

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 070**

51 Int. Cl.:

A61K 31/195	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/198	(2006.01)		
A61K 31/20	(2006.01)		
A61K 31/436	(2006.01)		
A61K 31/37	(2006.01)		
A61K 31/4166	(2006.01)		
A61K 31/55	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		
A61K 38/31	(2006.01)		
A61K 38/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.01.2013 PCT/US2013/021714**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.07.2013 WO13109610**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2013 E 13738179 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 2804599**

54 Título: **Terapia de combinación para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

17.01.2012 US 201261587420 P
10.02.2012 US 201213371076
19.09.2012 US 201261702994 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.03.2019

73 Titular/es:

TYME, INC. (100.0%)
2711 Centerville Road, Suite 400
Wilmington, DE 19808, US

72 Inventor/es:

HOFFMAN, STEVEN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 706 070 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

Terapia de combinación para el tratamiento del cáncer

5 **CAMPO TÉCNICO**

[0001] Las presentes invenciones se refieren en general a las terapias de combinación, composiciones, kits y los mismos para su uso en métodos para la reducción de la proliferación celular como, por ejemplo, en el tratamiento del cáncer.

10

ANTECEDENTES

[0002] El documento WO 98/47515 A1 se refiere al uso de agentes para bloquear la síntesis de tirosinasa para prevenir la pigmentación permanente del iris causada por el depósito de melanina inducido por tratamientos farmacológicos o por desequilibrio metabólico.

15

[0003] El documento US 2002/128304 A1 se refiere a composiciones y métodos de uso de melanina, o compuestos promotores de melanina, para inhibir la angiogénesis para tratar enfermedades dependientes de la angiogénesis, tales como la degeneración macular y el cáncer.

20

[0004] Law et al., Critical Reviews in Oncology / Hematology 2005, vol. 56, no. 1, páginas 47 - 60, se refiere al uso de la rapamicina como un inmunosupresor contra el cáncer.

25

[0005] Roste et al., Epilepsia, octubre de 2002, vol. 43, 2.268 se refiere a la influencia del valproato y la fenitoína sobre el crecimiento celular estimulado por estrógenos en la línea celular de cáncer de mama humano MCF-7.

30

[0006] De acuerdo con la base de datos del U.S. National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) para el año 2008, el año más reciente del que se dispone de los datos de incidencia, 11.958.000 estadounidenses padecen cánceres invasivos. El cáncer es la segunda causa más común de muerte en los Estados Unidos, detrás de una enfermedad cardíaca, y representa una de cada cuatro muertes. Se ha estimado que aproximadamente 1.600 estadounidenses mueren de cáncer cada día. Además de los costos médicos, emocionales y psicológicos del cáncer, el cáncer tiene costos financieros significativos tanto para el individuo como para la sociedad. Los Institutos Nacionales de la Salud estiman que los costos generales del cáncer en 2010 fueron de 263.800 millones. Además, se estima que otros 140.100 millones se pierden en productividad debido a una muerte prematura.

35

[0007] Los tratamientos de cáncer hoy incluyen la cirugía, la terapia hormonal, radiación, quimioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida, y combinaciones de las mismas. La extirpación quirúrgica del cáncer ha avanzado significativamente; sin embargo, sigue habiendo una alta probabilidad de recurrencia de la enfermedad. La terapia hormonal con medicamentos como los inhibidores de la aromatasa y los análogos e inhibidores de la hormona liberadora de la hormona luteinizante ha sido relativamente eficaz en el tratamiento de los cánceres de próstata y de mama. La radiación y las técnicas relacionadas de radioterapia de haz de protones conformes, radiocirugía estereotáctica, radioterapia estereotáctica, radioterapia intraoperatoria, modificadores químicos y sensibilizadores de radio son eficaces para matar células cancerosas, pero también pueden matar y alterar el tejido normal circundante. Los medicamentos de quimioterapia, como la aminopterin, el cisplatino, el metotrexato, la doxorubicina, la daunorubicina y otros solos y en combinaciones, son eficaces para matar las células cancerosas, a menudo al alterar el proceso de replicación del ADN. La terapia modificada de la respuesta biológica (BRM), la terapia biológica, la bioterapia o la inmunoterapia alteran el crecimiento de las células cancerosas o influyen en la respuesta inmunitaria natural, e implican administrar agentes biológicos a un paciente, como interferones, interleucinas y otras citoquinas y anticuerpos, como el rituximab y trastuzumab e incluso vacunas contra el cáncer como Sipuleucel-T.

40

45

50

[0008] Recientemente, nuevas terapias dirigidas se han desarrollado para combatir el cáncer. Estas terapias dirigidas difieren de la quimioterapia porque la quimioterapia actúa matando tanto las células cancerosas como las normales, con mayores efectos sobre las células cancerosas. Las terapias dirigidas funcionan al influir en los procesos que controlan el crecimiento, la división y la propagación de las células cancerosas y las señales que causan que las células cancerosas mueran naturalmente. Un tipo de terapia dirigida incluye inhibidores de la señal de crecimiento como trastuzumab, gefitinib, imatinib, centuximab, dasatinib y nilotinib. Otro tipo de terapia dirigida incluye inhibidores de la angiogénesis, como el bevacizumab, que inhibe el aumento de la vasculatura circundante y el suministro de sangre a los cánceres. Un último tipo de terapia dirigida incluye medicamentos inductores de apoptosis que pueden inducir la muerte directa de células cancerosas.

55

60

[0009] A pesar de que todos estos tratamientos han sido eficaces en un grado u otro, todos tienen inconvenientes y limitaciones. Además de que muchos de los tratamientos son caros, a menudo también son demasiado imprecisos o los cánceres pueden adaptarse a ellos y volverse resistentes.

65

[0010] Por lo tanto, hay una gran necesidad de tratamientos adicionales de cáncer. En particular, existe la necesidad

de tratamientos para los cánceres que se han vuelto resistentes a otras formas de tratamiento.

SUMARIO

5 **[0011]** En un aspecto, la presente invención proporciona una terapia de combinación que comprende:

- un inhibidor de la tirosina hidroxilasa que es α -metil-DL-tirosina;
- un promotor de melanina que es melanotan II;
- un promotor p450 3A4 que es 5,5-difenilhidantoína; y
- 10 un inhibidor de la aminopeptidasa leucina que es la rapamicina.

[0012] En otro aspecto, la presente invención proporciona un inhibidor de la tirosina hidroxilasa que es α -metil-DL-tirosina, para su uso en el tratamiento de cáncer en combinación con:

- 15 un promotor de melanina que es melanotan II;
- un promotor p450 3A4 que es 5,5-difenilhidantoína; y
- un inhibidor de la aminopeptidasa leucina que es la rapamicina.

