche (ed.), *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. 1987.

Terapias de radiación: Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión “terapias de radiación” significa tratamientos de radiación administrados a un paciente que están separadas por un período de tiempo. El período de tiempo que separa las terapias de radiación puede ser determinado por un facultativo o veterinario encargado y puede incluir, sin limitación, minutos, horas, días, semanas, meses o años. Una terapia de radiación dada puede ser igual o diferente de la terapia de radiación que la precede o la sigue inmediatamente.

Sensibilizar y sensibilizante: Como se usan en la presente memoria descriptiva, los términos “sensibilizar” o “sensibilizante” significa hacer un tumor más susceptible a un tratamiento.

Tratar, tratamiento y contribuir al tratamiento: como se usan en la presente memoria descriptiva, los términos “tratar”, “tratamiento” y “contribuir al tratamiento” significan prevenir, retrasar el progreso del crecimiento, contraer o eliminar un cáncer que incluye un tumor sólido o linfoma. Como tales, estos términos incluyen una administración médica tanto terapéutica como profiláctica, en la medida apropiada.

La angioarquitectura de los vasos sanguíneos tumorales es diferente de la de los vasos sanguíneos normales. Carmeliet & Jain, *Nature*, 407:249 (2000). Por lo tanto, la reactividad vascular de los tumores difiere del de un tejido normal. Por ejemplo, la administración de donantes de óxido nítrico, nicotinamida y agonistas de bradiquinina modula el flujo de sangre a tumores. Jordan et al., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48:565 (2000); Fukumura et al., *Am J Pathol*, 150:713 (1997); Hirst et al., *Br J Radiol*, 67: 795 (1994). La presente invención se refiere al descubrimiento de que la angioarquitectura única de los vasos sanguíneos de tumores permite a los agonistas de endotelina, incluidos agonistas ET<sub>B</sub>, aumentar selectivamente el suministro de sangre a tumores y sensibilizar así los tumores a la terapia de radiación.

La endotelina es una sustancia vasoactiva que modula el flujo de sangre y está presente en grandes concentraciones en los tejidos de carcinoma de mamas en comparación con el tejido de mamas normal (específicamente, la endotelina puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 12 pg/mg en tejidos de carcinoma de mamas en comparación con aproximadamente 0,12 pg/mg en tejido de mamas normal). Kojima et al., *Surg Oncol*, 4(6):309 (1995); Kurbel et al., *Med Hypotheses*, 42(4):329 (1995); Patel et al., *Mol Cell Endocrinol*, 126(2):143 (1997); Yamashita et al., *Cancer Res*, 52(14):4046 (1992); Yamashita et al., *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 74(3):363 (1991). Las endotelinas son una familia de péptidos cíclicos con 21 aminoácidos, que comprenden tres isoformas en mamíferos, ET-1, ET-2 y ET-3. Inoue et al, *Proc Natl Acad Sci USA* 86:2863 (1989); Yanagisawa et al., *Nature*, 332:411 (1988). Las endotelinas ejercen sus efectos uniéndose a dos receptores de superficies celulares distintos, ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>. El receptor ET<sub>B</sub> se une a los tres isotipos de péptidos con igual afinidad. Por el contrario, el receptor ET<sub>A</sub> se une a ET-1 con mayor afinidad que las otras isoformas. Ambos receptores pertenecen al sistema de receptores acoplados a proteína G y median respuestas biológicas a partir de una diversidad de estímulos, que incluyen factores de crecimiento, polipéptidos vasoactivos, neurotransmisores y hormonas. Masaki, *J Cardiovasc Pharmacol*, 35:S3 (2000); Gulati, Preface. *Adv Drug Deliv Rev*, 40:129 (2000); Gulati et al., *Am J Physiol*, 273:H827 (1997); Levin, *N Engl J Med*, 333:356 (1995). Los receptores ET<sub>B</sub>, un foco de la presente invención, están presentes tanto en células endoteliales (EC) como en células de músculos lisos vasculares (VSMC) y están aumentados en tejido de cáncer de mamas (incluidos tejido de carcinoma de mamas invasivo así como ductal y lobular en seres humanos) en comparación con el tejido de mamas normal. Wulfing et al., *Oncol Rep*, 11:791 (2004); Wulfing et al., *Clín Cancer Res*, 9:4125 (2003); Alanen et al, *Histopathology*, 36(2): 161 (2000). La endotelina actúa sobre los receptores ET<sub>B</sub> para producir dilatación vascular y flujo sanguíneo aumentado para el tejido de tumor de mamas. Los receptores ET<sub>B</sub> predominantes en EC producen vasodilatación a través de la

