

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201892631** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.04.30

(22) Дата подачи заявки
2017.05.18

(51) Int. Cl. *A61K 31/58* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/568 (2006.01)
A61K 31/20 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

**(54) ДИГИДРОТЕСТОСТЕРОН И ПРОИЗВОДНЫЕ И ПРОМОТОРЫ
ДИГИДРОТЕСТОСТЕРОНА В ЛЕЧЕНИИ РАКА**

(31) **62/338,122**

(32) **2016.05.18**

(33) **US**

(86) **PCT/US2017/033213**

(87) **WO 2017/201217 2017.11.23**

(71) Заявитель:

ТАЙМ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Хоффман Стивен (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение направлено на способы лечения рака, включающие введение дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации пациенту, нуждающемуся в лечении.



201892631

A1

A1

201892631

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-553537EA/061

ДИГИДРОТЕСТОСТЕРОН И ПРОИЗВОДНЫЕ И ПРОМОТОРЫ ДИГИДРОТЕСТОСТЕРОНА В ЛЕЧЕНИИ РАКА

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает преимущество предварительной заявки США № 62/338122, поданной 18 мая 2016 года, полное содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее раскрытие направлено на способы лечения рака, включающие введение дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации пациенту, нуждающемуся в лечении.

Предпосылки создания изобретения

Согласно базе данных программы наблюдений, эпидемиологии и конечных результатов Национального института рака США (SEER) за 2008 год, почти 12 миллионов американцев имеют инвазивные раковые заболевания. Рак является второй, после сердечных заболеваний, наиболее частой причиной смерти в Соединенных Штатах, и по этой причине происходит одна из четырех смертей. Согласно оценкам, примерно 1600 американцев умирают от рака каждый день. В дополнение к медицинским, эмоциональным и психологическим издержкам, связанным с раком, рак имеет значительные финансовые издержки как для человека, так и для общества. По оценкам национальных институтов здравоохранения, общие расходы, связанные с раком, в 2010 году составили 263,8 миллиардов долларов. Кроме того, по оценкам, производственные потери составили еще 140,1 миллиардов долларов США из-за преждевременной смерти.

Не сегодняшний день лечения рака включают хирургическую операцию, гормонотерапию, облучение, химиотерапию, иммунотерапию, таргетную терапию и их комбинации. Хирургическое удаление рака значительно продвинулось; однако сохраняется высокая вероятность рецидива заболевания. Гормонотерапия с использованием таких лекарственных средств, как ингибиторы

ароматазы и аналоги и ингибиторы лютеинизирующий гормон-высвобождающего гормона, была относительно эффективной при лечении рака предстательной железы и молочной железы. Облучение и соответствующие методы конформной протонной лучевой терапии, стереотактическая радиохирургия, стереотактическая лучевая терапия, интраоперационная лучевая терапия, химические модификаторы и радиосенсибилизаторы эффективны для уничтожения раковых клеток, но также могут убивать и изменять окружающую нормальную ткань. Химиотерапевтические препараты, такие как аминоптерин, цисплатин, метотрексат, доксорубицин, даунорубицин и другие, отдельно и в комбинации, эффективны для уничтожения раковых клеток, часто путем изменения процесса репликации ДНК. Терапия с использованием модификаторов биологического ответа (BRM), биологическая терапия, биотерапия или иммунотерапия изменяют рост раковых клеток или влияют на природный иммунный ответ и включают введение биологических препаратов пациенту, таких как интерфероны, интерлейкины и другие цитокины и антитела, такие как ритуксимаб и трастузумаб, и даже вакцины против рака, такие как Sipuleucel-T.

Недавно были разработаны новые таргетные терапии для борьбы с раком. Эти таргетные терапии отличаются от химиотерапии, поскольку химиотерапия работает, убивая как раковые, так и нормальные клетки, с большими эффектами на раковые клетки. Таргетные терапии работают, воздействуя на процессы, которые контролируют рост, деление и распространение раковых клеток, и сигналы, которые заставляют раковые клетки умирать естественным путем. Один тип таргетной терапии включает ингибиторы сигналов роста, такие как трастузумаб, гефитиниб, иматиниб, центуксимаб, дазатиниб и нилотиниб. Другой тип таргетной терапии включает ингибиторы ангиогенеза, такие как бевацизумаб, которые ингибируют вызываемое раком увеличение окружающей сосудистой сети и кровоснабжения. Еще один тип таргетной терапии включает препараты, индуцирующие апоптоз, которые способны индуцировать непосредственную гибель раковых клеток.

Несмотря на то, что все эти методы лечения были эффективными в той или иной степени, все они имеют недостатки и

ограничения. В дополнение к тому, что многие из этих лечений являются дорогостоящими, они также часто слишком неточны, или раковые заболевания способны адаптироваться к ним и стать резистентными.

Таким образом, существует большая потребность в дополнительных методах лечения рака. В частности, существует необходимость в леченных раковых заболеваниях, которые стали резистентными к другим формам лечения.