20 **[0013]** En otro aspecto, la presente invención proporciona un promotor de melanina que es Melanotan II, para uso en el tratamiento de cáncer en combinación con:

- un inhibidor de la tirosina hidroxilasa que es α -metil-DL-tirosina;
- un promotor p450 3A4 que es 5,5-difenilhidantoína; y
- 25 un inhibidor de la aminopeptidasa leucina que es la rapamicina.

[0014] En otro aspecto, la presente invención proporciona un promotor p450 3A4 que es 5,5-difenilhidantoína, para su uso en el tratamiento de cáncer en combinación con:

- 30 un inhibidor de la tirosina hidroxilasa que es α -metil-DL-tirosina;
- un promotor de melanina que es melanotan II; y
- un inhibidor de la aminopeptidasa leucina que es la rapamicina.

[0015] En otro aspecto, la presente invención proporciona un inhibidor de la aminopeptidasa de leucina que es rapamicina, para su uso en el tratamiento de cáncer en combinación con:

- 35 un inhibidor de la tirosina hidroxilasa que es α -metil-DL-tirosina;
- un promotor de melanina que es melanotan II; y
- un promotor p450 3A4 que es 5,5-difenilhidantoína.

40 **[0016]** En algunas realizaciones, la invención proporciona kits que comprenden estos componentes junto con un embalaje adecuado. En algunas realizaciones, los aspectos anteriores incluyen al menos un inhibidor de la hormona del crecimiento, como se define en las reivindicaciones.

45 **[0017]** La materia objeto que no está comprendida en el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES ILUSTRATIVAS

50 **[0018]** A menos que se defina de otro modo en este documento, los términos científicos y técnicos utilizados en relación con la presente solicitud deberán tener los significados que entienden comúnmente los expertos en la técnica. Además, a menos que el contexto requiera lo contrario, los términos en singular incluirán pluralidades y los términos en plural incluirán el singular.

55 **[0019]** Tal como se emplea anteriormente y en toda la descripción, los siguientes términos y abreviaturas, a menos que se indique otra cosa, se entenderá que tienen los siguientes significados.

[0020] En la presente descripción las formas singulares "un", "una", "el" y "ella" incluyen la referencia plural, y la referencia a un valor numérico particular incluye al menos ese valor particular, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, una referencia a "un compuesto" es una referencia a uno o más de tales compuestos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente. El término "pluralidad", como se usa en este documento, significa más de uno. Cuando se expresa un rango de valores, otra forma de realización incluye desde un valor particular y/o al otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entiende que el valor particular forma otra realización. Todas las gamas son inclusivas y combinables.

65 **[0021]** Como se usa en el presente documento, los términos "componente", "composición", "composición de

compuestos", "compuesto", "fármaco", "agente farmacológicamente activo", "agente activo", "terapéutico", "terapia", "tratamiento" o "medicamento" se usan de manera intercambiable en el presente documento para referirse a un compuesto o compuestos o composición de materia que, cuando se administra a un sujeto (humano o animal) induce un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado por acción local y/o sistémica.

[0022] Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento" o "terapia" (así como diferentes formas de los mismos) incluyen tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico), curativo o paliativo. Como se usa en el presente documento, el término "tratar" incluye aliviar o reducir al menos un efecto adverso o negativo o síntoma de una afección, enfermedad o trastorno. Esta condición, enfermedad o trastorno puede ser cáncer.

[0023] Tal como se emplea anteriormente y en toda la descripción, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado deseado con respecto al tratamiento de l pertinente trastorno, afección, o efecto secundario. Se apreciará que la cantidad efectiva de componentes de la presente invención variará de un paciente a otro, no solo con el compuesto, componente o composición particular seleccionada, la vía de administración, y la capacidad de los componentes para obtener un resultado deseado en el individuo, pero también con factores tales como el estado de la enfermedad o la gravedad de la condición a aliviar, los niveles hormonales, la edad, el sexo, el peso del individuo, el estado del paciente, y la gravedad de la condición patológica que se está tratando, la medicación concurrente o las dietas especiales seguidas por el paciente en particular, y otros factores que los expertos en la técnica reconocerán, y la dosis apropiada será a discreción de los pacientes del médico tratante. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar una respuesta terapéutica mejorada. Una cantidad eficaz es también una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial de los componentes se ve compensado por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

[0024] "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica u otras complicaciones problemáticas proporcionales a una relación razonable entre beneficio y riesgo.

[0025] Dentro de la presente invención, los compuestos descritos se pueden preparar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica haciendo sales ácidas o básicas de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroxicaléico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, emparado, toluensulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico y similares. Estas sales fisiológicamente aceptables se preparan mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, disolviendo las bases de amina libres con un exceso del ácido en alcohol acuoso, o neutralizando un ácido carboxílico libre con una base de metal alcalino como un hidróxido, o con amina.

[0026] Los compuestos descritos en este documento pueden prepararse en formas alternas. Por ejemplo, muchos compuestos que contienen amino se pueden usar o preparar como una sal de adición de ácido. A menudo, tales sales mejoran las propiedades de aislamiento y manejo del compuesto. Por ejemplo, dependiendo de los reactivos, condiciones de reacción y similares, los compuestos como se describen en el presente documento pueden usarse o prepararse, por ejemplo, como sus sales de clorhidrato o tosilato. Las formas cristalinas isomorfas, todas las formas quirales y racémicas, N-óxido, hidratos, solvatos e hidratos de sal ácida, también se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

[0027] Ciertos compuestos ácidos o básicos de la presente invención pueden existir como zwitteriones. Se contempla que el ácido libre, la base libre y los zwitteriones están dentro del alcance de la presente invención. Es bien sabido en la técnica que los compuestos que contienen grupos amino y carboxi a menudo existen en equilibrio con sus formas zwitteriónicas. Por lo tanto, cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento que contienen, por ejemplo, ambos grupos amino y carboxi, también incluyen referencias a sus correspondientes zwitteriones.

[0028] El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero que difieren en cuanto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

[0029] Como se describe en el presente documento, el término "administrar" significa administrar directamente un compuesto o composición de la presente invención, o administrar un profármaco, derivado o análogo que formará una cantidad equivalente del compuesto o sustancia activa dentro del cuerpo.

[0030] Los términos "sujeto", "individual" y "paciente" se usan indistintamente en este documento, y se refieren a un animal, por ejemplo un humano, a quien se aplica el tratamiento, incluyendo tratamiento profiláctico, con la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención. El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a animales humanos y no humanos. Los términos "animales no humanos" y "mamíferos no humanos" se usan indistintamente en este documento e incluyen a todos los vertebrados, por ejemplo, mamíferos, tales como primates no humanos (en particular primates superiores), ovejas, perros, roedores (por ejemplo, (ratón o rata), conejillo de indias, cabra, cerdo, gato, conejos, vacas, caballos y no mamíferos como reptiles, anfibios, pollos y pavos.