liberación de factores como prostaciclina y óxido nítrico. de Nucci et al., Proc Nat. Acad Sci USA, 85:9797 (1988). Como ET-1 produce un aumento en el flujo sanguíneo para tumores estimulando receptores ET<sub>B</sub>, puede ser usado un agonista de receptores ET<sub>B</sub> para aumentar selectivamente el suministro sanguíneo a tumores, aumentando así la oxigenación de los tumores y sensibilizándolos a los efectos de la terapia de radiación.

5 Los receptores ET<sub>B</sub> han sido mostrados, por ejemplo y sin limitación, en cánceres de ovarios, miofibroblastos, tumor de sarcoma de Kaposi y vasos intratumorales, cánceres de mamas y melanomas. Bagnato et al., Am J Pathol, 158:841 (2001); Alanen et al., Histopathology, 36(2): 161 (2000); Bagnato et al., Cancer Res, 59:720 (1999); Kikuchi et al., Biochem Biophys Res Comm, 219:734 (1996). Por lo tanto, la administración de un agonista de receptores ET<sub>B</sub> en combinación con una terapia de radiación puede ser usada para contribuir al tratamiento de tumores sólidos o linfomas incluidos, sin limitación, cáncer de ovarios, carcinoma de colon, sarcoma de Kapoli, cáncer de mamas y melanomas.

10 El agonista ET<sub>B</sub> útil de acuerdo con la presente invención es IRL 1620. el IRL 1620 es un análogo sintético lineal truncado de ET-1 y es uno de los más agonistas sintéticos selectivos más ampliamente usados. IRL 1620 es un análogo de ET lineal cuya estructura está basada en el extremo carboxi terminal de ET-1 y tiene una selectividad de 120.000 veces por los receptores ET<sub>B</sub>. Ocada & Nishikibe, Cardiovasc Drug Rev, 20:53 (2002); Douglas et al., Br J. Pharmacol, 114:1529 (1995). IRL 1620 es un agonista ET<sub>B</sub> altamente selectivo y potente, habiendo sido informada la evidencia de su selectividad por el subtipo de receptor ET<sub>B1</sub> en preferencia sobre el subtipo ET<sub>B2</sub>. Brooks et al., J Cardiovasc Pharmacol, 26 Suppl 3:S332 (1995).

15 En una realización de la presente invención, se usa un agonista de endotelina conjuntamente con una terapia de radiación para contribuir al tratamiento de un tumor sólido o linfoma. En este método, el agonista de endotelina, notablemente un agonista ET<sub>B</sub>, aumenta el flujo de sangre para el tumor, que tiene un elevado contenido de receptores ET<sub>B</sub>.

20 Como se sugirió previamente, se ha teorizado, pero no se basa en ello la presente invención, que los agonistas de endotelina estimulan los receptores ET<sub>B</sub> para dilatar los vasos sanguíneos de tumores, aumentando así el flujo de sangre para el tumor. La perfusión sanguínea aumentada de tumores provocada por agonistas ET<sub>B</sub> aumenta la oxigenación del tejido, mejorando la acción terapéutica de las terapias de radiación.

Ejemplo 1. Efecto de IRL 1620 sobre la terapia de radiación de tumores

25 Como se muestra en el ejemplo previamente descrito, la endotelina aumenta de forma selectiva y transitoria el flujo de sangre a tumores produciendo una oxigenación aumentada del tumor. A medida que aumenta la oxigenación, puede hacerlo también el deterioro celular inducido por la radiación. Por tanto, el siguiente estudio descrito se realizó para determinar si IRL 1620, un agonista de ETB, puede aumentar la sensibilidad de tumores a terapia de radiación.

