

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991192 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.10.31

(22) Дата подачи заявки
2017.11.15

(51) Int. Cl. *A61K 38/34* (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 15/351,966

(32) 2016.11.15

(33) US

(86) PCT/US2017/061682

(87) WO 2018/093820 2018.05.24

(71) Заявитель:

ТАЙМ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Хоффман Стивен (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Предоставлены фармацевтическая композиция и наборы, содержащие ингибитор тирозингидроксилазы; меланин, промотор меланина или их комбинацию; промотор A450 3A4; и ингибитор лейцинаминопептидазы. Предоставлены также способы лечения злокачественного новообразования у субъекта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы, промотора меланина, промотора p450 3A4 и ингибитора лейцинаминопептидазы. Предоставлены также способы уменьшения пролиферации клеток у субъекта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы, промотора меланина, промотора p450 3A4 и ингибитора лейцинаминопептидазы.

A1

201991192

201991192

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА**ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

[0001] Настоящее изобретение относится в основном к композициям, наборам и способам уменьшения клеточной пролиферации, как, например, при лечении злокачественного новообразования.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] По данным базы данных U.S. National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Национального института США за 2008 год, самый последний год, по которому имеются данные о заболеваемости, 11958000 американцев страдают инвазивным раком. Рак является второй наиболее распространенной причиной смертности в Соединенных Штатах, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям, и является причиной каждого четвертого случая смерти. Было подсчитано, что каждый день умирают от рака примерно 1600 американцев. Помимо медицинских, эмоциональных и психологических издержек, связанных с раком, с ним связаны значительные финансовые затраты как для отдельного человека, так и для общества. По оценкам National Institutes of Health общие расходы на лечение рака в 2010 году составили 263,8 млрд. долл. США. Кроме того, по оценкам, еще 140,1 млрд. долл. США теряется в производительности труда из-за преждевременной смерти.

[0003] На сегодняшний день лечение рака включает хирургическое вмешательство, гормональную терапию, лучевую терапию, химиотерапию, иммунотерапию, таргетную терапию и их комбинации. Хирургическое удаление злокачественного новообразования значительно продвинулось; тем не менее, остается высокая вероятность рецидива заболевания. Гормональная терапия с использованием таких препаратов, как ингибиторы ароматазы и аналоги и ингибиторы релизинг-фактора лютеинизирующего гормона, была относительно эффективной при лечении рака предстательной железы и молочной железы. Радиация и связанные с ней методы

конформной протонной лучевой терапии, стереотаксической радиохирургии, стереотаксической лучевой терапии, интраоперационной лучевой терапии, химических модификаторов и радиосенсибилизаторов эффективны при уничтожении раковых клеток, но также могут убивать и изменять окружающие нормальные ткани. Препараты химиотерапии, такие как аминоптерин, цисплатин, метотрексат, доксорубин, даунорубин и другие, отдельно или в комбинации являются эффективными при уничтожении раковых клеток, часто изменяя процесс репликации ДНК. Терапия с модификатором биологического ответа (BRM), биологическая терапия, биотерапия или иммунотерапия изменяют рост раковых клеток или влияют на естественный иммунный ответ и включают введение биологических агентов пациенту, таких как интерфероны, интерлейкины и другие цитокины и антитела, такие как ритуксимаб и трастузумаб, и даже вакцины против рака, такой как сипулейцел-Т.

[0004] Недавно были разработаны новые методы таргетной терапии для борьбы со злокачественным новообразованием. Эти методы таргетной терапии отличаются от химиотерапии тем, что оказывают больший эффект на раковые клетки, тогда как химиотерапия работает, убивая как раковые, так и нормальные клетки. Таргетная терапия работает, воздействуя на процессы, которые контролируют рост, деление и распространение раковых клеток и сигналы, которые заставляют раковые клетки естественным образом погибать. Один тип таргетной терапии включает ингибиторы сигналов роста, такие как трастузумаб, гефитиниб, иматиниб, центуксимаб, дазатиниб и нилотиниб. Другой вид таргетной терапии включает ингибиторы ангиогенеза, такие как бевацизумаб, которые ингибируют злокачественные новообразования, связанные с увеличением сосудистой сети и кровоснабжения. Последний вид таргетной терапии включает препараты, индуцирующие апоптоз, способный вызывать прямую гибель раковых клеток.