[0031] El término "inhibidor", como se usa en el presente documento incluye compuestos que inhiben la expresión o actividad de una proteína, polipéptido o enzima y no significa necesariamente que la inhibición completa de la expresión y/o actividad. Más bien, la inhibición incluye la inhibición de la expresión y/o actividad de una proteína, polipéptido o enzima en una extensión, y durante un tiempo, suficiente para producir el efecto deseado.

[0032] El término "promotor" como se usa en el presente documento incluye compuestos que promueven la expresión o actividad de una proteína, polipéptido o enzima y no significa necesariamente que la promoción completa de la expresión y/o actividad. Más bien, la promoción incluye la promoción de la expresión y/o actividad de una proteína, polipéptido o enzima en una extensión, y durante un tiempo, suficiente para producir el efecto deseado.

[0033] La presente invención proporciona terapias de combinación como se define en las reivindicaciones que alteran las defensas de las células cancerosas al estrés oxidativo y aumenta la disponibilidad de radicales libres a las células cancerosas. Una subclase representativa de tales terapias implica la administración de composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de tirosina hidroxilasa, melanina o un promotor de melanina, un promotor p450 3A4 y un inhibidor de leucina aminopeptidasa, como se define en las reivindicaciones, y, opcionalmente, un inhibidor de la hormona del crecimiento. otra subclase descrita en este documento implica la administración de composiciones farmacéuticas que comprenden melanina y un inhibidor de la tirosina hidroxilasa. Los componentes particulares de la composición farmacéutica se describen a continuación.

[0034] Aunque no se pretende estar ligado por ningún mecanismo particular de operación, inhibidores de la tirosina hidroxilasa tal como se definen en la función de las reivindicaciones mediante la acumulación en las células cancerosas y evitar que la formación de un recubrimiento de cualquiera de los lípidos o hialuronano. Al evitar que las células cancerosas formen un recubrimiento de lípidos o hialurón, se cree que las células cancerosas se vuelven más accesibles al estrés oxidativo. Los inhibidores representativos de la tirosina hidroxilasa incluyen derivados de la tirosina, que generalmente son absorbidos rápidamente por la mayoría de los cánceres y tejidos inflamados. Los derivados de tirosina representativos incluyen uno o más de metano (2R)-2-amino-3-(2-cloro-3-(4-hidroxifenil)propanoato, clorhidrato de éster etílico de D-tirosina, metil (2R)-2-amino-3-(2,6-dicloro-3,4-dimetoxifenil)propanoato HD-Tyr(TBU)-alil éster HCl, metil (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4,5-dimetoxifenil)propanoato, metano (2R)-2-amino-3-(2-cloro-3-hidroxi-4-metoxifenil)propanoato, metil (2R)-2-amino-3-(4-[(2-cloro-6)fluorofenil]metoxi]fenil)propanoato, metil (2R)-2-amino-3-(2-cloro-3,4-dimetoxifenil)propanoato, metil (2R)-2-amino-3-(3-cloro-5)fluoro-4-hidroxifenil)propanoato, 2-(acetilamino)-2-(4-[(2-cloro-6)fluorobencil]oxi]bencilmalonato de metil, metil (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4-metoxifenil)propanoato, metil (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)propanoato, metil (2R)-2-amino-3-(2,6-dicloro-3-hidroxi-4-metoxifenil)propanoato, metil (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4-hidroxifenil)propanoato, H-DL-tyr-OME HCl, H-3,5-diiodo-tyr-OME HCl, HD-3,5-diiodo-tyr-OME HCl, HD-tyr-OME HCl, D-tirosina clorhidrato de éster metílico, D-tirosina-ome HCl, metil D-tirosinato clorhidrato, HD-tyr-OMeHCl, D-éster metílico de tirosina HCl, HD-Tyr-OME-HCl, ácido (2R)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propiónico, éster (2R)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)metílico clorhidrato, clorhidrato de metil (2R)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoato, clorhidrato de metil (2R)-2-azanyl-3-(4-hidroxifenil)propanoato, 3-cloro-L-tirosina, 3-nitro-L-tirosina, clorhidrato del éster etílico de 3-nitro-L-tirosina, DL-*m*-tirosina, DL-*o*-tirosina, Boc-Tyr(3,5-I₂)-OSu, Fmoc-Tyr(3-NO₂)-OH, y α-metil-DL-tirosina (también conocida como DL-2-metil-3-(4-hidroxifenil)alanina). De acuerdo con la invención, el inhibidor de la tirosina hidroxilasa es α-metil-DL-tirosina.

[0035] La presente invención implica el uso de un promotor de melanina que es Melanotan II. Según la descripción, se pueden usar tanto melanina como uno o más promotores de melanina, incluido el melanotan II (ya sea en formas de dosificación separadas o en la misma forma de dosificación). Los promotores de melanina según la presente invención son compuestos químicos que aumentan la producción y/o la actividad de la melanina. Se cree que el aumento de los niveles de melanina reduce la inflamación (por ejemplo, mediante la supresión de TNF) y excluye el sistema linfático secuestrado. La melanina es un catalizador fotográfico y, por lo tanto, puede promover reacciones químicas que generan radicales libres que, a su vez, pueden ser accesibles para las células cancerosas. Los promotores de melanina representativos son el metoxsaleno y el melanotán II.

[0036] En algunos casos, el inhibidor de la tirosina hidroxilasa se mezcla con melanina en la misma forma de dosificación. Se cree que esta asociación de la melanina con el inhibidor de la tirosina hidroxilasa facilita la captación de la melanina en las células cancerosas porque estas células captan más fácilmente los inhibidores de la tirosina hidroxilasa. En ciertas realizaciones, la melanina se solubiliza en un agente solubilizante y luego se mezcla con el inhibidor de la tirosina hidroxilasa por métodos conocidos en la técnica. El agente solubilizante se puede eliminar mediante técnicas estándar, como evaporación, secado, etc. El agente solubilizante puede ser un agente

solubilizante no tóxico, como el peróxido de hidrógeno u otros agentes solubilizantes comúnmente conocidos en la técnica. La melanina y/o la composición farmacéutica pueden procesarse adicionalmente para optimizar el efecto de la composición farmacéutica sobre las células cancerosas. En otra realización, la composición farmacéutica puede incluir agentes activos adicionales y/o excipientes farmacéuticos.

[0037] Las composiciones farmacéuticas de la invención también incluyen un promotor p450 3A4 que es 5,5-difenilhidantoína. "Citocromo p450 3A4" (que se puede abreviar como "p450 3A4") es un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo p450, y es una oxidasa de función mixta que participa en el metabolismo de los xenobióticos en el cuerpo. Tiene la gama más amplia de sustratos de todos los citocromos. La función de un promotor p450 3A4 en las composiciones farmacéuticas de la invención es aumentar la expresión y/o la actividad de p450 3A4. Se cree que el aumento de p450 3A4 expresión y/o actividad reduce los niveles de cortisona y estrógeno en el paciente. Además, la mayor expresión y/o actividad de p450 3A4 también disminuye ligeramente el pH de la sangre, lo que se cree que ayuda a preservar o aumentar la actividad de la melanina. Los promotores p450 3A4 representativos son la 5,5-difenilhidantoína (comercializada como, por ejemplo, Dilantin), ácido valproico y carbamazepina, que se cree que inducen la expresión de la enzima p450 3A4.