30 Se usaron ratones albinos suizos machos Inbred (25 g) como sujetos. Los tumores se indujeron con células de ascitos de linfoma de Dalton (1 millón de células por animal). Después de 30 días, se determinó el volumen de tumor y los animales con tamaños de tumores de aproximadamente 1 cm<sup>3</sup> o más fueron incluidos en el estudio. Los animales se dividieron en seis grupos (10 animales por grupo) y fueron tratados como se describe a continuación cada dos días para cinco dosis:

- Grupo I: Sin tratamiento
- Grupo II: 5 dosis de solución salina cada dos días a través de la vena de la cola (5 Gy/dosis) proporcionadas 15 minutos después de cada dosis de solución salina;
- Grupo III: 5 dosis de IRL 1620 (9 nmol/kg) cada dos días a través de la vena de la cola más radiación (4 Gy/dosis) proporcionada 15 minutos después de cada dosis de IRL 1620;
- Grupo IV: 5 dosis de IRL 1620 (3 nmol/kg) cada dos días a través de la vena de la cola más radiación (4 Gy/dosis) proporcionada 15 minutos después de cada dosis de IRL 1620;
- Grupo V: 5 dosis de IRL 1620 (1 nmol/kg) cada dos días a través de la vena de la cola más radiación (4 Gy/dosis) proporcionada 15 minutos después de cada dosis de IRL 1620; y
- Grupo VI: 5 dosis de IRL 1620 (9 nmol/kg) cada dos días a través de la vena de la cola.

35 Durante la radiación los ratones fueron protegidos con plomo excepto para un campo circular de 3 cm de diámetro en el que se centró el tumor. Las mediciones de volúmenes de tumores se produjeron en los días 40, 43, 46, 49, 52, 55, 58, 61, 64, 67 y 70 después de la inducción del tumor. El diámetro del tumor se midió usando un calibrador digital y el volumen del tumor se calculó usando la fórmula:

$$V = \pi r_1^2 r_2$$

en la que r<sub>1</sub> y r<sub>2</sub> son dos radios perpendiculares en las zonas más ancha y más larga del tumor.

También se documentó la supervivencia de los animales.

Como se puede observar en la Fig. 1, hubo un aumento significativo en el volumen de tumor en animales testigos y todos los animales testigos murieron en 53 días después de la inducción del tumor. La radiación sola no redujo significativamente el volumen de tumor en comparación con los testigos y no hubo aumento significativo de la supervivencia. Todos los animales solos con radiación murieron en 56 días después de la inducción del tumor.

Los animales tratados con radiación 15 minutos después de la administración de 9 mmol/kg de IRL 1620 mostraron una reducción significativa del volumen de tumor con un aumento significativo de esperanza de vida. Solo 4 de cada 10 animales en este grupo murieron en 70 días después de la inducción del tumor. Los animales tratados con 9 nmol/kg de IRL 1620 solo produjeron una disminución en el desarrollo de volumen del tumor inicialmente incluso aunque no fue tan significativo como el de los animales tratados con radiación 15 minutos después de la administración de 9 nmol/kg de IRL 1620. Se encontró que en este grupo 6 de cada 10 animales murieron en 70 días después de la inducción del tumor. Los animales tratados con radiación 15 minutos después de la administración de 3 nmol/kg de IRL 1620 retrasaron el desarrollo de tumores. Se encontró que 7 de cada 10 animales murieron en 70 días después de la inducción del tumor. Los animales tratados con radiación 15 minutos después de la administración de 1 nmol/kg de IRL 1620 junto con radiación retrasaron el desarrollo del tumor. Se encontró que en este grupo 9 de cada 10 animales murieron en 70 días después de la inducción del tumor. Este estudio demuestra que los agonistas  $ET_B$  como IRL 1620 pueden ser usados como sensibilizadores de la radiación en tumores.