[0005] Хотя все эти способы лечения были в той или иной степени эффективны, все они имеют недостатки и ограничения. В дополнение к тому, что многие виды лечения являются дорогостоящими, они также часто являются слишком неточными, либо

злокачественное новообразование способно адаптироваться к ним и стать резистентным.

[0006] Таким образом, существует большая потребность в дополнительных способах лечения злокачественных новообразований. В частности, существует необходимость в лечении злокачественного новообразования, которое стало резистентным к другим формам лечения.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В настоящем изобретении предложены композиции, комбинированная терапия, наборы и способы для уменьшения чрезмерной клеточной пролиферации, в том числе связанные с лечением злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере один ингибитор тирозингидроксилазы; по меньшей мере один из меланина, промотора меланина или их комбинации; по меньшей мере один промотор р450 3А4; по меньшей мере один ингибитор лейцинаминопептидазы; и, необязательно, по меньшей мере, один ингибитор гормона роста. В других вариантах осуществления изобретение относится к наборам, которые включают эти компоненты вместе с подходящей упаковкой. Также предложены способы уменьшения клеточной пролиферации и/или способы лечения злокачественного новообразования, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора тирозингидроксилазы; по меньшей мере одного из меланина, промотора меланина или их комбинации; по меньшей мере одного промотора р450 3А4; по меньшей мере, одного ингибитора лейцинаминопептидазы; и, необязательно, по меньшей мере, одного ингибитора гормона роста.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Представленный объект изобретения может быть более легко понят посредством ссылки на следующее подробное описание, которое составляет часть изложенной информации. Следует понимать, что данное изобретение не ограничивается конкретными продуктами, способами, условиями или параметрами, описанными и/или показанными в настоящем документе, и что терминология,

используемая в настоящем документе, предназначена для описания конкретных вариантов осуществления только в качестве примера, и не предназначена для ограничения заявленного изобретения.

[0009] Если в данном документе не указано иное, научные и технические термины, используемые в связи с настоящей заявкой, имеют значения, которые традиционно подразумеваются обычными специалистами в данной области техники. Кроме того, если контекст не требует иного, термины в единственном числе включают множественное число, а термины в единственном числе включают множественное число.

[0010] Как использовано выше и во всем описании, следующие термины и сокращения, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения.

[0011] В настоящем описании формы единственного числа включают в себя ссылку на множественное число, и ссылка на конкретное числовое значение включает в себя, по меньшей мере, это конкретное значение, если контекст явно не указывает на иное. Таким образом, например, ссылка на «соединение» представляет собой ссылку на одно или несколько таких соединений и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и так далее. Термин «совокупность», как используется в данном документе, означает более одного. Когда выражен диапазон значений, другой вариант осуществления включает в себя одно конкретное значение и/или другое конкретное значение. Аналогично, если значения выражены в виде приближений при помощи предшествующего термина «примерно», то следует понимать, что конкретное значение образует другой вариант осуществления. Все диапазоны включены и могут комбинироваться.

[0012] Используемые в настоящем документе термины «компонент», «композиция», «композиция соединений», «соединение», «лекарственное средство», «фармакологически активный агент», «активный агент», «терапевтический», «терапия», «лечение» или «лекарство» используются в настоящем документе взаимозаменяемо для обозначения соединения или соединений или композиции соединения, которые при введении субъекту (человеку или животному) вызывают желаемый фармакологический и/или

физиологический эффект посредством местного и/или системного действия.