сущность изобретения

Настоящее раскрытие направлено на способы лечения рака у пациента, включающие введение пациенту эффективного количества дигидротестостерона, производного дигидротестостеронаа, промотора дигидротестостерона или их комбинации.

краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет рентгеновский снимок, показывающий раковую опухоль на дистальном отделе лучевой кости собаки.

Фиг. 2 представляет рентгеновский снимок, показывающий кальцификацию раковой опухоли, показанной на Фиг. 1, после лечения в соответствии с предпочтительным аспектом изобретения.

подробное описание иллюстративных вариантов осуществления

Настоящее изобретение может быть лучше понято со ссылкой на следующее подробное описание, которое является частью настоящего раскрытия. Должно быть понятно, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными продуктами, способами, условиями или параметрами, описанными и/или показанными в настоящей заявке, и что используемая терминология предназначена для описания конкретных вариантов осуществления только в качестве примера и не предназначена для ограничения заявленного изобретения.

Если не указано иное, научные и технические термины, используемые в настоящей заявке, должны иметь значения, как правило, понятные средним специалистами в данной области техники. Кроме того, если из контекста не следует иное, термины, используемые в единственном числе, включают множественное число, а термины, используемые во множественном числе, включают единственное число.

Как используется выше и далее в настоящем раскрытии,

следующие термины и сокращения, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения.

В настоящем раскрытии формы единственного числа, включают форму множественно числа, и ссылка на конкретное числовое значение включает, по меньшей мере, это конкретное значение, если контекст явно не указывает иное. Так, например, ссылка на "соединение" является ссылкой на одно или несколько таких соединений и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и т.д. Термин "множество", как используется в настоящей заявке, означает "больше чем один". Когда представлен диапазон значений, другой вариант осуществления включает от одного конкретного и/или до другого конкретного значения. Подобным образом, когда значения выражены как приближения, с предшествующим словом "около", должно быть понятно, что конкретное значение образует другой вариант осуществления. Все диапазоны являются инклюзивными и комбинируемыми.

Используемый в настоящей заявке термин "компонент", "композиция", "композиция соединений", "соединение", "лекарственное средство", "фармакологически активное средство", "активное средство", "терапевтический", "терапия", "лечение" или "лекарственное средство" используются в настоящей заявке взаимозаменяемо для обозначения соединения или соединений или композиции вещества, которые при введении субъекту (человеку или животному) индуцируют желаемый фармакологический и/или физиологический эффект посредством местного и/или системного действия.

В контексте настоящей заявки термины "лечение" или "терапия" (а также их различные формы) включают превентивное (например, профилактическое), направленное на полное излечение или паллиативное лечение. В контексте настоящей заявки термин "лечение" включает облегчение или уменьшение тяжести по меньшей мере одного неблагоприятного или отрицательного эффекта или симптома состояния, заболевания или расстройства. Это состояние, заболевание или расстройство может представлять собой рак. Это

состояние, заболевание или расстройство также может представлять собой симптом или побочный эффект рака.

Как используется выше и далее в настоящем раскрытии, термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству, эффективному при дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого результата в том, что касается лечения соответствующего расстройства, состояния или побочного эффекта. Должно быть понятно, что эффективное количество компонентов по настоящему изобретению будет варьироваться от пациента к пациенту не только в зависимости от выбранного конкретного соединения, компонента или композиции, способа введения и способности компонентов вызывать желаемый результат у субъекта, но также от таких факторов, как болезненное состояние или тяжесть состояния, которое необходимо облегчить, уровни гормонов, возраст, пол, масса тела субъекта, состояние здоровья пациента и тяжесть патологического состояния, подлежащего лечению, сопутствующее лечение или специальный режим питания, который должен будет соблюдаться конкретным пациентом, и других факторов, которые должны быть известны специалистам в данной области, при этом подходящая дозировка назначается по усмотрению лечащего врача. Режимы введения можно корректировать для обеспечения улучшенного терапевтического ответа. Эффективное количество также представляет собой такое количество, при котором любые токсические или вредные эффекты компонентов перевешиваются терапевтически благоприятными эффектами.

"Фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые, согласно взвешенной медицинской оценке, являются подходящими для контакта с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблемных осложнений, соразмерно с разумным соотношением польза/риск.

В соответствии с настоящим изобретением, раскрытые соединения (включая описанные промоторы и ингибиторы) можно

получить в форме фармацевтически приемлемых солей. "Фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или щелочных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Фармацевтически приемлемые соли включают традиционные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие традиционные нетоксичные соли включают соли, образованные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и т.п.; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, палмовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изетионовая и т.п. Эти физиологически приемлемые соли получают способами, известными в данной области, например, путем растворения свободных аминовых оснований с избытком кислоты в водном растворе спирта или нейтрализации свободной карбоновой кислоты соединением щелочного металла, таким как гидроксид, или амином.

В зависимости от реагентов, условий реакции и т.п. соединения, описанные в настоящей заявке, можно использовать или получить, например, в виде их гидрохлоридных или тозилатных солей. Изоморфные кристаллические формы, все хиральные и рацемические формы, N-оксиды, гидраты, сольваты и гидраты кислотных солей также рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения.