En conclusión, los agonistas de endotelina que incluyen el agonista  $ET_B$  IRL 1620 pueden ser usados como vasodilatadores selectivos para tumores y pueden ser usados para aumentar la eficacia de terapia de radiación.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los ingredientes activos son adecuadas para una administración a seres humanos u otros mamíferos. Normalmente, las composiciones farmacéuticas son esterilizadas y no contienen compuestos tóxicos, carcinógenos o mutagénicos que provocarían una reacción adversa al ser administradas. La administración de la composición farmacéutica se puede realizar antes, durante o después de la aparición del crecimiento del tumor sólido o linfoma.

Un método de la presente invención se puede realizar usando ingredientes activos como los anteriormente descritos, o en forma de una sal, derivado, profármaco o solvato fisiológicamente aceptable de los mismos. Los ingredientes activos pueden ser administrados como el compuesto puro o como una composición farmacéutica que contiene cualquiera o ambas entidades.

Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas en las que los ingredientes activos son administrados en una cantidad eficaz para conseguir su finalidad prevista. Más específicamente, una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad eficaz para prevenir el desarrollo, para eliminar, para retrasar el progreso o para reducir el tamaño de un tumor sólido o linfoma. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, especialmente considerando la descripción detallada proporcionada en la presente memoria descriptiva.

Una "dosis terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de los ingredientes activos que da lugar a la consecución del efecto deseado. La toxicidad la eficacia terapéutica de estos ingredientes activos se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, determinado la  $LD_{50}$  (la dosis mortal para un 50% de la población). La relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, que es expresado como la relación entre  $LD_{50}$  y  $ED_{50}$ . Es preferido un índice terapéutico elevado. Los datos obtenidos pueden ser usados para formular una gama de dosificaciones para ser usadas en seres humanos. La dosificación de los ingredientes activos se sitúa preferentemente en un intervalo de concentraciones en circulación que incluye la  $ED_{50}$  con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleado y la vía de administración utilizada.

La formulación exacta y la dosificación se determinan por un facultativo individual considerando el estado del paciente. La cantidad y el intervalo de la dosificación pueden ser ajustados individualmente para proporcionar niveles de ingredientes activos que sean suficientes para mantener efectos terapéuticos o profilácticos.

La cantidad de composición farmacéutica administrada puede depender del sujeto que esté siendo tratado, del peso del sujeto, la gravedad de la afección, la manera de administración y el criterio del facultativo encargado.

Los ingredientes activos pueden ser administrados solos o mezclados con un vehículo farmacéutico seleccionado con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica estándar. Las composiciones farmacéuticas para ser usadas de acuerdo con la presente invención, por tanto, pueden ser formuladas de una manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y componentes auxiliares que faciliten el tratamiento de los ingredientes activos en forma de preparaciones que puedan tener uso farmacéutico.

Cuando es administrada una cantidad terapéuticamente eficaz de los ingredientes activos, la composición puede estar en la forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable, exente de pirógenos. La preparación de estas

soluciones parenteralmente aceptables, con la debida atención al pH, isotonicidad, estabilidad y similares, está dentro de los conocimientos de la técnica. Una composición preferida para inyección intravenosa contendrá normalmente un vehículo isotónico, aunque esta característica no es necesaria.