[0038] Las presentes composiciones farmacéuticas incluyen, además, un inhibidor de la aminopeptidasa de leucina (alternativamente conocida como inhibidores de la aminopeptidasa de leucil) que es rapamicina. Las aminopeptidasas de leucina son enzimas que catalizan preferentemente la hidrólisis de los residuos de leucina en el extremo N de los péptidos y/o proteínas. Se cree que la inhibición de la expresión y/o la actividad de las aminopeptidasas de leucina ayudan en la reabsorción del tumor al aumentar el transporte de colesterol al hígado. En general, se cree que los inhibidores de la aminopeptidasa, incluidos los inhibidores de la aminopeptidasa, agotan las células tumorales sensibles de aminoácidos específicos al prevenir el reciclaje de proteínas, generando así un efecto antiproliferativo. Los inhibidores de la aminopeptidasa de leucina representativos son *N*-[(2*S*,3*R*)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutiril]-L-leucina y rapamicina.

[0039] Las presentes composiciones farmacéuticas también incluyen opcionalmente un inhibidor de la hormona del crecimiento. La hormona del crecimiento (como, por ejemplo, la hormona del crecimiento pancreático) induce la replicación celular. Se cree que la inhibición de la expresión y/o actividad de la hormona del crecimiento excluye a las células normales de la replicación rápida, mientras que permite que las células cancerosas continúen replicándose rápidamente e incorporen el derivado de tirosina. Los inhibidores representativos de la hormona del crecimiento son octreotida, estostatina y seglitida.

[0040] Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir, además, D-leucina. La D-leucina es un estereoisómero de la L-leucina natural, la forma de leucina incorporada en los polipéptidos y proteínas. La D-leucina no puede incorporarse en polipéptidos y/o proteínas. Junto con el inhibidor de la aminopeptidasa leucina definido en las reivindicaciones, se cree que la D-leucina crea un ambiente fisiológico que imita una escasez de leucina. Por lo tanto, la presencia de D-leucina permite el uso de dosis más bajas de inhibidor de la aminopeptidasa de leucina en una composición farmacéutica.

[0041] En el presente documento también se prevén kits que incluyen una terapia de combinación como se define en las reivindicaciones que crea alteraciones en las defensas de las células cancerosas al estrés oxidativo. Una realización adecuada pretendida es un kit que incluye una terapia de combinación como se define en las reivindicaciones que aumenta la disponibilidad de radicales libres para las células cancerosas. Los kits representativos comprenden un inhibidor de tirosina hidroxilasa, melanina y/o un promotor de melanina, un promotor p450 3A4 y un inhibidor de aminopeptidasa de leucina, como se define en las reivindicaciones y, opcionalmente, un inhibidor de la hormona del crecimiento del tipo descrito anteriormente, junto con el envase para el mismo. El kit puede incluir uno o más contenedores, divisores o compartimientos separados y, opcionalmente, material informativo, como instrucciones para la administración. Por ejemplo, cada inhibidor o promotor (o las diversas combinaciones de los mismos) puede estar contenido en una botella, frasco o jeringa, y el material informativo puede estar contenido en una funda de plástico o un paquete o puede proporcionarse en una etiqueta. En algunas realizaciones, el kit incluye una pluralidad (por ejemplo, un paquete) de recipientes individuales, cada uno de los cuales contiene una o más formas de dosificación unitaria de un compuesto descrito en el presente documento. Por ejemplo, el kit puede incluir una pluralidad de jeringas, ampollas, paquetes de papel de aluminio o paquetes de ampollas, cada uno de los cuales contiene una dosis unitaria única de un compuesto descrito en el presente documento o cualquiera de las diversas combinaciones de los mismos. Los contenedores de los kits pueden ser herméticos, impermeables (por ejemplo, impermeables a los cambios de humedad o evaporación) y/o herméticos a la luz. El kit incluye opcionalmente un dispositivo adecuado para la administración de la composición, por ejemplo, una jeringa, inhalante, pipeta, fórceps, cuchara medida, gotero (por ejemplo, cuentagotas), hisopo (por ejemplo, un hisopo de algodón o hisopo de madera), o cualesquiera dispositivos de administración.

[0042] La terapia de combinación reivindicada es para su uso en métodos de tratamiento de cáncer en un sujeto, y para el uso en los métodos de reducción de la proliferación celular excesiva. Esto puede incluir la administración de una cantidad efectiva de una terapia de combinación que crea alteraciones en las defensas de las células cancerosas al estrés oxidativo. Esto también puede incluir la administración de una cantidad efectiva de una terapia de combinación que aumenta la disponibilidad de radicales libres en las células cancerosas. Las realizaciones

5 adecuadas incluyen la administración de una cantidad eficaz del inhibidor de la tirosina hidroxilasa, la melanina y/o el promotor de la melanina, el promotor p450 3A4 y el inhibidor de la aminopeptidasa de leucina, como se define en las reivindicaciones y, opcionalmente, el inhibidor de la hormona del crecimiento. En el presente documento también se describen métodos que incluyen la administración de una cantidad eficaz de melanina y un inhibidor de la tirosina hidroxilasa.

10 [0043] La terapia de combinación reivindicada es para su uso en métodos que incluyen simultánea o en administración menos simultánea de al menos dos del inhibidor de la tirosina hidroxilasa, la melanina o un promotor de melanina, el promotor P450 3A4, y el inhibidor de aminopeptidasa de leucina, al menos tres de ellos, o cada uno de ellos (en cada caso, opcionalmente, con un inhibidor de la hormona del crecimiento). Se cree que es deseable que una concentración efectiva de estos restos esté en el torrente sanguíneo del sujeto al mismo tiempo, y cualquier régimen de dosificación que logre esto está dentro del alcance de la presente invención. El número deseado de inhibidores y promotores se puede proporcionar en una forma de dosificación única o en cualquier número de formas de dosificación deseadas, incluso en formas de dosificación individuales. Las formas de dosificación representativas incluyen tabletas, cápsulas, comprimidos, soluciones acuosas u orgánicas estériles, polvos reconstituibles, elixires, líquidos, coloidales u otros tipos de suspensiones, emulsiones, perlas, gránulos, micropartículas, nanopartículas y combinaciones de las mismas. La cantidad de composición administrada dependerá, por supuesto, del sujeto tratado, el peso del sujeto, la gravedad de la afección que se trata, la forma de administración y el criterio del médico que prescribe.