[0013] Используемые в настоящем документе термины «лечение» или «терапия» (а также их различные формы) включают предупредительное (например, профилактическое), терапевтическое или паллиативное лечение. Используемый в настоящем документе термин «лечение» включает облегчение или уменьшение по меньшей мере одного неблагоприятного или отрицательного эффекта или симптома состояния, заболевания или расстройства. Это состояние, болезнь или расстройство может являться злокачественным новообразованием.

[0014] Как использовано выше и по всему описанию, термин «эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозах и в течение необходимых периодов времени для достижения желаемого результата в отношении лечения соответствующего расстройства, состояния или побочного эффекта. Понятно, что эффективное количество компонентов по настоящему изобретению будет варьироваться от пациента к пациенту не только в зависимости от конкретного соединения, выбранного компонента или композиции, пути введения и способности компонентов вызывать желаемый результат у индивидуума, но также от таких факторов, как стадия заболевания или тяжесть состояния, которое необходимо облегчить, уровень гормонов, возраст, пол, вес индивидуума, состояние пациента и степень тяжести патологического состояния, которое лечат, одновременно принимаемых лекарств или специальных продуктов питания, которым следует конкретный пациент, и других факторов, которые будут ясны специалистами в данной области техники, при соответствующей дозировке по усмотрению лечащего врача. Схемы приема лекарственных средств могут быть скорректированы для обеспечения улучшенного терапевтического ответа. Эффективным количеством является также количество, при котором любые токсические или вредные эффекты компонентов перевешиваются терапевтически полезными эффектами.

[0015] Фраза «фармацевтически приемлемый», как используется в данном документе, относится к тем соединениям, веществам, композициям и/или дозированным формам, которые, в пределах

здорового медицинского суждения, пригодны для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерно с разумным соотношением польза/риск.

[0016] В рамках настоящего изобретения описанные соединения могут быть получены в виде фармацевтически приемлемых солей. Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицируют, получая его соли с кислотами или основаниями. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но ими не ограничиваются, соли неорганических или органических кислот с остатками оснований, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и тому подобное; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, палмитиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изэтионовая и тому подобное. Эти физиологически приемлемые соли получают способами, известными в данной области, например, путем растворения свободных оснований амина с избытком кислоты в водном спирте или нейтрализацией свободной карбоновой кислоты основанием щелочного металла, такого как гидроксид, или с помощью амина.

[0017] Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены в альтернативных формах. Например, многие аминокислотосодержащие соединения могут быть использованы или получены в виде солей добавления кислот. Часто такие соли улучшают

свойства соединения с целью его выделения или применения. Например, в зависимости от реагентов, условий реакции и тому подобное, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы или получены, например, в виде их гидрохлоридных или тозилатных солей. Изоморфные кристаллические формы, все хиральные и рацемические формы, N-оксид, гидраты, сольваты и гидраты кислых солей также входят в объем настоящего изобретения.

[0018] Некоторые кислотные или основные соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде цвиттер-ионов. Предполагается, что все формы соединений, включая свободную кислоту, свободное основание и цвиттерионы, входят в объем настоящего изобретения. В данной области техники хорошо известно, что соединения, содержащие как амино, так и карбоксигруппы, часто существуют в равновесии с их цвиттер-ионными формами. Таким образом, любое из описанных в настоящем документе соединений, которые содержат, например, как амино, так и карбоксигруппы, также включают ссылку на их соответствующие цвиттерионы.

[0019] Термин «стереоизомеры» относится к соединениям, которые имеют идентичное химическое строение, но различаются в отношении расположения атомов или групп в пространстве.

[0020] Термин «введение» означает либо непосредственное введение соединения или композиции по настоящему изобретению, либо введение пролекарства, производного или аналога, которые образуют эквивалентное количество активного соединения или вещества в организме.