Некоторые кислотные или основные соединения по настоящему

изобретению могут существовать в виде цвиттерионов. Все формы соединений, включая свободную кислоту, свободное основание и цвиттерионы, предусматриваются как охватываемые объемом настоящего изобретения. В данной области техники хорошо известно, что соединения, содержащие как аминогруппу, так и карбоксигруппы, часто существуют в равновесии с их цвиттерионными формами. Таким образом, любые соединения, описанные в настоящей заявке, которые содержат, например, аминогруппу и карбоксигруппы, также предполагают включение их соответствующих цвиттерионов.

Термин "стереоизомеры" относится к соединениям, которые имеют идентичную химическую структуру, но различаются в том, что касается расположения атомов или групп в пространстве.

Термин "введение" означает либо непосредственное введение соединения или композиции по настоящему изобретению, либо введение пролекарства, производного или аналога, который будет образовывать эквивалентное количество активного соединения или вещества в организме.

Термины "субъект", "индивидуум" и "пациент" используются в настоящей заявке взаимозаменяемо и относятся к животному, например, к человеку, которому обеспечивается лечение, включая профилактическое лечение, с использованием фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением. В контексте настоящей заявки термин "субъект" относится к человеку и отличным от человека животным. Термины "отличные от человека животные" и "отличные от человека млекопитающие" используются взаимозаменяемо в настоящей заявке и включают всех позвоночных животных, например, млекопитающих, таких как отличные от человека приматы (в частности, высшие приматы), овцы, собаки, грызуны (например, мыши или крысы), морские свинки, козы, свиньи, кошки, кролики, коровы, лошади, и не являющихся млекопитающими животных, таких как рептилии, амфибии, куры и индюки.

В контексте настоящей заявки термин "ингибитор" включает соединения, которые ингибируют экспрессию или активность белка, полипептида или фермента, и не должен обязательно означать

полное ингибирование экспрессии и/или активности. Скорее, ингибирование включает ингибирование экспрессии и/или активности белка, полипептида или фермента в той степени и в течение такого времени, которые достаточны для обеспечения желаемого эффекта.

В контексте настоящей заявки термин "промотор" включает соединения, которые промотируют экспрессию или активность белка, полипептида или фермента, и не должен обязательно означать полное промотирование экспрессии и/или активности. Скорее, промотирование включает промотирование экспрессии и/или активности белка, полипептида или фермента в той степени и в течение такого времени, которые достаточны для обеспечения желаемого эффекта.

Термины "кальцифицировать" и "кальцификация" относятся к накоплению солей кальция в ткани, в частности, в раковой опухолевой ткани. Эти соли кальция включают, например, фосфат кальция, карбонат кальция, оксалат кальция, пирофосфат кальция, гидроксиапатит и их комбинации. Кальцификация может быть обнаружена с использованием методов визуализации, известных в данной области, например, ультразвука, рентгена (включая компьютерную томографию (КТ)) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

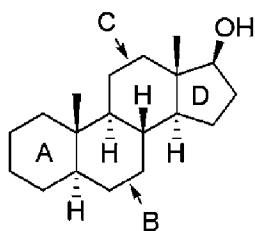
Термин "андрогеновый рецептор-положительный" рак относится к раку, который включает раковые клетки, которые связываются с андрогенами. Является ли конкретный рак андрогеновый рецептор-положительным, можно определить с использованием методов, известных в данной области, например, с использованием иммуногистохимического анализа, осуществляемого с использованием антител к андрогеновым рецепторам.

Настоящее изобретение относится к способам лечения рака у пациента, включающим введение пациенту эффективного количества средства, которое приводит к увеличению количества дигидротестостерона ("DHT" или 5α -дигидротестостерона или 5α -андростан- 17β -ол-3-она) в крови пациента. Например, иллюстративные аспекты настоящего изобретения включают введение пациенту эффективного количества DHT, производного

дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации. В соответствии с настоящим раскрытием, введение дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации приводит к лечению рака у пациента путем замедления или остановки прогрессирования рака, путем инициирования регрессии рака или путем инициирования ремиссии рака.

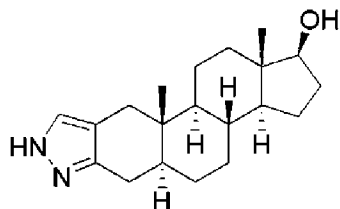
В некоторых аспектах способы по настоящему изобретению включают введение пациенту эффективного количества ДНТ.

В других аспектах способы по настоящему изобретению включают введение пациенту эффективного количества производного дигидротестостерона. Производные дигидротестостерона известны из уровня техники и включают, например, стероидные соединения, включая следующую А-В-С-Д сердцевинную структуру:



где А-В-С-Д сердцевинная структура замещена в любом положении группой заместителя, например, C_{1-6} линейной или разветвленной алкильной группой, C_{6-10} арильной группой или 5- или 6-членной гетероарильной группой, которая включает 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы.

