

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 708**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2011 PCT/IL2011/000346**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2011 WO11135574**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2011 E 11774538 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 2563120**

54 Título: **Composiciones que comprenden triyodotironina y un agente antitiroideo para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

28.04.2010 US 328825 P

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

05.11.2020

73 Titular/es:

ASHUR-FABIAN, OSNAT (50.0%)

6 Hagefen Street

42810 Zur Moshe, IL y

HERCBERGS, ALECK (50.0%)

72 Inventor/es:

ASHUR-FABIAN, OSNAT y

HERCBERGS, ALECK

74 Agente/Representante:

FLORES DREOSTI, Lucas

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 791 708 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

Composiciones que comprenden triyodotironina y un agente antitiroideo para el tratamiento del cáncer

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a composiciones y kits para el tratamiento del cáncer.

5 TÉCNICA ANTERIOR

[0002] La siguiente es una lista de la técnica anterior que se considera pertinente para describir el estado de la técnica en el campo de la invención, algunas de las cuales también se analizan a continuación.

[1] Singer PA, *et al.* JAMA. 1995; 8; 273(10):808-12.

[2] Joffe RT y Levitt AJ, *Psychosomatics* 2007; 48:5.

10 [3] Joffe y Sokolov. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2000; 3(2):143-147.

[4] Agid y Lerer, *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003; 6(1):41-9.

[5] Cooper-Kazaz R, *et al. Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64(6):679-88.

[6] Ginsberg J, *CMAJ.* 2003; 4; 168(5):575-85.

[7] Hercbergs y Leith, *J Natl Cancer Inst.* 1993 Ago 18;85(16):1342-3.

15 [8] Hellevik AI, *et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18(2):570-4.

[9] Kumar MS, *et al. Cancer Res.* 1979; 39(9):3515-8.

[10] Rosenberg AG *et al. Urology.* 1990; 35(6):492-8.

[11] Nelson M, *et al. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 132(10):1041-6.

[12] Cristofanilli M, *et al. Cancer.* 2005; 15; 103(6):1122-8.

20 [13] Theodossiou C, *et al. Cancer.* 1999; 86(8): 1596-1601.

[14] Patente estadounidense n.º 6,017,958.

[15] Hercbergs A, *et al. Anticancer Research,* 2003; 23:617-626.

[16] Garfield DH y Hercbergs A, *JCO.* 2008; 26(32): 5304-5309.

[17] Solicitud de patente japonesa n.º 63-79824.

25 [18] Desgrosellier JS, *et al. Nature Reviews Cancer.* 2010; 10: 9-22.

[19] Davis FB, *et al. Cancer Res.* 2006; 66(14):7270-5.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

30 [0003] Las hormonas tiroideas tiroxina (T₄) y triyodotironina (T₃) juegan un papel importante en el crecimiento, el desarrollo y la diferenciación de las células normales. La tiroxina (3,5,3',5'-tetrayodotironina, T₄), es la principal hormona secretada por las células foliculares de la glándula tiroides. La triyodotironina, (T₃) es una hormona tiroidea similar a la T₄, pero con un átomo de yodo menos por molécula. La hormona estimulante de la tiroides (TSH), secretada por la hipófisis, controla la producción de T₄ y T₃. En la tiroides, la T₄ se convierte en T₃, sin embargo, la mayoría de la T₃ circulante se forma periféricamente por desyodación de la T₄ (85 %). Por lo tanto, la T₄ actúa como una prohormona para la T₃.

35 [0004] La T₄ es la hormona tiroidea estándar utilizada para la terapia de sustitución en pacientes con hipotiroidismo [1]. Se revisó la T₄ en combinación con la T₃ para el tratamiento del hipotiroidismo clínico [2]. La T₄ en combinación con la T₃ o la T₄ sola también se han utilizado para tratar diversos trastornos del estado de ánimo como la depresión unipolar [3] y la depresión mayor. Se descubrió que la T₃ sola (a dosis diarias de 25-50 µg durante 4 semanas) era eficaz en el tratamiento de la depresión en pacientes que no responden a los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina [4].
40 Asimismo, la T₃ (20-25 µg por día durante 1 semana; 40-50 µg/día después) se combinó con sertralina para tratar la depresión [5].

[0005] El exceso de hormonas tiroideas (es decir, hipertiroidismo) que da como resultado un exceso de T₃ y T₄ libre circulantes o ambas, que es un indicio de enfermedad de Grave, puede tratarse utilizando fármacos antitiroideos como propiltiouracilo (PTU) y metimazol [6].

5 [0006] La investigación actual señala una relación entre el nivel de hormona tiroidea y el riesgo de desarrollar cáncer. Los estudios clínicos, además de los estudios en animales, han sugerido que las hormonas tiroideas pueden modular positivamente las células neoplásicas. Por otro lado, se postuló que la disminución de los niveles de hormonas tiroideas (es decir, introduciendo un estado hipotiroideo) puede dar lugar a una disminución de la tumorigenicidad y a un aumento de la supervivencia. Por ejemplo, Hercbergs y Leith informaron sobre un paciente que padecía cáncer de pulmón metastásico en el que se documentó una remisión espontánea del cáncer, seguido de un episodio de coma mixedematoso (niveles de hormonas tiroideas extremadamente bajos) [7].

10 [0007] Hellevik AI *et al.* demostraron que los niveles de TSH sugestivos de la función hipertiroidica se asociaron con un mayor riesgo de cáncer [8]. Kumar MS, *et al.* También demostraron, utilizando un modelo animal, que la T₄ estimula el crecimiento tumoral y la metástasis [9].

15 [0008] Rosenberg AG *et al.* sugirieron una relación epidemiológica entre la disfunción tiroidea y el carcinoma de células renales [10].

[0009] Nelson M, *et al.* informaron de una mejor supervivencia en pacientes con cáncer hipotiroideo de cabeza y cuello y plantearon la hipótesis de que mantener al paciente en un nivel clínicamente tolerable de hipotiroidismo puede tener un efecto beneficioso con respecto a su enfermedad neoplásica [11].