[0021] Термины «субъект», «индивидуум» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к животному, например, человеку, для которого предусмотрено лечение, включая профилактическое лечение, с помощью фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. Используемый в настоящем документе термин «субъект» относится к животным и нечеловеческим животным. Термины «животные, не являющиеся человеком» и «млекопитающие, не являющиеся человеком», используются в настоящем документе взаимозаменяемо и

включают всех позвоночных животных, например, млекопитающих, таких как приматы, отличные от человека (особенно высшие приматы), овцы, собаки, грызуны (например, мыши или крысы), морские свинки, козы, свиньи, кошки, кролики, коровы, лошади, и не млекопитающие, такие как рептилии, амфибии, цыплята и индюки.

[0022] Термин «ингибитор», как используется в настоящем документе, включает соединения, которые ингибируют экспрессию или активность белка, полипептида или фермента, и, необязательно, означает полное ингибирование экспрессии и/или активности. Точнее, ингибирование включает в себя ингибирование экспрессии и/или активности белка, полипептида или фермента до степени и на время, достаточные для получения желаемого эффекта.

[0023] Термин «промотор», как используется в настоящем документе, включает соединения, которые стимулируют экспрессию или активность белка, полипептида или фермента и, необязательно, означает полную активацию экспрессии и/или активности. Точнее, промотирование включает в себя стимулирование экспрессии и/или активности белка, полипептида или фермента до степени и в течение времени, достаточных для получения желаемого эффекта.

[0024] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинированной терапии, которая изменяет защиту раковых клеток от окислительного стресса. Один класс такой терапии увеличивает доступность свободных радикалов к раковым клеткам. Репрезентативный подкласс такой терапии включает введение фармацевтических композиций, включающих ингибиторы тирозингидроксилазы, меланин или промотор меланина, промотор р450 3А4, ингибитор лейцинаминопептидазы и, необязательно, ингибитор гормона роста. Другой подкласс включает введение фармацевтической композиции, включающей меланин и ингибитор тирозингидроксилазы. Конкретные компоненты фармацевтической композиции описаны ниже.

[0025] Не желая быть связанными каким-либо конкретным механизмом действия, ингибиторы тирозингидроксилазы в соответствии с настоящим изобретением функционируют, накапливаясь в раковых клетках и предохраняя их от образования покрытия из липидов или гиалуронана. Предохраняя раковые клетки

от образования покрытия из липидов или гиалурона, полагают, что раковые клетки становятся более доступными для окислительного стресса. Типичные ингибиторы тирозингидроксилазы включают производные тирозина, которые обычно быстро всасываются большинством раковых и воспаленных тканей. Характерные производные тирозина включают 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, H-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, H-DL-Tyr-OMe HCl, H-3,5-дйод-Tyr-OMe HCl, H-D-3,5-дйод-Tyr-OMe HCl, H-D-Tyr-OMe HCl, гидрохлорид метилового эфира D-тирозина, D-тирозин-OMe HCl, гидрохлорид метил-D-тирозината, H-D-Tyr-OMe ·HCl, D-тирозин метиловый эфир HCl, H-D-Tyr-OMe ·HCl, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовая кислота, гидрохлорид (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)метилового эфира, гидрохлорид метил-(2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорид метил-(2R)-2-азанил-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, 3-хлор-L-тирозин, 3-нитро-L-тирозин, гидрохлорид этилового эфира 3-нитро-L-тирозина, DL-м-тирозин, DL-o-тирозин, Boc-Tyr(3,5-I₂)-OSu, Fmoc-Tyr(3-NO₂)-OH и α-метил-DL-тирозин (также известный как DL-2-метил-3-(4-гидроксифенил)аланин).

[0026] Настоящее изобретение включает применение по меньшей мере одного из меланина, промотора меланина или их комбинации. Таким образом, можно использовать меланин, 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 согласно настоящему изобретению представляют собой химические соединения, которые увеличивают выработку и/или активность меланина. Считается, что повышение уровня меланина уменьшает воспаление (например, путем подавления TNF) и исключает органоспецифическую лимфатическую систему. Меланин является фотокатализатором и поэтому может способствовать химическим реакциям, которые генерируют свободные радикалы, которые, в свою очередь, могут стать доступными для раковых клеток. Представителями промоторов меланина являются метоксален и меланотан II.