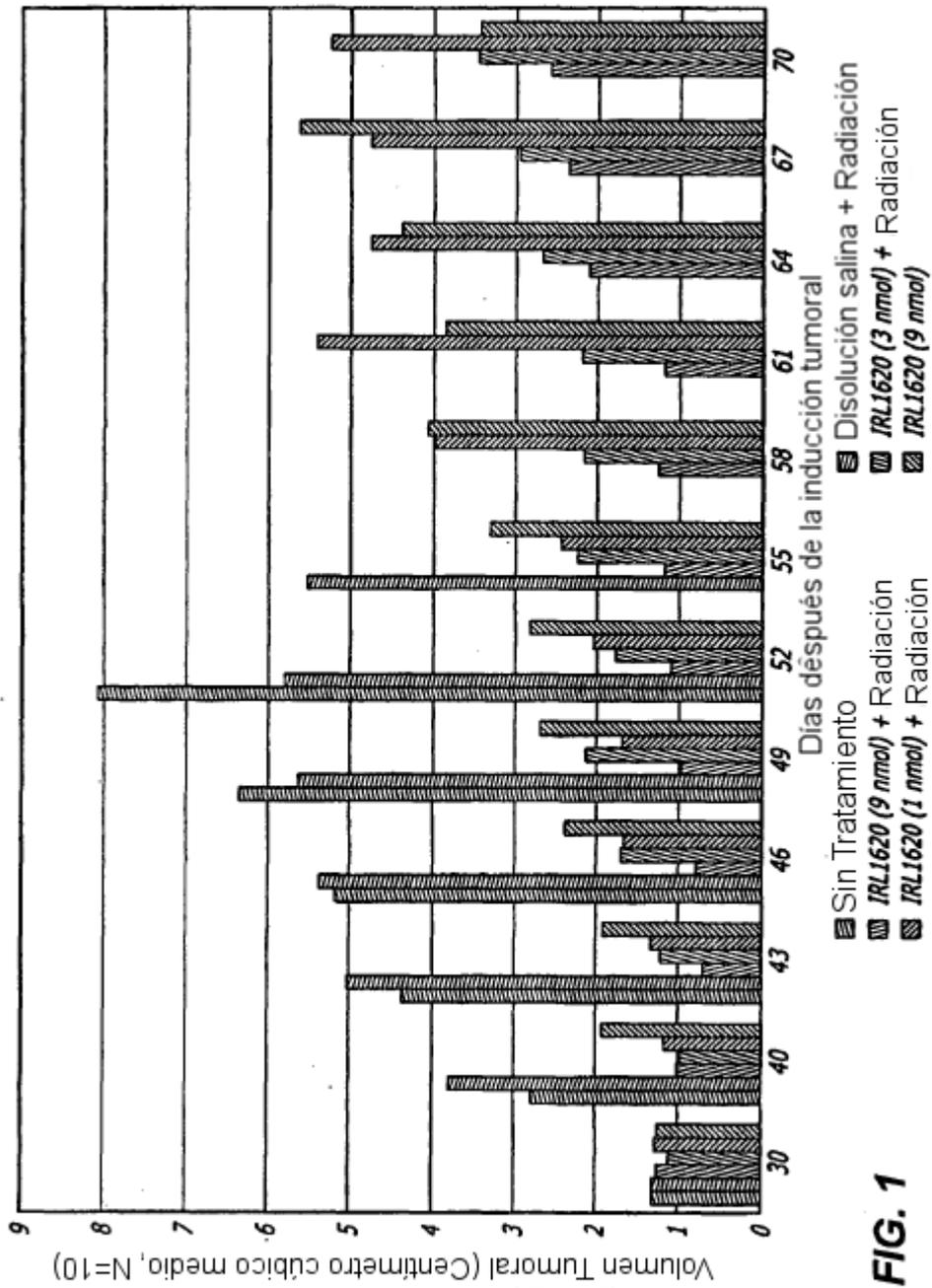
- 5 Para un uso veterinario, los ingredientes activos son administrados en forma de una formulación adecuadamente aceptable de acuerdo con la práctica veterinaria normal. El veterinario puede determinar fácilmente el régimen de dosificación que es más apropiado para un animal particular.

Las vías de administración incluyen las vías sistémica o local y pueden incluir, sin limitación, administración oral, administración intra-tumoral, administración intravenosa, administración intravesical, administración intraarterial, administración intranasal y sus combinaciones.