20 [0010] Cristofanilli M, *et al.* señalaron un riesgo reducido y una edad considerablemente mayor al inicio/diagnóstico de carcinoma de mama primario en pacientes que padecían hipotiroidismo primario [12].

[0011] Theodossiou C, *et al.* indican que los tumores humanos de próstata y de pulmón no crecen bien en ratones desnudos hipotiroideos. [13].

[0012] Mendeleyev J, *et al.* describieron un método para el tratamiento de un tumor maligno utilizando un análogo de T₄ que no presentaba actividad hormonal significativa [14].

25 [0013] Hercbergs A, *et al.* describen que el hipotiroidismo químico inducido por propiltiouracilo con dosis altas de tamoxifeno prolongó la supervivencia en el glioma recurrente de alto grado. [15]. Hercbergs A también descubrió una correlación altamente significativa entre una disminución de tiroxina libre por debajo del intervalo de referencia y la supervivencia sin progresión de seis meses [16].

30 [0014] La solicitud de patente japonesa 63-79824 [17] describe agentes carcinostáticos que comprenden como principios activos yodotirosina, como monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT); y/o yodotironina, como triyodotironina (T₃) y yodotiroxina (T₄). El intervalo de dosis descrito para MIT y DIT es de 10 mg a 10g/día por 50 kg de peso corporal, para administrarse por inyección intravenosa o de forma oral; y con respecto a la T₃ y la T₄, la administración incluye inyección IV en el intervalo de 1 µg a 1 mg/día por 50 kg de peso corporal, preferiblemente utilizando ambas en dosis de 0,1 mg/día por 50 kg de peso corporal a 25 µg/día, e incluso más preferiblemente administración oral de tirosina y yodo en dosis de 10 mg a 10 g/día por 50 kg de peso corporal.

35 [0015] La T₃ y, de forma más potente, la T₄ afectan a la división celular y la angiogénesis a través de la unión a la integrina αVβ3, comúnmente sobreexpresada en muchas células cancerosas [18]. Al actuar a través de un receptor de la superficie celular, la hormona tiroidea es un factor de crecimiento para las células de glioma [19].

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

40 [0016] Para comprender la invención y ver cómo se puede llevar a cabo en la práctica, a continuación se describirán modos de realización, a modo de ejemplo no limitativo únicamente, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

45 Las **figuras 1A-1P** son imágenes por resonancia magnética (IRM) cerebrales que muestran la respuesta al tratamiento con carboplatino. La fila 1 representa la recuperación de la inversión atenuada de fluido (FLAIR, por sus siglas en inglés) ponderada en T-1. Las filas 2-4, imágenes ponderadas en T1 con gadolinio, mostradas en las vistas horizontal (filas 1 y 2), sagital (fila 3) y coronal (fila 4). (**Fig. 1A-1D**) Diagnóstico (**Fig. 1E-1H**) En la progresión, después de 9 meses de tratamiento con temozolomida (un agente alquilante oral), se percibe nueva señal FLAIR a lo largo de las radiaciones ópticas izquierdas (flecha) (**Fig. 1I-1L**) Mejora 4 semanas después de tratamiento combinado de propiltiouracilo (PTU) + carboplatino (**Fig. 1M-1P**) Resolución cercana de los cambios hiperintensos de FLAIR 18 meses después.

50 La **figura 2** es un gráfico que muestra los niveles de TSH y T₄ libre bajo terapia de inducción hipotiroidea del diagnóstico de la enfermedad del paciente del ejemplo 1 hasta el comienzo de bevacizumab+carboplatino. El eje Y indica el nivel de T₄ libre (pmol/l, ◆) o TSH (mIU/ml, ■). El eje X indica las fechas de los análisis de sangre individuales. Las flechas verticales indican fechas específicas del análisis de la enfermedad y diversos tratamientos

para la inducción del hipotiroidismo (PTU solo y combinado con liotironina sódica (Cytomel®)) y tratamientos de quimioterapia seleccionados.

Las **figuras 3A-3E** son IRM cerebrales ponderadas en T-1 con gadolinio en recurrencia de la enfermedad, donde la **Fig. 3A** muestra la recurrencia de la enfermedad medida en mayo de 2009. La **fig. 3B** muestra el estado del tumor 3 meses después. La **fig. 3C** muestra el estado del tumor en los 4 meses posteriores, sin mostrar respuesta al tratamiento y la progresión del tumor. La **fig. 3D** muestra el estado del tumor un mes después, mostrando respuesta a un tratamiento combinado de bevacizumab + carboplatino+ PTU+Cytomel®. La **figura 3E** muestra la respuesta continua en los 4 meses posteriores utilizando el mismo tratamiento. El tumor está marcado en todas las figuras mediante una flecha blanca.

5

10 SUMARIO DE LA INVENCION

[0017] La presente invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende:

- (i) triyodotironina (T₃) o un análogo bioquímico de esta que tiene un esqueleto de tironina y muestra una actividad hormonal T₃ al menos parcial, y
- (ii) al menos un agente antitiroideo;

15

donde dicha combinación está destinada a utilizarse en el tratamiento del cáncer en un sujeto que recibe una terapia contra el cáncer y donde la cantidad de T₃ o de análogo bioquímico de esta para la administración diaria se encuentra entre aproximadamente 5µg y entre aproximadamente 40µg.

[0018] La combinación farmacéutica para su uso puede ser eficaz para lograr al menos uno de los siguientes:

- (a) sensibilización del cáncer al tratamiento anticancerígeno;
- (b) tratamiento del cáncer.

20

La T₃ y dicho al menos un agente antitiroideo están destinados a utilizarse en administraciones separadas o dentro de una única composición.

[0019] El análogo bioquímico puede ser un isómero L de T₃, preferiblemente, liotironina sódica.

[0020] El agente antitiroideo puede ser un fármaco a base de tioamida, como propiltiouracilo (PTU) o metimazol.