20 [0044] La administración de los promotores de melanina como se define en las reivindicaciones, opcionalmente con melanina, puede ser a través de varias vías, incluyendo por vía oral, nasal, subcutánea, intravenosa, intramuscular, transdérmica, vaginal, rectal o en cualquier combinación de las mismas. La administración transdérmica se puede efectuar utilizando, por ejemplo, ácido oleico, 1-metil-2-pirrolidona o dodecilnonaoxietilenglicol monoéter.

25 [0045] Los promotores de melanina tal como se definen en las reivindicaciones, con melanina opcional se pueden administrar durante un ciclo que consiste en cinco a siete días de la administración de los promotores de melanina, opcionalmente con la melanina y de uno a dos días de no administración de los promotores de melanina y la melanina opcional. Los promotores de melanina con melanina opcional pueden administrarse en el transcurso de al menos seis de dichos ciclos. Puede ser deseable administrar estos componentes aproximadamente dos horas entre las comidas para facilitar la absorción.

30 [0046] El sujeto al que se administran las presentes composiciones puede ser un mamífero, preferiblemente un ser humano.

35 [0047] En un método representativo descrito en el presente documento, se administra 60 mg del derivado de tirosina por vía oral y se administra 0,25 ml por vía subcutánea de una suspensión de 2 mg/ml del derivado de tirosina; se administran 10 mg del metoxsaleno por vía oral y se administran subcutáneamente 0,25 ml de una suspensión de 1 mg/ml del metoxsaleno; se administran por vía oral 30 mg de la 5,5-difenilhidantoína; y se administran por vía oral 20 mg de la N-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutiril]-L-leucina.

40 [0048] En este documento se describe una terapia de combinación que comprende: (i) una forma de dosificación que contiene melanina (50 mcg) y α -metil-DL-tirosina (75 mg); (ii) una forma de dosificación que contiene 5,5-difenilhidantoína (15 mg) y α -metil-DL-tirosina (75 mg); (iii) una forma de dosificación que contiene 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutiril]-L-leucina (50 mcg) y α -metil-DL-tirosina (75 mg); (iv) una forma de dosificación que contiene 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutiril]-L-leucina (5 mcg), melanotan II (10 mcg) y 5,5-difenilhidantoína (2 mg); y (v) una forma de dosificación que contiene α -metil-DL-tirosina (5 mg) en agua bacteriostática de NaCl. En ciertas realizaciones, la terapia de combinación comprende: (i) una forma de dosificación que contiene melanina (50 mcg) y α -metil-DL-tirosina (75 mg); (ii) una forma de dosificación que contiene 5,5-difenilhidantoína (15 mg) y α -metil-DL-tirosina (75 mg); (iii) una forma de dosificación que contiene rapamicina (0,2 mg) y α -metil-DL-tirosina (75 mg); (iv) una forma de dosificación que contiene rapamicina (0,15 mcg), melanotan II (10 mcg) y 5,5-difenilhidantoína (2 mg); y (v) una forma de dosificación que contiene α -metil-DL-tirosina (5 mg) en agua bacteriostática con NaCl. Las dosis que son dos veces mayores que esto, e incluso cuatro veces mayores que esto, se consideran seguras y eficaces.

55 [0049] En ciertas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas. En ciertas realizaciones, el cáncer de pulmón de células no pequeñas es cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapa IV. En otras realizaciones más, el cáncer es cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, cáncer de cerebro, cáncer de hígado o cáncer testicular. El cáncer también puede ser leucemia o linfoma.

60 [0050] En ciertas realizaciones, la terapia de combinación reivindicada incluye un inhibidor de la tirosina hidroxilasa; un promotor de melanina; un promotor p450 3A4; y/o un inhibidor de la aminopeptidasa de leucina que es un ácido nucleico, proteína, anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo.

65 [0051] La presente invención puede incluir no sólo la etapa de administración descrita, sino también la etapa de evaluación de la progresión de dicho cáncer en dicho sujeto y/o la medida de la proliferación celular. La etapa de

evaluación se puede realizar antes o después de la etapa de administración.

[0052] Las realizaciones adecuadas pueden incluir una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de tirosina hidroxilasa, la melanina y/o un promotor de melanina, un promotor p450 3A4, y un inhibidor de la aminopeptidasa de leucina, tal como se define en las reivindicaciones. La composición farmacéutica puede comprender además un inhibidor de la hormona del crecimiento. La hormona del crecimiento puede ser la hormona del crecimiento pancreático. El inhibidor de la hormona del crecimiento puede ser octreótido o somatostatín. El inhibidor de la tirosina hidroxilasa puede ser un derivado de la tirosina. El derivado de tirosina es α -metil-DL-tirosina. El promotor de la melanina es el melanotan II. El promotor p450 3A4 es 5,5-difenilhidantoína. El inhibidor de la aminopeptidasa leucina es la rapamicina. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además D-leucina.

[0053] También se proporciona en el presente documento kits que comprenden un inhibidor de tirosina hidroxilasa, la melanina y/o un promotor de melanina, un promotor p450 3A4, y un inhibidor de la aminopeptidasa de leucina, tal como se define en las reivindicaciones, junto con el envase para el mismo. El kit puede comprender además un inhibidor de la hormona del crecimiento. La hormona del crecimiento puede ser la hormona del crecimiento pancreático. El inhibidor de la hormona del crecimiento puede ser octreótido o somatostatín. El inhibidor de la tirosina hidroxilasa puede ser un derivado de la tirosina. El derivado de tirosina es α -metil-DL-tirosina. El promotor de la melanina es el melanotan II. El promotor p450 3A4 es 5,5-difenilhidantoína. El inhibidor de la aminopeptidasa de leucina es la rapamicina. Los kits de la invención pueden comprender además D-leucina.