[0027] В некоторых случаях ингибитор тирозингидроксилазы смешивают с меланином в той же лекарственной форме. Эта связь меланина с ингибитором тирозингидроксилазы, как полагают, облегчает поглощение меланина в раковых клетках, поскольку ингибиторы тирозингидроксилазы легче усваиваются такими клетками. В некоторых вариантах осуществления меланин растворяют в солюбилизующем агенте и затем смешивают с ингибитором тирозингидроксилазы способами, известными в данной области. Солюбилизующий агент может быть удален стандартными методами, такими как выпаривание, сушка и т. д. Солюбилизующий агент может представлять собой нетоксичный солюбилизующий агент, такой как перекись водорода или другие солюбилизующие агенты, обычно известные в данной области. Меланин и/или фармацевтическая композиция могут быть дополнительно обработаны для оптимизации влияния фармацевтической композиции на раковые клетки. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция может включать дополнительные активные агенты и/или фармацевтические вспомогательные вещества.

[0028] Фармацевтические композиции по изобретению также включают промотор р450 3А4. «Цитохром р450 3А4» (который может быть сокращенно обозначен как «р450 3А4») является членом суперсемейства ферментов цитохрома р450 и представляет собой оксидазу со смешанной функцией, которая вовлечена в метаболизм

ксенобиотиков в организме. Он имеет самый широкий спектр субстратов из всех цитохромов. Функция промотора р450 3А4 в фармацевтических композициях по изобретению заключается в повышении экспрессии и/или активности р450 3А4. Считается, что повышенная экспрессия и/или активность р450 3А4 снижает уровень кортизона и эстрогена у пациента. Кроме того, повышенная экспрессия и/или активность р450 3А4 также немного снижает рН крови, что, как полагают, помогает сохранить или повысить активность меланина. Типичными промоторами р450 3А4 являются 5,5-дифенилгидантоин (продается как, например, дилантин), вальпроевая кислота и карбамазепин, которые, как полагают, вызывают экспрессию фермента р450 3А4.

[0029] Настоящие фармацевтические композиции дополнительно включают ингибиторы лейцинаминопептидазы (альтернативно известные как ингибиторы лейциламинопептидазы). Лейцинаминопептидазы представляют собой ферменты, которые преимущественно катализируют гидролиз остатков лейцина на N-конце пептидов и/или белков. Предполагается, что ингибирование экспрессии и/или активности лейцинаминопептидаз способствует реабсорбции опухоли за счет увеличения транспорта холестерина в печень. Обычно считается, что ингибиторы аминопептидазы, включая ингибиторы аминопептидазы, истощают чувствительные опухолевые клетки от специфических аминокислот, предотвращая рециркуляцию белка, таким образом создавая антипролиферативный эффект. Типичными ингибиторами лейцинаминопептидазы являются N-[(2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-лейцин и рапамацин.

[0030] В состав быстрорастворимых фармацевтических композиций также необязательно входит ингибитор гормона роста. Гормон роста (такой как, например, гормон роста поджелудочной железы) вызывает репликацию клеток. Считается, что ингибирование экспрессии и/или активности гормона роста исключает нормальные клетки от быстрой репликации, в то же время позволяя раковым клеткам продолжать быстро реплицироваться и включать производное тирозина. Типичными ингибиторами гормона роста являются октреотид, соматостатин и сеглитид.

[0031] Фармацевтические композиции по изобретению могут дополнительно включать D-лейцин. D-лейцин является стереоизомером природного L-лейцина, формы лейцина, включенной в полипептиды и белки. D-лейцин не может быть включен в полипептиды и/или белки. Считается, что наряду с ингибитором лейцинаминопептидазы D-лейцин создает физиологическую среду, которая имитирует дефицит лейцина. Таким образом, присутствие D-лейцина позволяет использовать более низкие дозы ингибитора лейцинаминопептидазы в фармацевтической композиции.