25

[0021] La combinación farmacéutica puede comprender metimazol en una cantidad para una administración diaria de entre 10 mg y 80 mg, o PTU en una cantidad para una administración diaria de entre 100 mg y 1200 mg.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE ALGUNOS MODOS DE REALIZACIÓN NO LIMITATIVOS

[0022] La presente invención se basa en los siguientes hallazgos científicos:

30

- el tratamiento de los pacientes con cáncer con Cytomel®, una hormona tiroidea T₃ sintética (a 5-40 µg/día) dio como resultado una disminución de los niveles de T₄ y, por lo tanto, ralentizó el crecimiento del cáncer. Estos hallazgos clínicos se correlacionaron con que el sujeto se encontraba en un estado de hipotiroidismo moderado, según lo indicado por los niveles bajos (por debajo de lo normal) de T₄ en la sangre del sujeto y valores de TSH por encima de lo normal;

35

- el tratamiento combinado de sujetos con cáncer con un agente antitiroideo, como metimazol o PTU, en combinación con Cytomel®, ralentizó el crecimiento del tumor y/o mejoró la sensibilidad de las células tumorales a la quimioterapia y/o la radioterapia.

[0023] Por lo tanto, de conformidad con el primero de sus aspectos, se proporciona una composición para su uso en un método terapéutico que comprende administrar a un sujeto que necesita un tratamiento terapéutico:

(i) triyodotironina (T₃) o un análogo bioquímico de esta; y

40

(ii) al menos un tratamiento antitiroideo seleccionado de entre el grupo consistente en tratamiento con un agente antitiroideo, tratamiento con yodo radioactivo y extirpación quirúrgica de toda la glándula tiroidea o parte de ella.

[0024] Como se utiliza en el presente documento, «análogo bioquímico» de T₃ indica cualquier compuesto que presente un esqueleto de tironina y muestre una actividad hormonal de T₃ al menos parcial. En algunos modos de realización, el análogo bioquímico de T₃ es un isómero L de T₃. En algunos otros modos de realización, el análogo bioquímico de T₃ es un derivado yodado de la tironina. En algunos otros modos de realización adicionales, el análogo bioquímico de T₃ es un isómero L de T₃ es liotironina sódica.

45

- [0025] Preferiblemente, el análogo bioquímico de T₃ es un derivado yodado de la tironina. Dichos derivados yodados pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica, como el descrito por Gunther Hillman en la patente de Gran Bretaña n.º GB 851,610 titulada: *Methods of producing iodine derivatives of thyronine*. Una lista no limitativa de derivados yodados de tironina incluye 3',5',3-triyodotironina (rT₃), hormona derivada de rT₃, como 3',3-diyodotironina, 3',5'-diyodotironina, 5',3'- diyodotironina, 3'-yodotironina, 5'-yodotironina, 3-yodotironina, 3'-bromo-5'-yodo-3,5-di-yodotironina, 3'-cloro--5'-yodo-3,5-diyodotironina, isómero de 3,5,3'-triyodotironina, p. ej., ácido triyodotiropropiónico, así como el isómero L de triyodotironina. En un modo de realización particular de la invención, el análogo bioquímico es liotironina sódica que es el isómero L de triyodotironina (LT₃), (comercializado con el nombre comercial Cytomel® o Tertroxin® en Australia).
- [0026] Otros análogos bioquímicos pueden incluir amidas de compuestos de yodotironina, como los descritos por Cree Gavin *et al.* en la patente estadounidense n.º 4,426,453 titulada: *Derivatives of iodothyronine compounds and their use in an assay for the free iodothyronine compounds*.
- [0027] El análogo bioquímico de T₃ muestra al menos parcialmente una actividad hormonal de T₃ suficiente para, por ejemplo, indicar a la hipófisis que hay suficiente T₃ en la circulación y que da como resultado la reducción de la producción de T₄.
- [0028] El término "**tratamiento antitiroideo**" se utiliza para indicar el tratamiento con un agente antitiroideo, el tratamiento con yodo radioactivo (I¹³¹) para destruir la glándula tiroidea o tratamiento de tiroidectomía para extirpar toda la glándula tiroidea o parte de ella (el tratamiento de tiroidectomía puede consistir en hemitiroidectomía (o «lobectomía unilateral») en la que solo se extirpa la mitad de la tiroidea o istmectomía en la que se extirpa la banda de tejido (o istmo) que conecta los dos lóbulos de la tiroidea).
- [0029] El **agente antitiroideo**, según se define en el presente documento, es cualquier agente químico o biológico que es capaz de disminuir la cantidad de hormona tiroidea producida por la glándula tiroidea. En la técnica se conocen una variedad de agentes antitiroideos.
- [0030] En algunos modos de realización, el agente antitiroideo es un fármaco a base de tioamida.
- [0031] Sin estar limitado a ello, el agente antitiroideo se selecciona de entre propiltiouracilo (PTU), metimazol (también conocido como Tapazole® o Thiamazole®) y Carbimazol.
- [0032] En algunos modos de realización, p. ej., al referirse al tratamiento de un sujeto con cáncer, el método de la invención comprende la administración de metimazol en una cantidad de entre 10 mg y 80 mg por día, o de PTU en una cantidad de entre 100 mg y 1200 mg por día.
- [0033] En general, en el contexto de la presente invención, el término «**tratamiento**», «**tratar**», o cualquier variación lingüística del mismo, se utiliza en el presente documento para referirse a la obtención de un efecto farmacológico y fisiológico deseado en el bienestar del paciente. Como tal, el efecto puede ser profiláctico en cuanto a la prevención o prevención parcial de una afección no deseada o síntomas no deseados en el sujeto en predisposición a desarrollar la afección y/o puede ser terapéutico en cuanto a la curación o curación parcial de una afección, síntoma o efecto adverso no deseados ya existentes atribuidos a la afección. Por consiguiente, el término «**tratamiento**», como se utiliza en el presente documento, cubre cualquiera de los siguientes (a) evitar que ocurra la afección en un sujeto que puede estar predispuesto a tener la afección (p. ej., cáncer), pero todavía no se le ha diagnosticado, p. ej., los síntomas clínicos de la afección todavía no se han desarrollado a un nivel detectable; (b) inhibir el desarrollo de la afección o sus síntomas clínicos, como fiebre o inflamación; o (c) provocar la regresión de la afección y/o sus síntomas.
- [0034] En un modo de realización, la composición de la presente invención es eficaz para tratar a un sujeto con cáncer. De conformidad con este modo de realización, el tratamiento puede ser eficaz para lograr al menos uno de los siguientes:
- (a) sensibilización en el sujeto del cáncer al tratamiento anticancerígeno;
 - (b) tratamiento de las células cancerosas.
- [0035] En el contexto del tratamiento del cáncer, el término «**sensibilización al tratamiento anticancerígeno**» se utiliza para indicar un efecto del tratamiento dando lugar al menos un tratamiento antitiroideo y T₃ o análogo bioquímico de esta a una sensibilidad estadísticamente significativa de las células cancerosas al tratamiento anticancerígeno. Por lo tanto, la sensibilización puede incluir un aumento de la sensibilidad de las células cancerosas al tratamiento anticancerígeno, así como hacer que las células resistentes a los fármacos se vuelvan sensibles al tratamiento anticancerígeno (p. ej., en caso de células resistentes a múltiples fármacos). En algunos modos de realización, la sensibilización puede permitir de esta manera la reducción de una cantidad requerida del tratamiento anticancerígeno (como radioterapia o fármaco quimioterapéutico) que de otro modo se requeriría sin la sensibilización.
- [0036] El tratamiento anticancerígeno puede ser uno o más seleccionado de entre el grupo consistente en quimioterapia, radioterapia, terapia con anticuerpos monoclonales, terapia con inhibidores de la angiogénesis, terapia