Производные дигидротестостерона включают, например, местеролон и дростанолон. Особенно предпочтительным производным дигидротестостерона является станозолол.



станозолол

В других аспектах способы по настоящему изобретению включают введение пациенту эффективного количества промотора дигидротестостерона. Промоторы дигидротестостерона известны из уровня техники и включают, например, соединения, которые

повышают количество ДНТ в крови пациента. Способы детекции ДНТ в крови известны из уровня техники.

Описанные способы и композиции можно использовать для лечения рака. Например, рак, который лечится в соответствии с способами, описанными в настоящей заявке, включает, например, немелкоклеточную карциному легкого, рак яичников, рак молочной железы, рак шейки матки, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак желудка, рак толстой кишки, рак головного мозга, рак печени, тестикулярный рак, лейкоз и лимфому. Описанные способы особенно эффективны при лечении рака молочной железы.

В предпочтительных аспектах рак является андрогеновый рецептор-положительным раком.

Не желая привязывать это к какой-либо конкретной теории, предполагают, что введение эффективного количества дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации субъекту приводит к кальцификации раковой опухоли (опухолей) у субъекта. Описанные способы особенно эффективны в инициации кальцификации при раке, являющемся андроген-положительным раком. В предпочтительных способах эффективное количество дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации будет приводить к кальцификации по меньшей мере части рака. После того, как рак будет достаточно кальцифицирован, например, после кальцификации по меньшей мере около 20% опухоли, кальцифицированную ткань можно вырезать хирургическим путем с использованием способов, известных в данной области. В некоторых аспектах кальцифицированную ткань можно удалить хирургическим путем после кальцификации по меньшей мере около 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или по меньшей мере около 100% опухоли.

В соответствии с настоящим изобретением, дигидротестостерон, производное дигидротестостерона, промотор дигидротестостерона или их комбинацию можно вводить пациенту перорально, подкожно, внутривенно, чрескожно, вагинально, ректально или с использованием любой комбинации указанных путей

введения. В некоторых аспектах дигидротестостерон, производное дигидротестостерона, промотор дигидротестостерона или их комбинацию вводят перорально. В других аспектах дигидротестостерон, производное дигидротестостерона, промотор дигидротестостерона или их комбинацию вводят подкожно. В других аспектах дигидротестостерон, производное дигидротестостерона, промотор дигидротестостерона или их комбинацию вводят внутривенно. В других аспектах дигидротестостерон, производное дигидротестостерона, промотор дигидротестостерона их комбинации вводят чрескожно. В других аспектах дигидротестостерон, производное дигидротестостерона, промотор дигидротестостерона или их комбинацию вводят вагинально. В других аспектах дигидротестостерон, производное дигидротестостерона, промотор дигидротестостерона или их комбинацию вводят ректально. В некоторых аспектах дигидротестостерон, производное дигидротестостерона, промотор дигидротестостерона или их комбинацию вводят чрескожно. В других аспектах дигидротестостерон, производное дигидротестостерона, промотор дигидротестостерона или их комбинацию вводят перорально.

В некоторых аспектах настоящего изобретения способы дополнительно включают введение эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы вместе с эффективным количеством дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации. Ингибитор тирозингидроксилазы можно вводить совместно или, по меньшей мере, одновременно с дигидротестостероном, производным дигидротестостерона, промотором дигидротестостерона или их комбинацией. В других аспектах ингибитор тирозингидроксилазы вводят отдельно от дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации.

Ингибитор тирозингидроксилазы может представлять собой производное тирозина. Производное тирозина может представлять собой одно или несколько из следующих: метил (2R)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропаноат, гидрохлорид этилового эфира D-тирозина, метил (2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-

диметоксифенил) пропаноат Н-D-Tyr (TBU) -аллиловый эфир HCl, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4,5-диметоксифенил) пропаноат, метил (2R)-2-амино-3-(2-хлор-3-гидрокси-4-метоксифенил) пропаноат, метил (2R)-2-амино-3-(4-[(2-хлор-6-фторфенил) метокси] фенил) пропаноат, метил (2R)-2-амино-3-(2-хлор-3,4-диметоксифенил) пропаноат, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенил) пропаноат, диэтил 2-(ацетиламино)-2-(4-[(2-хлор-6-фторбензил) окси] бензилмалонат, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-метоксифенил) пропаноат, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидрокси-5-метоксифенил) пропаноат, метил (2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3-гидрокси-4-метоксифенил) пропаноат, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидроксифенил) пропаноат, Н-DL-tyr-OMe HCl, Н-3,5-дийод-tyr-OMe HCl, Н-D-3,5-дийод-tyr-OMe HCl, Н-D-tyr-OMe HCl, гидрохлорид метилового эфира D-тирозина, D-тирозин-оме HCl, метил D-тирозинат гидрохлорид, Н-D-tyr-OMe ·HCl, метиловый эфир D-тирозина HCl, Н-D-Tyr-OMe-HCl, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил) пропионовая кислота, гидрохлорид (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил) метилового эфира, метил (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил) пропаноат гидрохлорид, метил (2R)-2-азанил-3-(4-гидроксифенил) пропаноат гидрохлорид, 3-хлор-L-тирозин, 3-нитро-L-тирозин, гидрохлорид этилового эфира 3-нитро-L-тирозина, DL-м-тирозин, DL-о-тирозин, Boc-Tyr (3,5-I2)-OSu, Fmoc-tyr(3-NO₂)-OH и α-метил-DL-тирозин. Особенно предпочтительным ингибитором тирозингидроксилазы является α-метил-DL-тирозин.