[0054] La terapia de combinación reivindicada es para su uso en métodos de tratamiento de cáncer en un sujeto, que comprende administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de tirosina hidroxilasa, la melanina y/o un promotor de melanina, un promotor p450 3A4, y un inhibidor de aminopeptidasa de leucina, como se ha definido en las reivindicaciones del sujeto que lo necesite. En una realización adecuada, la terapia de combinación reivindicada es para uso en un método para tratar el cáncer que puede comprender además un inhibidor de la hormona del crecimiento. En ciertas realizaciones, se administran simultáneamente al menos dos de los componentes (es decir, melanina, promotores y/o inhibidores). En otras realizaciones, al menos tres de los componentes se administran simultáneamente. Cada uno de los componentes puede ser administrado simultáneamente. En realizaciones adecuadas, los componentes se administran por vía oral, subcutánea, intravenosa, transdérmica, vaginal, rectal o en cualquier combinación de los mismos. La administración transdérmica se puede realizar con ácido oleico, 1-metil-2-pirrolidona o dodecilnonaoxietilenglicol monoéter. En otras realizaciones, los componentes se administran durante un ciclo que consta de cinco a siete días de administración de los componentes y de uno a dos días de no administrar los componentes. Los componentes pueden administrarse a lo largo de al menos seis de dichos ciclos. El inhibidor de la tirosina hidroxilasa puede ser un derivado de la tirosina. El derivado de tirosina es α -metil-DL-tirosina. En una realización adecuada, se administran oralmente 60 mg del derivado de tirosina y se administran subcutáneamente 0,25 ml de una suspensión de 2 mg/ml del derivado de tirosina. El promotor de la melanina es el melanotan II. El promotor p450 3A4 es 5,5-difenilhidantoína. En otra realización adecuada, 30 mg de la 5,5-difenilhidantoína se administran por vía oral. El inhibidor de la aminopeptidasa de leucina es la rapamicina. La hormona del crecimiento puede ser la hormona del crecimiento pancreático. El inhibidor de la hormona del crecimiento puede ser octreótido. La realización puede comprender además administrar una cantidad eficaz de D-leucina. El sujeto puede ser un mamífero y ese mamífero puede ser un humano. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas. En ciertas realizaciones, el cáncer de pulmón de células no pequeñas es cáncer de pulmón de células no pequeñas en la etapa IV. En otras realizaciones, el cáncer es cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, cáncer de cerebro, cáncer de hígado o cáncer testicular. En otras realizaciones, el cáncer es leucemia o linfoma. En otras realizaciones adecuadas, la terapia de combinación reivindicada incluye un inhibidor de tirosina hidroxilasa, un promotor de melanina, un promotor p450 3A4 y un inhibidor de aminopeptidasa de leucina que es uno o más de un ácido nucleico, proteína, anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo. Otra realización adecuada adicionalmente comprende la evaluación de la progresión de dicho cáncer en dicho sujeto. El paso de evaluación puede realizarse antes de dicho paso de administración o el paso de evaluación puede realizarse después de dicho paso de administración.

[0055] La terapia de combinación reivindicada es para su uso en métodos para reducir la proliferación celular en un sujeto, que comprende administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de la tirosina hidroxilasa; melanina y/o un promotor de melanina; un promotor p450 3A4; y un inhibidor de la aminopeptidasa de leucina, como se define en las reivindicaciones del sujeto que lo necesita. En una realización adecuada, la invención puede comprender además un inhibidor de la hormona del crecimiento. En ciertas realizaciones, se administran simultáneamente al menos dos de los componentes (es decir, melanina, promotores e/o inhibidores). En otras realizaciones, al menos tres de los componentes se administran simultáneamente. Cada uno de los componentes puede ser administrado simultáneamente. En realizaciones adecuadas, los componentes se administran por vía oral, subcutánea, intravenosa, transdérmica, vaginal, rectal o en cualquier combinación de los mismos. La administración transdérmica se puede realizar con ácido oleico, 1-metil-2-pirrolidona o dodecilnonaoxietilenglicol monoéter. En otras realizaciones, los componentes se administran durante un ciclo que consta de cinco a siete días de administración de los componentes y de uno a dos días de no administrar los componentes. Los componentes pueden administrarse a lo largo de al menos seis de dichos ciclos. El inhibidor de la tirosina hidroxilasa puede ser un derivado de la tirosina. El derivado de tirosina es α -metil-DL-tirosina. En una realización adecuada, se administran

oralmente 60 mg del derivado de tirosina y se administran subcutáneamente 0,25 ml de una suspensión de 2 mg/ml del derivado de tirosina. El promotor de la melanina es el melanotan II. El promotor p450 3A4 es 5,5-difenilhidantoína. En otra realización adecuada, se administran oralmente 30 mg de la 5,5-difenilhidantoína. El inhibidor de la aminopeptidasa de leucina es la rapamicina. La hormona del crecimiento puede ser la hormona del crecimiento pancreático. El inhibidor de la hormona del crecimiento puede ser octreótido. La invención puede comprender además administrar una cantidad eficaz de D-leucina. El sujeto puede ser un mamífero y el mamífero puede ser un humano. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas. En ciertas realizaciones, el cáncer de pulmón de células no pequeñas es cáncer de pulmón de células no pequeñas en la etapa IV. En otras realizaciones, el cáncer es cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, cáncer de cerebro, cáncer de hígado o cáncer testicular. En otras realizaciones, el cáncer es leucemia o linfoma. En otras realizaciones adecuadas, la terapia de combinación reivindicada incluye un inhibidor de tirosina hidroxilasa, un promotor de melanina, un promotor p450 3A4 y/o un inhibidor de aminopeptidasa de leucina que es uno o más de un ácido nucleico, proteína, anticuerpo o unión a antígeno Fragmento de un anticuerpo. otra realización adecuada comprende además evaluar la progresión de dicho cáncer en dicho sujeto. El paso de evaluación puede realizarse antes de dicho paso de administración o el paso de evaluación puede realizarse después de dicho paso de administración.

[0056] Los siguientes ejemplos de realizaciones específicas para llevar a cabo la presente invención se ofrecen solamente con fines ilustrativos.

[0057] La terapia de combinación reivindicada es para uso en métodos representativos de administración proporcionados en el presente documento. Varias realizaciones de la presente invención son para uso en métodos de administración de una composición farmacéutica o terapia de combinación a un paciente humano para el tratamiento del cáncer. La invención puede comprender administrar una composición farmacéutica o terapia de combinación por vías de administración generalmente aceptadas (por ejemplo, oral, subcutánea, parenteral, inhalación, tópica, etc.). En algunos casos, una composición farmacéutica o terapia de combinación puede administrarse por vía oral y/o subcutánea. En algunos casos, se puede administrar una composición farmacéutica o terapia de combinación a pacientes humanos entre las comidas.

[0058] En ciertas realizaciones de la presente invención, una composición o combinación de terapia farmacéutica puede administrarse a un paciente humano durante 5 días por semana durante un período de 6 semanas, la creación de un ciclo de 30 días de tratamiento. Dependiendo del resultado después de 6 semanas o un ciclo de tratamiento, se pueden administrar ciclos adicionales de la composición farmacéutica o terapia de combinación.

[0059] También se describen aquí:

- composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de tirosina hidroxilasa; y melanina, un promotor de melanina, o una combinación de los mismos (preferiblemente melanina);
- composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de tirosina hidroxilasa y un promotor p450 3A4;
- composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de tirosina hidroxilasa y un inhibidor de aminopeptidasa de leucina; y
- Las composiciones farmacéuticas que comprenden melanina, un promotor de melanina o una combinación de los mismos (preferiblemente melanotan II); un promotor p450 3A4; y un inhibidor de la aminopeptidasa de leucina.

[0060] El inhibidor de la tirosina hidroxilasa en tales composiciones es preferiblemente α -metil-DL-tirosina, el promotor p450 3A4 es preferiblemente 5,5-difenilhidantoína, y el inhibidor de aminopeptidasas de leucina preferiblemente es N-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutiril]-L-leucina. En el presente documento también se describen kits que comprenden cada una de estas composiciones farmacéuticas, junto con una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de tirosina hidroxilasa; así como los métodos que comprenden administrar cada una de las composiciones farmacéuticas a un paciente junto con una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la tirosina hidroxilasa, preferiblemente de manera que se administren al paciente dentro de un período de 24 horas.