biológica, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre de sangre periférica, terapia génica para el cáncer, hipertermia, terapia con láser, terapia fotodinámica y terapias dirigidas contra el cáncer.

5 **[0037]** La quimioterapia comprende el tratamiento con uno o más fármacos quimioterapéuticos seleccionados de entre agentes alquilantes, antimetabolitos, antraciclinas, alcaloides vegetales, inhibidores de topoisomerasa o cualquier otro agente antitumoral que afecte de alguna manera a la división celular o la síntesis y la función del ADN. Algunos ejemplos no limitantes de fármacos quimioterapéuticos que se utilizan en el contexto de la presente invención incluyen amsacrina (Amsidine®); bleomicina, busulfán, capecitabina (Xeloda®), carboplatino, carmustina (BCNU®), clorambucilo (Leukeran®), cisplatino, cladribina (Leustat®), clofarabina (Evoltra), crisantaspasa (Erwinase®), ciclofosfamida, citarabina (ARA-C), dacarbazina (DTIC®), dactinomicina (Actinomicina D®), daunorrubicina docetaxel (Taxotere®), doxorubicina, epirubicina, etopósido (Vepesid®, VP-16®), fludarabina (Fludara®), fluorouracilo (5-FU®), gemcitabina (Gemzar®), hidroxiaurea (Hidroxicarbamida, Hydrea®), idarubicina (Zavedos), ifosfamida (Mitoxana), irinotecán (CPT-11®, Campto®), leucovorina (ácido folínico), doxorubicina liposomal (Caelyx®, Myocet®), daunorrubicina liposomal (DaunoXome®), lomustina, melfalán, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, oxaliplatino (Eloxatin®), paclitaxel (Taxol®), pemetrexed (Alimta®), pentostatina (Nipent®), procarbazona, raltitrexed (Tomudex®), estreptozocina (Zanosar®), tegafur-uracilo (Uftoral®), temozolomida (Temodal®), tenipósido (Vumon®).

10 **[0038]** La composición de la invención puede ser eficaz también para tratar las células cancerosas. El tratamiento de las células cancerosas ha de entenderse como cualquier efecto en las células que dé lugar a uno o más de entre reducción del volumen de las células cancerosas, inhibición o provocación del cese de la proliferación de las células cancerosas, provocación de la muerte de las células cancerosas (p. ej., apoptosis, necrosis, etc.), eliminación de las células del cuerpo del sujeto, inducción de la detención del ciclo celular.

15 **[0039]** Como se utiliza en el presente documento, «cáncer», que se utiliza indistintamente con el término «células cancerosas», se refiere a cualquier tipo de células que están asociadas a la formación de un tumor canceroso. El cáncer puede seleccionarse de entre el grupo consistente en carcinoma, sarcoma, linfoma y leucemia, tumor de células germinales y blastoma.

20 **[0040]** Las células cancerosas tratadas mediante la composición de la invención pueden ser las asociadas a tumores sólidos o tumores líquidos.

25 **[0041]** Los ejemplos no limitativos de tumores sólidos incluyen donde el cáncer sólido se selecciona de entre el grupo consistente en tumores vascularizados, cánceres gonadales, cáncer gastrointestinal, cáncer de esófago, cáncer de esófago de Barrett, cáncer oral, cáncer de parótida, cáncer nasofaríngeo, cáncer de tiroides, cáncer del SNC, cánceres urogenitales, cánceres de piel, huesos y cánceres de tejido conectivo. En un modo de realización, el cáncer sólido es glioma, p. ej., glioblastoma.

30 **[0042]** Los ejemplos no limitativos de tumores líquidos incluyen mieloma múltiple, gammapatía de Waldenstrom (IgM), enfermedad de Berger (IgA), linfoma del SNC (p. ej., asociado al SIDA), linfomas y leucemias gonadales, linfomas de células del manto, estadios vascularizados de leucemias (médula ósea) y linfomas (en los ganglios linfáticos), y cualquier otra leucemia o linfoma, incluidas las leucemias y linfomas de bajo grado.

35 **[0043]** Las células cancerosas pueden ser células cancerosas malignas.