В соответствии с настоящим изобретением, ингибитор тирозингидроксилазы можно вводить пациенту перорально, подкожно, внутривенно, чрескожно, вагинально, ректально или с использованием любой комбинации указанных путей введения. В некоторых аспектах ингибитор тирозингидроксилазы вводят перорально. В других аспектах ингибитор тирозингидроксилазы вводят подкожно. В других аспектах ингибитор тирозингидроксилазы вводят внутривенно. В других аспектах ингибитор тирозингидроксилазы вводят чрескожно. В других аспектах ингибитор тирозингидроксилазы вводят вагинально. В других аспектах ингибитор тирозингидроксилазы вводят ректально.

Специалисты в данной области смогут определить терапевтически эффективное количество ингибитора тирозингидроксилазы. Например, предусматривается, что около 10-2000 мг, предпочтительно 150-300 мг, ингибитора тирозингидроксилазы (например, α -метил-DL-тирозина) вводят ежедневно пероральным путем. В некоторых аспектах около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975 или около 1000 мг ингибитора тирозингидроксилазы (например, α -метил-DL-тирозина) вводят ежедневно. Суточные дозы ингибитора тирозингидроксилазы (например, α -метил-DL-тирозина) можно вводить в виде разовой дозы или по существу равными дозами в течение дня. Например, ингибитор тирозингидроксилазы можно вводить пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день.

В некоторых аспектах настоящего изобретения терапевтически эффективное количество дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации (и необязательного ингибитора тирозингидроксилазы) вводят в комбинации с терапевтически эффективным количеством меланина, промотора меланина или их комбинации. Таким образом, можно использовать меланин, можно использовать один или несколько промоторов меланина и можно использовать как меланин, так и один или несколько промоторов меланина (либо в отдельных лекарственных формах, либо в одной и той же лекарственной форме). Промоторы меланина, в соответствии с настоящим изобретением, представляют собой химические соединения, которые повышают продукцию и/или активность меланина. Промоторы меланина известны из уровня техники и включают, например, метоксален и меланотан II.

Меланин, промотор меланина или их комбинацию можно вводить совместно или, по меньшей мере, одновременно с дигидротестостероном, производным дигидротестостерона, промотором дигидротестостерона или их комбинацией (и

необязательного с ингибитором тирозингидроксилазы). В других аспектах меланин, промотор меланина или их комбинацию вводят отдельно от дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации (и необязательного ингибитора тирозингидроксилазы).

В соответствии с настоящим изобретением, меланин и/или промотор меланина можно вводить пациенту перорально, подкожно, внутривенно, чрескожно, вагинально, ректально или с использованием любой комбинации этих путей введения. В некоторых аспектах меланин и/или промотор меланина вводят перорально. В других аспектах меланин и/или промотор меланина вводят подкожно. В других аспектах меланин и/или промотор меланина вводят внутривенно. В других аспектах меланин и/или промотор меланина вводят чрескожно. В других аспектах меланин и/или промотор меланина вводят вагинально. В других аспектах меланин и/или промотор меланина вводят ректально.

Специалисты в данной области смогут определить терапевтически эффективное количество меланина и/или промотора меланина. Например, предусматривается, что около 10-150 мкг меланина, например, около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140 или около 150 мкг меланина вводят ежедневно пероральным путем. Предусматривается, что 1-100 мг, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или около 100 мг промотора меланина (например, метоксалена или меланотана) вводят ежедневно. Суточные дозы меланина и/или промотора меланина можно вводить в виде разовой дозы или по существу равными дозами в течение дня. Например, меланин и/или промотор меланина можно вводить пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день.

В некоторых аспектах настоящего изобретения терапевтически эффективное количество дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации (и необязательного ингибитора тирозингидроксилазы, меланина и/или промотора меланина) вводят в комбинации с терапевтически эффективным количеством промотора р450 3А4.

"Цитохром р450 3А4" (который может быть сокращенно указан как "р450 3А4") является членом суперсемейства ферментов цитохром р450 и представляет собой оксидазу со смешанной функцией, которая вовлечена в метаболизм ксенобиотиков в организме. Промоторы р450 3А4 известны из уровня техники и включают, например, 5,5-дифенилгидантоин, валпроевую кислоту и карбамазепин.

В соответствии с настоящим изобретением, промотор р450 3А4 можно вводить пациенту перорально, подкожно, внутривенно, чрескожно, вагинально, ректально или с использованием любой комбинации этих путей введения. В некоторых аспектах промотор р450 3А4 вводят перорально. В других аспектах промотор р450 3А4 вводят подкожно. В других аспектах промотор р450 3А4 вводят внутривенно. В других аспектах промотор р450 3А4 вводят чрескожно. В других аспектах промотор р450 3А4 вводят вагинально. В других аспектах промотор р450 3А4 вводят ректально.