- 10 En ciertas realizaciones, el agonista de endotelina es administrado a un paciente que lo necesita en que la administración comprende la administración sistémica y/o local y el paciente recibirá al menos dos terapias de radiación. En esta realización, la administración del agonista de endotelina se produce de una manera seleccionada entre el grupo que consiste en antes de todas las terapias de radiación del paciente; antes de un subconjunto de las terapias de radiación del paciente; después de todas las terapias de radiación del paciente; después de un subconjunto de las terapias de radiación del paciente; antes y después de todas las terapias de radiación del paciente; antes de todas las terapias de radiación del paciente y después de un subconjunto de las terapias de radiación del paciente; antes de un subconjunto de las terapias de radiación del paciente y después de todas las terapias de radiación del paciente; y antes de un subconjunto de las terapias de radiación del paciente y después de un subconjunto de las terapias de radiación del paciente.
- 15
- 20 Las dosificaciones y esquemas de radiación usados de acuerdo con la presente invención pueden variar dependiendo del órgano que va a ser tratado. Generalmente, las dosificaciones apropiadas variarán en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 gray/dosis. Las dosificaciones totales pueden variar de aproximadamente 200 a aproximadamente 5000 gray. Los esquemas usados de acuerdo con la presente invención también pueden variar. En ciertas realizaciones, un esquema particular puede comprender diariamente tratamientos de aproximadamente 5 veces por semanas durante aproximadamente seis a aproximadamente siete semanas o puede comprender aproximadamente el doble de tratamientos diarios durante aproximadamente dos a aproximadamente tres semanas. Las dosificaciones y esquemas particulares, sin embargo, variarán dependiendo de las necesidades de los pacientes particulares y estos ejemplos proporcionados no deben ser concebidos como una limitación del alcance de la presente invención. Finalmente, debe apreciarse que los agonistas de endotelina que incluye, sin limitación, IRL 1620, pueden ser usados también para mejorar los mejoradores de la radiación. Cuando son usados en esta capacidad, los agonistas de endotelina y las terapias de radiación pueden ser administrados según todas las realizaciones de tratamientos previamente descritas en la presente memoria descriptiva como si se hubieran descrito individualmente.
- 25
- 30

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un artículo de fabricación, que comprende una composición que comprende un agonista de receptor ET<sub>B</sub> de tipo B de endotelina e información de instrucciones que dirigen la administración de dicha composición, para un uso conjunto con una terapia de radiación en el tratamiento de un tumor, caracterizado porque dicho receptor ET<sub>B</sub> es IRL 1620 (N-suc-[Glu<sup>9</sup>, Ala<sup>11,15</sup>] ET-1 (8-21)).
2. Una composición para ser usada en el tratamiento de un tumor, que comprende un agonista de receptor ET<sub>B</sub>, en que dicha composición está dirigida a ser administrada conjuntamente con una terapia de radiación, caracterizada porque dicho agonista de receptor ET<sub>B</sub> es IRL 1620.
- 10 3. Una composición para ser usada según la reivindicación 2, en que dicha composición está dirigida a ser administrada por vía sistémica y/o local.
4. Una composición para ser usada según la reivindicación 2, en que dicha composición está dirigida a ser administrada a través de una ruta seleccionada entre una o más del grupo que consiste en administración oral, administración intra-tumoral, administración intravenosa, administración intra-vesical, administración intraarterial, intranasal y sus combinaciones.
- 15 5. Una composición para ser usada según la reivindicación 2, en que dicha composición está dirigida a ser administrada de una manera seleccionada entre el grupo que consiste en antes de todas las terapias de radiación de un paciente; antes de un subconjunto de dichas terapias de radiación de un paciente; después de todas las terapias de radiación de un paciente; después de un subconjunto de dichas terapias de radiación de un paciente; antes y después de la totalidad de dichas terapias de radiación de un paciente; antes todas las terapias de radiación de un paciente y después de un subconjunto de dichas terapias de radiación de un paciente; antes de un subconjunto de dichas terapias de radiación de un paciente y después de todas las terapias de radiación de un paciente; y antes de un subconjunto de dichas terapias de radiación de un paciente y después de un subconjunto de dichas terapias de radiación de un paciente.
- 20 6. Una composición para ser usada en el tratamiento de cáncer, que comprende un agonista de receptor ET<sub>B</sub>, en que dicha composición está dirigida a ser administrada conjuntamente con una terapia de radiación, caracterizada porque dicho agonista ET<sub>B</sub> es IRL 1620.
- 25



**FIG. 1**