40 **[0044]** De conformidad con la composición de la invención, la composición puede administrarse como T₃ o el análogo de esta de forma simultánea, concomitante o por separado, p. ej., dentro de un intervalo de tiempo desde el tratamiento antitiroideo. En algunos modos de realización, especialmente cuando están dirigidos al tratamiento del cáncer, la composición de la invención puede utilizarse en un tratamiento continuo del sujeto durante un periodo de al menos 4 semanas.

45 **[0045]** La composición de la presente invención puede administrarse junto con otros tratamientos. Cuando la composición de la invención se puede aplicar para tratar el cáncer, puede administrarse junto con otra terapia contra el cáncer (p. ej., quimioterapia, radioterapia, hipertermia, terapia biológica). La composición puede administrarse junto con otra terapia que no esté dirigida directamente al tratamiento del cáncer (p. ej., cirugía, terapia de reemplazo hormonal).

[0046] La utilización de la invención es, de conformidad con algunos modos de realización, para el tratamiento de un sujeto con cáncer o para la preparación de una composición farmacéutica para tratar el cáncer, siendo el tratamiento y el cáncer como se ha definido anteriormente.

[0047] Además, la invención proporciona un kit que comprende:

- 50 un primer paquete de una forma farmacéutica de T₃, o un análogo bioquímico de esta,
un segundo paquete de una forma farmacéutica de al menos un agente antitiroideo, e
instrucciones para la terapia combinada de un sujeto utilizando las primeras formas farmacéuticas y las segundas formas farmacéuticas.

[0048] En algunos modos de realización, las instrucciones comprenden la administración de la T₃ o un análogo bioquímico de esta y el al menos un agente antitiroideo a un sujeto con cáncer.

5 **[0049]** El kit de la invención se puede aplicar, de conformidad con algunos modos de realización de la invención, para proporcionar la forma galénica de la T₃ o un análogo bioquímico de esta y la forma galénica del al menos un agente antitiroideo; en una cantidad suficiente para conseguir uno o más efectos seleccionados de entre:

- (a) sensibilización del cáncer al tratamiento anticancerígeno;
- (b) tratamiento del cáncer.

[0050] La T₃ o el análogo de esta y el agente antitiroideo se le pueden proporcionar al sujeto que los necesita por separado, o en una única composición.

10 **[0051]** Por lo tanto, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- (i) triyodotironina (T₃) o un análogo bioquímico de esta; y
- (ii) al menos un agente antitiroideo.

[0052] En un modo de realización, la composición es para el tratamiento del cáncer, siendo el cáncer como se ha definido anteriormente.

15 **[0053]** En algunos otros modos de realización, la composición es eficaz para lograr uno o más de entre:

- (a) sensibilización del cáncer al tratamiento anticancerígeno, según se ha definido anteriormente;
- (b) tratamiento del cáncer, según se ha definido anteriormente.

20 **[0054]** La T₃ o análogo de esta y el agente antitiroideo se le pueden proporcionar al sujeto de diversas maneras, incluidas la administración gastrointestinal (p. ej., oral en comprimidos, cápsulas, gotas, jarabe o suspensión); rectal; por medio de gavaje; sublingual, sublabial; administración a través del sistema nervioso central (p. ej., epidural, intracerebral, intracerebroventricular), administración a través de otros lugares, como inyección epicutánea, intradérmica, subcutánea, nasal, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intracardiaca, infusión intraósea, intratecal, intraperitoneal, intravesical, intravítrea, intracavernosa, intravaginal e intrauterina.

25 **[0055]** En un modo de realización, la T₃ o análogo de esta y el agente antitiroideo se proporcionan juntos o por separado en una o más formulaciones adecuadas para la administración oral, como, sin estar limitado a las mismas, pastillas, comprimidos, cápsulas, suspensión, jarabes, gotas, etc.

30 **[0056]** Se entiende que determinadas características de la invención, que, por claridad, se describen en el contexto de modos de realización separados, también pueden proporcionarse en combinación en un único modo de realización. En cambio, diversas características de la invención, que, por brevedad, se describen en el contexto de un solo modo de realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada o como sea adecuado en cualquier otro modo de realización descrito de la invención. Determinadas características descritas en el contexto de los diversos modos de realización no han de considerarse características esenciales de esos modos de realización, a menos que el modo de realización sea inoperativo sin esos elementos.

35 **[0057]** Como se utiliza en el presente documento, la forma singular «un», «una» y «el», «la» incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, el término «un agente antitiroideo» puede incluir independientemente una pluralidad de agentes, incluida una variedad de estos.

40 **[0058]** Asimismo, como se utiliza en el presente documento, el término «**que comprende**» pretende significar uno o más de los elementos citados. El término «**que consiste esencialmente en**» se utiliza para definir los elementos citados mientras se excluyen otros elementos. Por lo tanto, «**que consiste en**» significará la exclusión de más de pequeñas cantidades de elementos que no se citan. Los modos de realización definidos mediante cada uno de estos términos de transición se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

45 **[0059]** Además, todos los valores numéricos, p. ej., cuando se hace referencia a las cantidades o intervalos de los elementos que constituyen la invención, son aproximaciones que varían (+) o (-) hasta en un 20 %, a veces hasta en un 10 % de los valores establecidos. Ha de entenderse, aunque no se indique siempre explícitamente, que todas las designaciones numéricas están precedidas por el término «**aproximadamente**».

[0060] Diversos modos de realización y aspectos de la presente invención como se han descrito anteriormente y como se reivindican en la sección de reivindicaciones a continuación encuentran apoyo experimental en los siguientes ejemplos que no pretenden de ninguna manera limitar el alcance de las invenciones según se reivindica.

DESCRIPCIÓN DE EJEMPLOS NO LIMITATIVOS

[0061] Ejemplos de hipotiroidismo inducido por fármacos antitiroideos como PTU o metimazol combinados con T₃ (Cytomel®): Estos ejemplos mostrarán que el tratamiento antitiroideo como PTU/metimazol en combinación con T₃ o análogo de esta, induce una disminución rápida (2-4 semanas) de los niveles de FT₄.