EJEMPLO 1

[0061] Un estudio clínico se realizó para evaluar la eficacia, la seguridad, la aceptabilidad y la tolerabilidad de una terapia de combinación de acuerdo con realizaciones de la presente invención como un tratamiento para el cáncer metastásico.

[0062] La terapia de combinación comprende lo siguiente:

- (a) cápsula que contiene melanina (50 mcg) y α -metil-DL-tirosina (75 mg), administrada por vía oral;
- (b) cápsula que contiene 5,5-difenilhidantoína (15 mg) y α -metil-DL-tirosina (75 mg), administrada por vía oral;
- (c) cápsula que contiene 5,5-difenilhidantoína (15 mg) y α -metil-DL-tirosina (75 mg), administrada por vía oral;
- (d) cápsula que contiene rapamicina (0,2 mg) y α -metil-DL-tirosina (75 mg), administrada por vía oral;

- (e) suspensión que contiene rapamicina (0,15 mcg), melanotan II (10 mcg) y 5,5-difenilhidantoína (2 mg), administrada por vía subcutánea; y
- (f) suspensión que contiene α -metil-DL-tirosina (5 mg) en agua bacteriostática de NaCl, administrada por vía subcutánea.

5 [0063] A cada paciente se le administró la terapia de combinación cinco días a la semana durante seis semanas. Más de 200 pacientes fueron examinados. Los criterios incluyeron pacientes con cualquier cáncer metastásico. Treinta pacientes que cumplían con los criterios fueron aceptados y participaron en el estudio.

10 **Tratamiento del cáncer de mama metastásico**

[0064] Catorce pacientes en el estudio padecían de cáncer de mama metastásico. La información del paciente y los resultados son los siguientes en la Tabla 1:

15

Tabla 1	
Características del paciente	
Edad promedio	55 (40-70 años de edad)
Hembra	14/14
Caucásico	13/14
Antes del estudio	
Rechazo del tratamiento de rutina antes de la inscripción en el estudio	4/14
Se utilizó todo el tratamiento disponible y se consideraron incurables.	10/14
Resultados del tratamiento	
1-3 puntos de mejora en la calificación de ECOG	11/14
Mejora de 1-5 puntos en la calificación EORTC (escala 1-7)	10/14
Peso	
Subida de peso	4/14 (1-5 lbs)
Mismo peso mantenido	6/14
Peso perdido	4/14 (1-2 lbs)
Dolor	
Reducción del nivel de dolor (escala de 1 a 10)	8/14 (1-9)
Ingresó en estudio sin dolor y mantenido al mismo nivel	6/14
Ingresó en estudio sobre medicamentos para el dolor	6/14
Ya no se necesitan medicamentos para el dolor al final del ciclo	5/6
Evidencia de cáncer	
Libre de enfermedad con examen físico normal, revisión de sistemas e imágenes	3/14
Reducción significativa en la cantidad y/o tamaño del tumor más grande	5/14
Reducción en la cantidad y/o tamaño del tumor más grande	2/14
Sin progresión del cáncer	4/14
Supervivencia	
Vivo	14/14
33-37 sem.	4/14
27-29 sem.	5/14
12-19 sem.	5/14
Estado actual	
Se fue a casa	3/14
Tratamiento continuo	11/14

20

25

30

35

40

45

50

55 Un efecto secundario de la terapia fue la hiperpigmentación en todos los pacientes. En general, todos los pacientes toleraron la terapia de combinación y no se informaron eventos adversos.

60 [0065] Más de 200 pacientes con cáncer fueron examinados en un ensayo clínico. Treinta (30) sujetos que cumplieron con los criterios de estudio aceptados. La edad promedio de los pacientes fue de 56 años con un rango de 30 a 70 años. A los pacientes en el estudio se les administró un régimen de tratamiento que incluía un inhibidor de tirosina hidroxilasa (es decir, α -metil-DL tirosina), un promotor de melanina (es decir, melanotan II), un promotor p450 3A4 (es decir, 5,5-difenilhidantoína), y un inhibidor de la aminopeptidasa de leucina (es decir, la rapamicina). Estos compuestos se administraron en cada uno de los cinco días por semana durante un período de seis semanas, con uno o dos días de descanso entre los ciclos semanales.

65 [0066] Después de seis semanas de tratamiento, 12 de los 30 pacientes (40%) mantienen la misma calificación bajo

la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-5 escala (ver Oken, et al., Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group, Am. J. Clin. Oncol., 5: 649-655, 1982). Catorce (14) de 30 (46%) tuvieron una mejora de 1-3 puntos en su calificación de ECOG.

5 **[0067]** Catorce (14) de los 30 pacientes (46%) mantuvieron la misma calificación en virtud de la European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core (EORTC) 1-7 escala (véase, por ejemplo, Bergman, et al., The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) para su uso en ensayos clínicos de cáncer de pulmón, EORTC Study Group on Quality of Life, Eur. J. Cancer, 1994. 30A (5): p. 635-42). Dieciséis (16) de 30 (54%) tuvieron una mejora de 1 a 5 puntos en su calificación EORTC.

[0068] Once (11) de los 30 pacientes aumentaron de peso de 1 a 9 libras, 17 de 30 se mantuvieron con el mismo peso, y 2 de 30 perdió 1 a 2 libras.

15 **[0069]** Trece (13) de 30 (43%) tenían una reducción en los niveles de dolor. Diecisiete (17) de 30 (57%) ingresaron con dolor mínimo y mantuvieron el mismo nivel. Nueve (9) de 30 (30%) ingresaron al estudio sobre medicamentos para el dolor y 8 de esos nueve (89%) ya no necesitaban medicamentos para el dolor al final del ciclo.

20 **[0070]** No se detectó ninguna enfermedad en cuatro (4) de 30 (13%) con examen físico normal, revisión de los sistemas, y de imagen. Ocho (8) de 30 (27%) tuvieron una reducción significativa en la cantidad de tumores y/o el tamaño del tumor más grande. Ocho (8) de 30 (27%) mostraron una reducción en la cantidad de tumores y/o el tamaño del tumor más grande. Diez (10) de 30 (33%) no mostraron progresión de la enfermedad.

25 **[0071]** Veintinueve (29) de los 30 pacientes estaban vivos con una supervivencia media de 22 semanas. Trece (13) de 30 (43%) fueron liberados y se fueron a casa. Diecisiete (17) de 30 (57%) continúan con el tratamiento. Todos los sujetos desarrollaron hiperpigmentación.

30 **[0072]** En general, el tratamiento indicado anteriormente fue bien tolerado por los sujetos, sin acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, y se han documentado respuestas al tratamiento al 100%.