[0032] В настоящем документе предложены также наборы, включающие комбинированную терапию, которая вносит изменения в защиту раковых клеток от окислительного стресса. Предполагаемый подходящий вариант осуществления представляет собой набор, который включает комбинированную терапию, которая увеличивает доступность свободных радикалов для раковых клеток. Типичные наборы включают ингибитор тирозингидроксилазы, меланин и/или промотор меланина, промотор p450 3A4, ингибитор лейцинаминопептидазы и, необязательно, ингибитор гормона роста, описанного выше типа, вместе с упаковкой для них. Набор может включать в себя один или несколько отдельных контейнеров, разделителей или отсеков и, необязательно, информационный материал, такой как инструкции по применению. Например, каждый ингибитор или промотор (или различные их комбинации) может содержаться в бутылке, флаконе или шприце, а информационный материал может содержаться в пластиковом чехле или пакете или на этикетке. В некоторых вариантах осуществления набор включает в себя совокупность (например, упаковку) отдельных контейнеров, каждый из которых содержит одну или несколько стандартных лекарственных форм соединения, описанного в настоящем документе. Например, набор может включать в себя совокупность шприцев, ампул, пакетов из фольги или блистерных упаковок, каждый из которых содержит одну разовую дозу соединения, описанного в настоящем документе, или любую из различных их комбинаций. Контейнеры с наборами могут быть воздухонепроницаемыми, водонепроницаемыми (например, непроницаемыми для колебаний влажности или для испарения) и/или светонепроницаемыми. В набор

необязательно входит устройство, подходящее для введения композиции, например, шприц, ингалятор, пипетка, щипцы, мерная ложка, капельница (например, глазная пипетка), тампон (например, ватный тампон или ватная палочка) или любое подобное устройство доставки.

[0033] Также предложены способы лечения злокачественного новообразования у субъекта, а также способы уменьшения чрезмерной клеточной пролиферации. Такие способы могут включать введение эффективного количества комбинированной терапии, которая вносит изменения в защиту раковых клеток от окислительного стресса. Характерные способы лечения злокачественного новообразования включают введение эффективного количества комбинированной терапии, которая увеличивает доступность свободных радикалов к раковым клеткам. Подходящими вариантами осуществления являются способы, которые включают введение эффективного количества вышеуказанного ингибитора тирозингидроксилазы, меланина и/или промотора меланина, промотора p450 3A4, ингибитора лейцинаминопептидазы и, необязательно, ингибитора гормона роста. Другие подходящие способы включают введение эффективного количества меланина и ингибитора тирозингидроксилазы.

[0034] Подходящие способы включают одновременное или по меньшей мере совпадающее по времени введение по меньшей мере двух из ингибиторов тирозингидроксилазы, меланина или промотора меланина, промотора p450 3A4 и ингибитора лейцинаминопептидазы, по меньшей мере трех из них или каждого из них (в каждом случае, необязательно, с ингибитором гормона роста). Полагают, что желательно, чтобы эффективная концентрация этих групп находилась в кровотоке субъекта одновременно, и любая схема введения лекарственного вещества, с помощью которой это достигается, входит в объем настоящего изобретения. Желаемое количество ингибиторов и промоторов может быть предоставлено в одной лекарственной форме или любом количестве желаемых лекарственных форм, в том числе в отдельных лекарственных формах. Типичные лекарственные формы включают таблетки, капсулы, капли, стерильные водные или органические растворы, восстанавливаемые

порошки, эликсиры, жидкости, коллоидные или другие типы суспензий, эмульсии, шарики, крупинки, гранулы, микрочастицы, наночастицы и их комбинации. Количество вводимой композиции, конечно, будет зависеть от субъекта, которого лечат, веса субъекта, серьезности состояния, которое лечат, способа введения и решения назначающего врача.

[0035] Введение меланина, промоторов и/или ингибиторов может осуществляться различными путями, включая пероральный, назальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, трансдермальный, вагинальный, ректальный или любую их комбинацию. Чрескожное введение может быть осуществлено с использованием, например, олеиновой кислоты, 1-метил-2-пирролидона или моноэфира додецилнораоксиэтиленгликоля.