5 **Ejemplo 1:**

[0062] Un sujeto varón caucásico de 64 años se presentó con pérdida visual del ojo derecho que se desarrolló durante varias semanas. Las imágenes por resonancia magnética (IRM) revelaron una lesión que ocupaba un espacio en las regiones selar y supraselar del cerebro (**Figuras 1A-1D**). El proceso involucraba el tracto óptico derecho y se extendía intracranalmente hasta el quiasma óptico a lo largo del nervio óptico derecho y hasta el hipotálamo y el tercer ventrículo cerca del foramen de Monro. Se realizó una biopsia una semana después de la IRM. El diagnóstico patológico reveló un aspecto histológico característico de glioblastoma (GBM) de grado IV.

[0063] Después de los resultados anteriores, el sujeto fue tratado inicialmente con el protocolo estándar para GBM recién diagnosticado, que incluía radiación focal con administración oral concurrente de temozolomida, seguido de 9 ciclos de régimen mensual de 5 días de tratamiento con temozolomida. Durante ese tiempo se observó una disminución adicional de la visión, así como un aumento del tamaño del tumor observado en IRM (**Figuras 1E-1H**).

[0064] Después de 6 meses de tratamiento con temozolomida, el sujeto comenzó el tratamiento, en paralelo, con un fármaco inhibidor de la función tiroidea, propiltiouracilo (PTU), a 600 mg/día y se le controlaron semanalmente los niveles de TSH y T₄ libre (**Figura 2**). Los niveles de T₄ del sujeto se redujeron ligeramente después de aproximadamente 12 semanas de tratamiento. Poco después se inició el tratamiento con carboplatino (7 mg/kg) junto con la continuación de la terapia de reducción tiroidea, utilizando 600 mg/día de PTU. Cuatro semanas después del comienzo del tratamiento con carboplatino+PTU, se observó una mejora reducida del tumor que se extendía hacia el tracto óptico izquierdo (**Figuras 1I-1L**, marcado por una flecha). La respuesta completa del tumor al tratamiento combinado se mantuvo durante 15 ciclos de tratamiento (**Figura 1M-1P**). Después de los 15 ciclos, se detuvo el tratamiento con carboplatino y se mantuvo al paciente con PTU (200-400 mg) solo durante 12 meses adicionales.

[0065] Aproximadamente dos años después, concomitante con un aumento del nivel de FT₄ del sujeto (**Figura 2**), la IRM demostró la recurrencia del tumor que continuó aumentando progresivamente (**Figuras 3A-3C**). El sujeto recibió después dos ciclos de carboplatino, aunque todavía no estaba hipotiroxinémico, sin respuesta. Para conseguir la hipotiroxinemia, además de PTU, se añadieron 5 µg de triyodotionina (T₃) 3 veces al día para inhibir la TSH y reducir el nivel de tiroxina. En 3 semanas, el sujeto se volvió hipotiroxinémico (**Figura 2**). Después de varias líneas de tratamiento (varios meses), sin respuesta (**Figuras 3B-3C**), el sujeto comenzó el tratamiento con Bevacizumab (600 mg) cada 3 semanas, combinado con carboplatino (500 mg) cada 6 semanas. En 4 semanas, se observó mediante IRM una importante respuesta en curso (**Figuras 3D-3E**).

Ejemplo 2:

[0066] Un sujeto femenino se presentó con un histiocitoma fibroso maligno (HFM) de la vena pulmonar izquierda. El tumor llenó la cavidad torácica izquierda e invadió la aurícula izquierda. El tumor se extirpó, pero recurrió en 4 meses.

[0067] Se inició un ciclo de radioterapia paliativa (46 Gy) junto con tratamiento con metimazol (40 mg/día). Sin embargo, después de 2 meses de tratamiento, no se observaron cambios en el nivel de T₄ libre o el tamaño del tumor. En ese momento, el sujeto recibió un tratamiento combinado que incluía metimazol y Cytomel® (5 µg x3/día), y después de 3-4 semanas de tratamiento con metimazol y Cytomel® el sujeto se volvió hipotiroxinémico (T₄ libre baja, por debajo del intervalo de referencia). Se administró quimioterapia de segunda línea, que incluía carboplatino y Taxol® (un fármaco de quimioterapia con alcaloides vegetales) cada tres semanas en combinación con el tratamiento con metimazol/Cytomel®, lo que dio lugar a una reducción de más del 80 % de la masa tumoral. El sujeto se sometió después a una resección de la masa, que se encontró que era principalmente necrótica. El sujeto se mantuvo con Cytomel® 5µg, tres veces al día y metimazol (reducido a 30 mg una vez al día). Como resultado de este tratamiento combinado, el sujeto mostró un excelente estado de rendimiento postoperatorio y volvió al trabajo.

REIVINDICACIONES

1. Combinación farmacéutica que comprende:
- (i) triyodotironina (T_3) o un análogo bioquímico de esta que tiene un esqueleto de tironina y muestra una actividad hormonal T_3 al menos parcial, y
 - 5 (ii) al menos un agente antitiroideo;
- donde dicha combinación está destinada a utilizarse en el tratamiento del cáncer en un sujeto que recibe una terapia contra el cáncer y donde la cantidad de T_3 o de análogo bioquímico de esta para la administración diaria se encuentra entre aproximadamente 5 μg y entre aproximadamente 40 μg .
2. Combinación farmacéutica para su uso de la reivindicación 1, que es eficaz para lograr al menos uno de los
- 10 siguientes:
- (a) sensibilización del cáncer al tratamiento anticancerígeno;
 - (b) tratamiento del cáncer.
3. Combinación farmacéutica para su uso de la reivindicación 1 o 2, donde dicha T_3 y dicho al menos un agente antitiroideo están destinados a utilizarse en administraciones separadas o dentro de una única composición.
- 15 4. Combinación farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el análogo bioquímico es un isómero L de T_3 , preferiblemente, liotironina sódica.
5. Combinación farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el agente antitiroideo es un fármaco a base de tioamida, como propiltiouracilo (PTU) o metimazol.
- 20 6. Combinación farmacéutica para su uso de la reivindicación 5, que comprende metimazol en una cantidad para una administración diaria de entre 10 mg y 80 mg, o PTU en una cantidad para una administración diaria de entre 100 mg y 1200 mg.