Специалисты в данной области смогут определить терапевтически эффективное количество промотора р450 3А4. Например, предусматривается, что около 1-100 мг промотора р450 3А4 (например, 5,5-дифенилгидантоина, валпроевой кислоты или карбамазепины), например, около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или около 100 мг промотора р450 3А4 (например, 5,5-дифенилгидантоина, валпроевой кислоты или карбамазепина) вводят ежедневно. Суточные дозы промотора р450 3А4 можно вводить в виде разовой дозы или по существу равными дозами в течение дня. Например, промотор р450 3А4 можно вводить пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день, или четыре раза в день.

Промотор р450 3А4 можно вводить совместно или, по меньшей мере, одновременно с дигидротестостероном, производным дигидротестостерона, промотором дигидротестостерона или их комбинацией (и необязательным ингибитором тирозингидроксилазы, меланином и/или промотором меланина). В других аспектах промотор р450 3А4 вводят отдельно от дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их

комбинации (и необязательного ингибитора тирозингидроксилазы, меланина и/или промотора меланина).

В некоторых аспектах настоящего изобретения терапевтически эффективное количество дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации (и необязательного ингибитора тирозингидроксилазы, меланина, промотора меланина и/или промотора p450 3A4) вводят в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора гормона роста. Гормоны роста (такие как, например, панкреатический гормон роста) индуцируют клеточную репликацию. Ингибиторы гормонов роста известны из уровня техники и включают, например, октреотид, соматостатин и сеплитид.

В соответствии с настоящим изобретением, ингибитор гормона роста можно вводить пациенту перорально, подкожно, внутривенно, чрескожно, вагинально, ректально или с использованием любой комбинации этих путей введения. В некоторых аспектах ингибитор гормона роста вводят перорально. В других аспектах ингибитор гормона роста вводят подкожно. В других аспектах ингибитор гормона роста вводят внутривенно. В других аспектах ингибитор гормона роста вводят чрескожно. В других аспектах ингибитор гормона роста вводят вагинально. В других аспектах ингибитор гормона роста вводят ректально.

Специалисты в данной области смогут определить терапевтически эффективное количество ингибитора гормона роста. Например, предусматривается, что около 1 мкг -100 мг ингибитора гормона роста вводят перорально, подкожно, или внутривенно ежедневно. Суточные дозы ингибитора гормона роста можно вводить в виде разовой дозы или по существу равными дозами в течение дня. Например, ингибитор гормона роста можно вводить пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день.

В некоторых аспектах настоящего изобретения терапевтически эффективное количество дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации (и необязательного ингибитора тирозингидроксилазы, меланина, промотора меланина, p450 3A4 промотор и/или ингибитора

гормона роста) вводят в комбинации с терапевтически эффективным количеством D-лейцина. Считается, что D-лейцин создает физиологические условия, которые имитируют дефицит лейцина.

В соответствии с настоящим изобретением, D-лейцин можно вводить пациенту перорально, подкожно, внутривенно, чрескожно, вагинально, ректально или с использованием любой комбинации этих путей введения. В некоторых аспектах D-лейцин вводят перорально. В других аспектах ингибитор гормона роста вводят подкожно. В других аспектах D-лейцин вводят внутривенно. В других аспектах D-лейцин вводят чрескожно. В других аспектах D-лейцин вводят вагинально. В других аспектах D-лейцин вводят ректально.

Специалисты в данной области смогут определить терапевтически эффективное количество D-лейцина. Например, предусматривается, что около 1–2000 мг D-лейцина вводят ежедневно пероральным путем. Суточные дозы D-лейцина можно вводить в виде разовой дозы или по существу равными дозами в течение дня. Например, D-лейцин можно вводить пациенту один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день.

В предпочтительных аспектах настоящего изобретения рак у пациента оценивают перед введением дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации (и необязательного ингибитора тирозингидроксилазы, меланина, промотора меланина, промотора p450 3A4, ингибитора гормона роста и/или D-лейцина) для определения стадии рака. В других предпочтительных аспектах рак у пациента оценивают после введения дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации (и необязательного ингибитора тирозингидроксилазы, меланина, промотора меланина, промотора p450 3A4, ингибитора гормона роста и/или D-лейцина) для определения прогрессирования или регрессии рака.