[0036] Меланин, промоторы и/или ингибиторы можно вводить в течение цикла, состоящего из пяти-семи дней введения меланина, промоторов и/или ингибиторов и одного-двух дней без введения меланина, промоторов и/или ингибиторов. Меланин, промоторы и/или ингибиторы можно вводить в течение по меньшей мере шести из указанных циклов. Может быть желательным вводить эти компоненты примерно через два часа между приемами пищи для облегчения поглощения.

[0037] Субъектом, которому вводят быстрорастворимые композиции, может быть млекопитающее, предпочтительно, человек.

[0038] В одном типичном способе 60 мг производного тирозина вводится перорально, и 0,25 мл 2 мг/мл суспензии производного тирозина вводится подкожно; 10 мг метоксалена вводится перорально, и 0,25 мл 1 мг/мл суспензии метоксалена вводится подкожно; 30 мг 5,5-дифенилгидантоина вводится перорально, и 20 мг $N-[(2S,3R)-3\text{-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил}]-L\text{-лейцина}$ вводится перорально.

[0039] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает: (i) лекарственную форму, содержащую меланин (50 мкг) и α -метил-DL-тирозин (75 мг); (ii) лекарственную форму, содержащую 5,5-дифенилгидантоин (15 мг) и α -метил-DL-тирозин (75 мг); (iii) лекарственную форму, содержащую 3-амино-2-гидрокси-4-

фенилбутирил]-L-лейцин (50 мкг) и α -метил-DL-тирозин (75 мг); (iv) лекарственную форму, содержащую 3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-лейцин (5 мкг), меланотан II (10 мкг) и 5,5-дифенилгидантоин (2 мг); и (v) лекарственную форму, содержащую α -метил-DL-тирозин (5 мг) в бактериостатической воде с NaCl. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает: (i) лекарственную форму, содержащую меланин (50 мкг) и α -метил-DL-тирозин (75 мг); (ii) лекарственную форму, содержащую 5,5-дифенилгидантоин (15 мг) и α -метил-DL-тирозин (75 мг); (iii) лекарственную форму, содержащую рапамицин (0,2 мг) и α -метил-DL-тирозин (75 мг); (iv) лекарственную форму, содержащую рапамицин (0,15 мкг), меланотан II (10 мкг) и 5,5-дифенилгидантоин (2 мг); и (v) лекарственную форму, содержащую α -метил-DL-тирозин (5 мг) в бактериостатической воде с NaCl. Дозировки, которые в два раза больше этого и даже в четыре раза больше этого, считаются безопасными и эффективными.

[0040] Характерные способы включают такие, в которых злокачественное новообразование представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления немелкоклеточный рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого IV стадии. В еще других вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак яичников, рак молочной железы, рак шейки матки, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак головного мозга, рак печени, рак яичка, лейкоз, лимфому, рак червеобразного отростка, рак желчных путей, холангиокарциному, рак толстой кишки, колоректальный рак, опухоль зародышевой клетки, глиому, лимфому Ходжкина, рак легкого, нейробластому, рак простаты, рак почки, саркому, рак щитовидной железы, рак языка, плоскоклеточную карциному миндалин или рак уротелия.

[0041] В некоторых вариантах осуществления один или несколько ингибиторов тирозингидроксилазы; промотор меланина; промотор p450 3a4; и ингибитор лейцинаминопептидазы представляет собой нуклеиновую кислоту, белок, антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела.

[0042] Представленные способы могут включать в себя не только описанную стадию введения, но также стадию оценки прогрессирувания уровня злокачественного новообразования у указанного субъекта и/или степени клеточной пролиферации. Стадия оценки может быть выполнена до или после стадии введения.