Fig. 1D

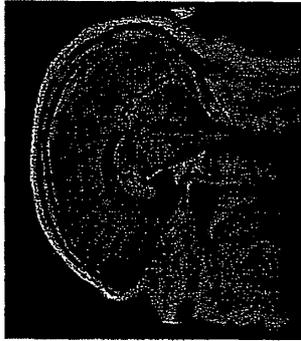


Fig. 1C

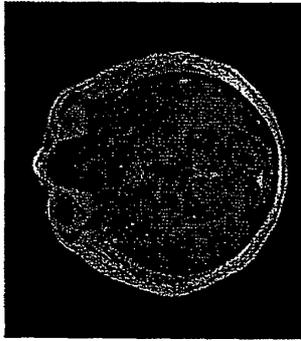


Fig. 1B

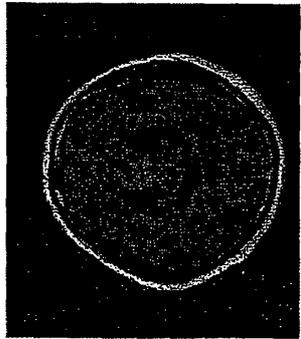


Fig. 1A

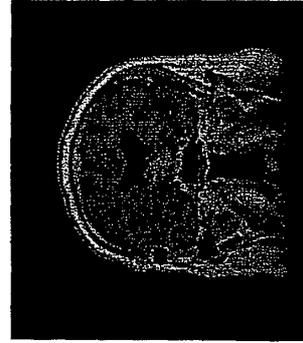


Fig. 1H



Fig. 1G

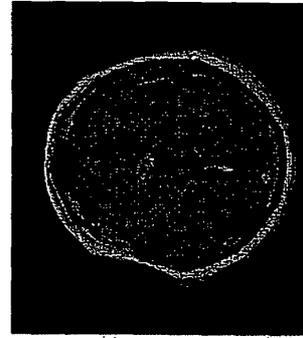


Fig. 1F

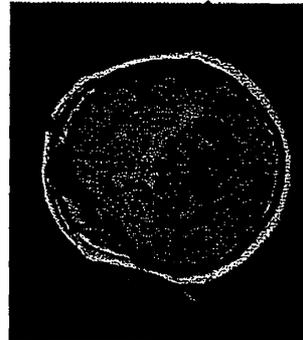


Fig. 1E

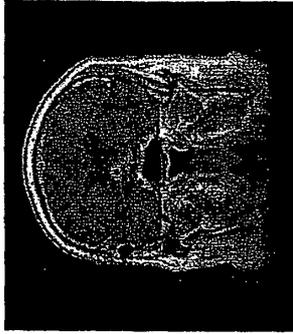


Fig. 1L

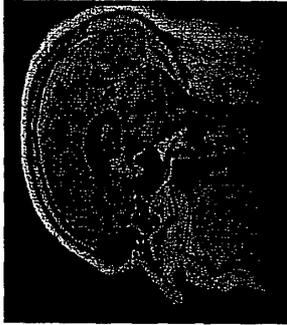


Fig. 1K

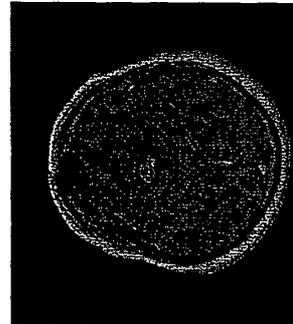


Fig. 1J

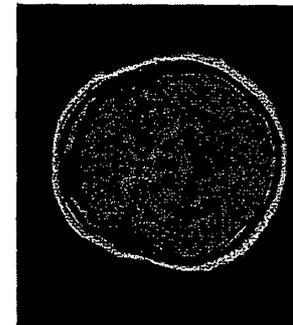


Fig. 1I

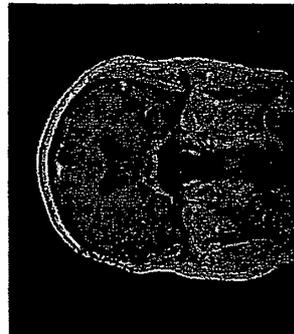