Также в настоящей заявке представлены наборы для применения в описанных способах. Наборы по настоящему изобретению включают дигидротестостерон, производное дигидротестостерона, промотор дигидротестостерона или их комбинацию (например, N-[(2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-лейцин или рапамицин) вместе

с упаковкой для них. Наборы, необязательно, могут включать ингибитор тирозингидроксилазы (например, α -метил-DL-тирозин), меланин и/или промотор меланина (например, меланин, метоксален и/или меланотан II), промотор p450 3A4 (например, 5,5-дифенилгидантоин, валпроевую кислоту или карбамазепин), ингибитор лейцинаминопептидазы (например, рапамицин и/или N-[(2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-лейцин), ингибитор гормона роста (например, ингибитор панкреатического гормона роста, соматостатин или октреотид) и/или D-лейцин, вместе с упаковкой для них. Набор может включать один или несколько отдельных контейнеров, разделителей или отделений и, необязательно, информационный материал, такой как инструкции по введению. Например, каждый ингибитор или промотор (или их различные комбинации) могут содержаться в бутылке, флаконе или шприце, и информационный материал может содержаться в пластиковой обложке или пакете или может быть представлен на этикетке. В некоторых вариантах осуществления набор включает множество (например, ряд) отдельных контейнеров, каждый из которых содержит одну или несколько стандартных лекарственных форм соединения, описанного в настоящей заявке. Например, набор может включать множество шприцов, ампул, пакетов из фольги или блистерных упаковок, каждая из которых содержит одну стандартную дозу соединения, описанного в настоящей заявке, или любой из его различных комбинаций. Контейнеры из наборов могут быть герметичными, водонепроницаемыми (например, герметично защищенные от изменений влажности или испарения), и/или защищенными от света. Набор необязательно включает устройство, подходящее для введения композиции, например, шприц, ингалятор, пипетку, щипцы, мерную ложку, пипетку-капельницу (например, пипетку для закапывания в глаза), тампон (например, ватный тампон или деревянный тампон) или любое такое устройство для доставки.

Также обеспечиваются фармацевтические композиции для применения с описанными способами. Фармацевтические композиции включают любую комбинацию описанных активных средств в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми

эксципиентами. Фармацевтически приемлемые эксципиенты известны из уровня техники. См., например, Remington's 17th Edition Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company (1985).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут включать дигидротестостерон, производное дигидротестостерона, промотор дигидротестостерона или их комбинацию в комбинации с ингибитором тирозингидроксилазы; меланином, промотором меланина или их комбинацией; промотором р450 3A4, или их комбинацией. Другие фармацевтические композиции могут дополнительно включать ингибитор гормона роста, такой как ингибитор панкреатического гормона роста, октреотид или соматостатин. Другие фармацевтические композиции могут дополнительно включать D-лейцин.

В некоторых аспектах фармацевтические композиции могут включать комбинацию дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации и ингибитора тирозингидроксилазы, такого как, например, α -метил-DL-тирозин.

В некоторых аспектах фармацевтические композиции могут включать комбинацию дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации и меланина, промотора меланина или их комбинации. Например, фармацевтические композиции могут включать комбинацию дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации, ингибитора лейцинаминопептидазы и меланина, метоксалена, меланотана II или их комбинации.

В некоторых аспектах фармацевтические композиции могут включать комбинацию дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации и промотора р450 3A4. Например, фармацевтические композиции могут включать комбинацию дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации и 5,5-дифенилгидантоина, валпроевой кислоты или карбамазепина.

В некоторых аспектах фармацевтические композиции могут включать комбинацию дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации и ингибитора гормона роста, такого как, например, панкреатический гормон роста, октреотид или соматостатин.

В некоторых аспектах фармацевтические композиции могут включать комбинацию дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации и D-лейцина.

Как описано в настоящей заявке, некоторые предпочтительные способы по настоящему изобретению включают чрескожное введение любого из описанных активных средств. Например, в некоторых аспектах дигидротестостерон, производное дигидротестостерона, промотор дигидротестостерона или их комбинацию и, необязательно, с любым из других активных средств, описанных в настоящей заявке, вводят чрескожно. Активные средства можно вводить чрескожно в одной и той же композиции для чрескожного введения. Альтернативно, активные средства можно вводить в отдельных композициях для чрескожного введения. Композиции для чрескожного введения известны из уровня техники. Предпочтительные композиции включают такие, которые описаны, например, в Международной заявке № PCT/US2015/000302, поданной 23 декабря 2015 года, полное содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки. Например, подходящие композиции для чрескожного введения для применения с любым из описанных способов могут включать монододециловый эфир нонаэтиленгликоля, 1-метил-2-пирролидинон, этанол и олеиновую кислоту в комбинации с любым из описанных активных средств. Другие подходящие композиции для чрескожного введения для применения с любым из описанных способов могут включать монододециловый эфир нонаэтиленгликоля, 1-метил-2-пирролидинон, этанол и линолевую кислоту в комбинации с любым из описанных активных средств.

Следующие примеры представлены в дополнение к предшествующему раскрытию и для обеспечения лучшего понимания изобретения, описанного в настоящей заявке. Эти примеры не следует рассматривать как ограничивающие описанное изобретение.