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

35 **[0073]** En el presente documento se describen métodos para inducir la producción de melanina *in vivo* con uno o ambos de metoxsalen y melanotan y/o mediante la administración de melanina. Sin pretender limitarse a ninguna teoría particular de operación, se cree que la melanina es beneficiosa debido a su naturaleza fotocatalítica y su capacidad para convertir varias longitudes de onda de radiación electromagnética ambiental o inducida en energía eléctrica, potenciando así las reacciones o dislocaciones deseables. En algunos pacientes, ya sea debido a la variación genética, la enfermedad, la necesidad de una disponibilidad acelerada, o para obtener la máxima eficacia, se ha determinado que la melanina se combina de manera mecánica o química con la α -metil-DL-tirosina antes de la administración.

40 **[0074]** La melanina como fotocatalizador se cree que tienen polaridad en puntos en su masa física. Se ha determinado que las partículas pequeñas de melanina pueden producir menos energía eléctrica que las partículas más grandes, y una pluralidad de partículas de melanina tienden a no acumularse en formaciones específicas de polaridad. Un método efectivo para obtener un alto rendimiento de energía eléctrica a partir de la melanina es formar la melanina en partículas grandes y polarizadas. Por implicación, se cree que las nanopartículas, independientemente de cantidad, no son tan deseables como las partículas más grandes para el tratamiento del cáncer, y las partículas más grandes tienen una mayor capacidad para ser aceptadas por las membranas de las células cancerosas.

50 **[0075]** De acuerdo con ciertas realizaciones, la melanina se combina con α -metil-DL-tirosina en al menos tres maneras.

55 1) La melanina, ya sea de origen natural o sintética, se mezcla mecánicamente con fuerza compresiva para adherir la melanina, que no es soluble en agua y es algo maleable, con la α -metil-DL-tirosina. Después de la combinación inicial de estos componentes, es deseable agregar α -metil-DL-tirosina adicional hasta que se logre una cobertura sustancial de la melanina.

60 2) La melanina se puede solubilizar mediante muchos métodos, como se describe en la patente de los Estados Unidos N° 5.225.435. Un método preferido consiste en mezclar melanina con agua destilada y peróxido de hidrógeno para lograr una concentración de melanina de al menos 5 por ciento en peso, y luego colocar la composición resultante en un horno de microondas hasta que alcance un punto de ebullición. La melanina disuelta que se produce se utiliza para infundir o saturar a través de la masa de α -metil-DL-tirosina. La composición se seca luego y se usa el polvo seco.

65 3) La α -metil-DL-tirosina se coloca en agua destilada con 5-benciloxi-6-metoxi-indol y se sella durante un período de hasta por un mes. Se cree que la porción L de la α -metil-DL-tirosina racémica se convierte en melanina (DOPA). El tamaño de la partícula de melanina se puede controlar controlando el tiempo del período de

crecimiento. El polvo producido se limpia y se seca. La proporción de la mezcla racémica ya no es 50/50, pero la utilidad de los ingredientes combinados químicamente facilita la penetración de la melanina incluso con un componente L reducido y parece ofrecer un beneficio potencialmente suficiente.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una terapia de combinación que comprende:
- 5 un inhibidor de la tirosina hidroxilasa que es α -metil-DL-tirosina;
un promotor de melanina que es melanotan II;
un promotor p450 3A4 que es 5,5-difenilhidantoína; y
un inhibidor de la aminopeptidasa de leucina que es la rapamicina.
- 10 2. Un inhibidor de la tirosina hidroxilasa que es α -metil-DL-tirosina, para uso en el tratamiento del cáncer en combinación con:
- un promotor de melanina que es melanotan II;
15 un promotor p450 3A4 que es 5,5-difenilhidantoína; y
un inhibidor de la aminopeptidasa de leucina que es la rapamicina.
3. Un promotor de melanina que es melanotan II, para uso en el tratamiento del cáncer en combinación con:
- un inhibidor de la tirosina hidroxilasa que es α -metil-DL-tirosina;
20 un promotor p450 3A4 que es 5,5-difenilhidantoína; y
un inhibidor de la aminopeptidasa de leucina que es la rapamicina.
4. Un promotor p450 3A4 que es 5,5-difenilhidantoína, para uso en el tratamiento del cáncer en combinación con:
- 25 un inhibidor de la tirosina hidroxilasa que es α -metil-DL-tirosina;
un promotor de melanina que es melanotan II; y
un inhibidor de la aminopeptidasa de leucina que es la rapamicina.
5. Un inhibidor de la aminopeptidasa de leucina que es la rapamicina, para uso en el tratamiento del cáncer en combinación con:
- 30 un inhibidor de la tirosina hidroxilasa que es α -metil-DL-tirosina;
un promotor de melanina que es melanotan II; y
un promotor p450 3A4 que es 5,5-difenilhidantoína.
- 35 6. El inhibidor de la tirosina hidroxilasa, el promotor de la melanina, el promotor p450 3A4 o el inhibidor de la aminopeptidasa de leucina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en el que el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, cáncer de cerebro, cáncer de hígado, cáncer de testículo, leucemia o linfoma.
- 40 7. El inhibidor de la tirosina hidroxilasa, el promotor de la melanina, el promotor p450 3A4 o el inhibidor de la aminopeptidasa de leucina para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el cáncer es cáncer de mama.
- 45 8. El inhibidor de la tirosina hidroxilasa, el promotor de la melanina, el promotor p450 3A4 o el inhibidor de la aminopeptidasa de leucina para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas.
9. La terapia de combinación según la reivindicación 1, que comprende además D-leucina; o el inhibidor de tirosina hidroxilasa, el promotor de melanina, el promotor p450 3A4 o el inhibidor de aminopeptidasa de leucina para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-8, además en combinación con D-leucina.
- 50 10. La terapia de combinación según la reivindicación 1 o 9, que comprende además un inhibidor de la hormona del crecimiento; o el inhibidor de tirosina hidroxilasa, el promotor de melanina, el promotor p450 3A4, o el inhibidor de aminopeptidasa de leucina para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-9, además en combinación con un inhibidor de hormona de crecimiento.
- 55 11. La inhibición de la ortetirosinahidroxilasa, el promotor de la melanina, el promotor p450 3A4 o el inhibidor de la aminopeptidasa de leucina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-10, además de la combinación con la melanina.
- 60 12. La terapia de combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 9-11; o el inhibidor de tirosina hidroxilasa, el promotor de melanina, el promotor p450 3A4 o el inhibidor de aminopeptidasa de leucina para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-11, en el que los inhibidores y promotores se proporcionan en formas de dosificación individuales.
- 65

13. La terapia de combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 9-11; o el inhibidor de tirosina hidroxilasa, el promotor de melanina, el promotor p450 3A4 o el inhibidor de aminopeptidasa de leucina para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-11, en donde los inhibidores y promotores se proporcionan en una forma de dosificación única.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65