Fig. 1P



Fig. 1O

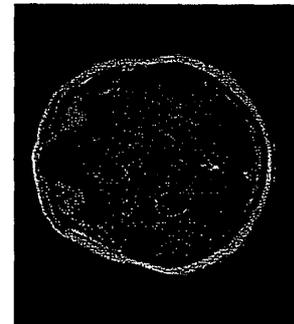


Fig. 1N

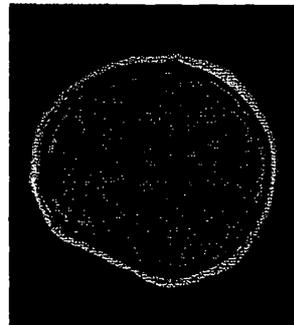


Fig. 1M

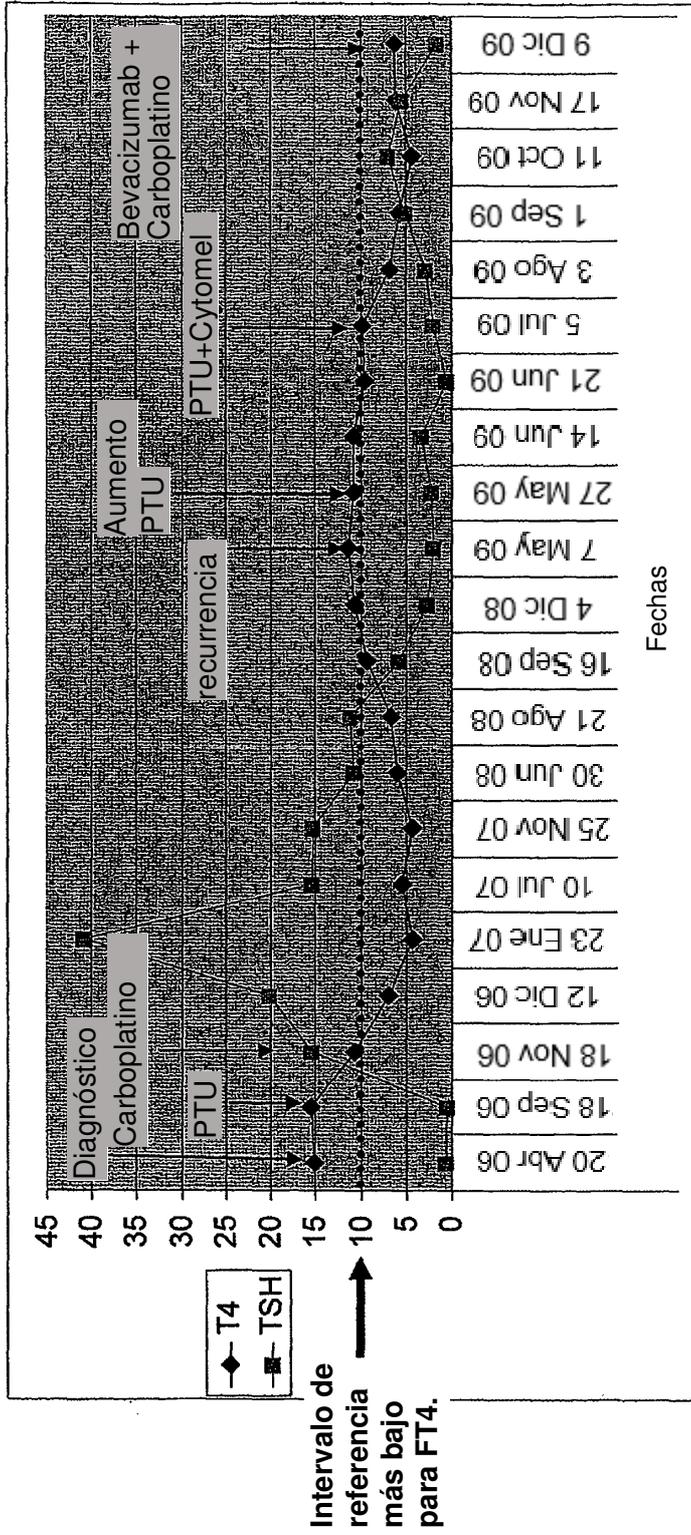


Fig. 2

Fig. 3A

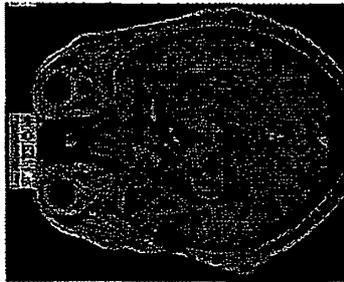


Fig. 3B

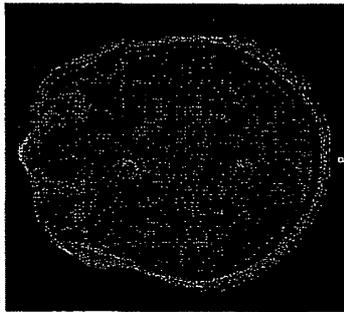


Fig. 3C

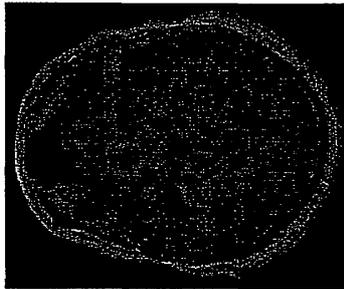


Fig. 3D

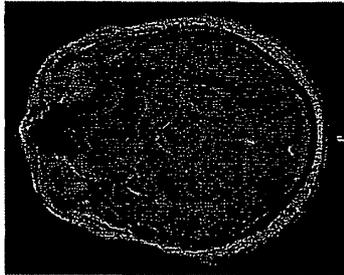


Fig. 3E

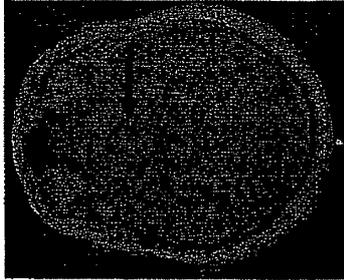


Fig. 4B

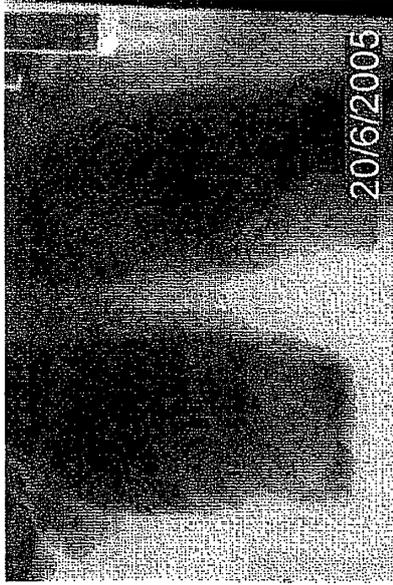


Fig. 4A

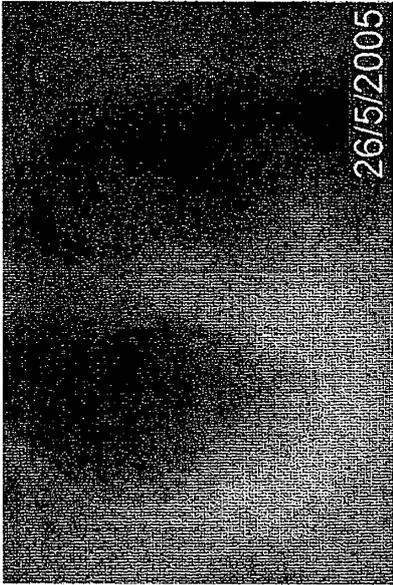


Fig. 4C