Должно быть понятно, что примеры и варианты осуществления, описанные в настоящей заявке, предназначены только для иллюстративных целей и что для специалистов в данной области в свете этого будут очевидны различные модификации или изменения, которые должны быть включены в объем изобретения и которые могут быть осуществлены без отступления от истинного объема изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1 - Способы лечения рака

Пациентов подвергают скринингу на рак, например, немелкоклеточную карциному легкого, рак яичников, рак молочной железы, рак шейки матки, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак желудка, рак толстой кишки, рак головного мозга, рак печени, тестикулярный рак, лейкоз и лимфому. ДНТ, производное дигидротестостерона, промотор дигидротестостерона или их комбинацию вводят каждому пациенту в количестве и в течение времени, достаточном для достижения терапевтического эффекта. Предпочтительно, пациентам вводят производное дигидротестостерона станозолол. Способы, необязательно, могут включать введение эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы (например, α -метил-DL-тирозина); эффективного количества меланина, промотора меланина или их комбинации (например, меланина, метоксалена, или меланотана II); эффективного количества промотора р450 3A4 (например, 5,5-дифенилгидантоина, валпроевой кислоты или карбамазепина); эффективного количества ингибитора гормона роста, например, ингибитора панкреатического гормона роста, октреотида, соматостатина); эффективного количества D-лейцина; и любой их комбинации.

Пример 2 - Способ лечения рака

Собаке, имеющей раковую опухоль дистального отдела лучевой кости (см. Фиг. 1), вводили станозолол. После введения станозолола происходила кальцификация раковой опухоли (см. Фиг. 2).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации.

2. Способ по п. 1, где количество дигидротестостерона, производного дигидротестостерона, промотора дигидротестостерона или их комбинации является достаточным, чтобы вызвать кальцификацию по меньшей мере части рака.

3. Способ по любому из предшествующих пунктов, где производное дигидротестостерона представляет собой станозолол.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение эффективного количества меланина, промотора меланина или их комбинации; промотора p450 3A4; ингибитора лейцинаминопептидазы; или их комбинации.

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение ингибитора гормона роста.

7. Способ по любому из пп. 4-6, где ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой метил (2R)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропаноат, гидрохлорид сложного этилового эфира D-тирозина, метил (2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-диметоксифенил)пропаноат N-D-Tyr (TBU)-аллиловый эфир HCl, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)пропаноат, метил (2R)-2-амино-3-(2-хлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропаноат, метил (2R)-2-амино-3-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)метокси]фенил)пропаноат, метил (2R)-2-амино-3-(2-хлор-3,4-диметоксифенил)пропаноат, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенил)пропаноат, диэтил 2-(ацетиламино)-2-(4-[(2-хлор-6-фторбензил)окси]бензилмалонат, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-метоксифенил)пропаноат, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидрокси-5-метоксифенил)пропаноат, метил (2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропаноат, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидроксифенил)пропаноат, N-DL-tyr-OMe HCl, N-3,5-дйод-tyr-OMe

HCl, H-D-3,5-дйод-тирозин-OMe HCl, H-D-тирозин-OMe HCl, гидрохлорид сложного метилового эфира D-тирозина, D-тирозин-OMe HCl, метил D-тирозинат гидрохлорид, H-D-тирозин-OMe ·HCl, метиловый сложный эфир D-тирозина HCl, H-D-тирозин-OMe-HCl, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовую кислоту, гидрохлорид (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)метилового сложного эфира, метил (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропаноат гидрохлорид, метил (2R)-2-азанил-3-(4-гидроксифенил)пропаноат гидрохлорид, 3-хлор-L-тирозин, 3-нитро-L-тирозин, гидрохлорид сложного этилового эфира 3-нитро-L-тирозина, DL-m-тирозин, DL-o-тирозин, Boc-Tyr (3,5-I₂)-OSu, Fmoc-tyr(3-NO₂)-OH, α-метил-DL-тирозин или их комбинацию.

8. Способ по любому из пп. 5-7, где промотор меланина представляет собой метоксален или меланотан II.

9. Способ по любому из пп. 5-8, где промотор p450 3A4 представляет собой 5,5-дифенилгидантоин, валпроевую кислоту или карбамазепин.

10. Способ по любому из пп. 5-9, где ингибитор лейцинаминопептидазы представляет собой N-[(2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-лейцин.

11. Способ по любому из пп. 5-9, где ингибитор лейцинаминопептидазы представляет собой рапамицин.

12. Способ по любому из пп. 6-11, где ингибитор гормона роста представляет собой ингибитор панкреатического гормона роста.

13. Способ по любому из пп. 6-11, где ингибитор гормона роста представляет собой октреотид или соматостатин.

14. Способ по любому из предшествующих пунктов, где введение любого из терапевтических средств является пероральным, подкожным, внутривенным, чрескожным, вагинальным, ректальным или в виде любой их комбинации.

15. Способ по любому из предшествующих пунктов, где рак является андрогеновым рецептор-положительным раком.

16. Способ по любому из предшествующих пунктов, где рак представляет собой немелкоклеточную карциному легкого, рак

яичников, рак молочной железы, рак шейки матки, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак желудка, рак толстой кишки, рак головного мозга, рак печени, тестикулярный рак, лейкоз и лимфому.

17. Способ по любому из пп. 2-16, дополнительно включающий хирургическое удаление кальцифицированного рака у пациента.



ФИГ.1



ФИГ.2