[0043] Подходящие варианты осуществления могут включать фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор тирозингидроксилазы, меланин и/или промотор меланина, промотор р450 ЗА4 и ингибитор лейцинаминопептидазы. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать ингибитор гормона роста. гормоном роста может быть гормон роста поджелудочной железы. Ингибитором гормона роста может быть октреотид или соматостатин. Ингибитором тирозингидроксилазы может быть 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, H-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, H-DL-Tyr-OMe HCl, H-3,5-дийод-Tyr-OMe HCl, H-D-3,5-дийод-Tyr-OMe HCl, H-D-Tyr-OMe HCl, гидрохлорид метилового эфира D-тирозина, D-тирозин-OMe HCl, гидрохлорид метил-D-тирозината, H-D-Tyr-OMe ·HCl, D-тирозин метиловый эфир HCl, H-D-Tyr-OMe ·HCl, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовая кислота, гидрохлорид (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)метилового эфира, гидрохлорид метил-(2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорид метил-(2R)-2-

азанил-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, 3-хлор-L-тирозин, 3-нитро-L-тирозин, гидрохлорид этилового эфира 3-нитро-L-тирозина, DL-м-тирозин, DL-о-тирозин, Вос-Tyr(3,5-I₂)-OSu, Fmoc-Tyr(3-NO₂)-OH и α-метил-DL-тирозин. Промотором меланина может быть метоксален или меланотан II. Промотором р450 3A4 может быть 5,5-дифенилгидантоин. Промотор р450 3A4 может представлять собой вальпроевую кислоту или карбамазепин. Ингибитором лейцинаминопептидазы может быть N-[(2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-лейцин или рапамицин. Фармацевтические композиции по изобретению могут дополнительно включать D-лейцин.

[0044] В настоящем документе предоставлены также наборы, содержащие ингибитор тирозингидроксилазы, меланин и/или промотор меланина, промотор р450 3A4 и ингибитор лейцинаминопептидазы вместе с упаковкой для них. Набор может дополнительно содержать ингибитор гормона роста. Гормоном роста может быть гормон роста поджелудочной железы. Ингибитором гормона роста может быть октреотид или соматостатин. Ингибитором тирозингидроксилазы может быть 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, H-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, H-DL-Tyr-OMe HCl, H-3,5-дийод-Tyr-OMe HCl, H-D-3,5-дийод-Tyr-OMe HCl, H-D-Tyr-OMe HCl, гидрохлорид метилового эфира D-тирозина, D-тирозин-OMe HCl,

гидрохлорид метил-D-тирозината, $\text{H-D-Tyr-OMe} \cdot \text{HCl}$, D-тирозин метиловый эфир HCl , $\text{H-D-Tyr-OMe} \cdot \text{HCl}$, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовая кислота, гидрохлорид (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)метилового эфира, гидрохлорид метил-(2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорид метил-(2R)-2-азанил-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, 3-хлор-L-тирозин, 3-нитро-L-тирозин, гидрохлорид этилового эфира 3-нитро-L-тирозина, DL-m-тирозин, DL-o-тирозин, $\text{Woc-Tyr}(3,5\text{-I}_2)\text{-OSu}$, $\text{Fmoc-Tyr}(3\text{-NO}_2)\text{-OH}$ и α -метил-DL-тирозин. Промотором меланина может быть метоксален или меланотан II. Промотором p450 3A4 может быть 5,5-дифенилгидантоин, вальпроевая кислота или карбамазепин. Ингибитором лейцинаминопептидазы может быть *N*-[(2*S*, 3*R*)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-лейцин или рапамицин. Наборы по изобретению могут дополнительно содержать D-лейцин.

[0045] Также предоставлены способы лечения злокачественного новообразования у субъекта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы, меланина и/или промотора меланина, промотора p450 3A4 и ингибитора лейцинаминопептидазы. В подходящем варианте осуществления способ лечения злокачественного новообразования может дополнительно включать ингибитор гормона роста. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два компонента (то есть меланин, промоторы и/или ингибиторы) вводятся одновременно. В других вариантах осуществления по меньшей мере три компонента вводятся одновременно. Каждый из компонентов можно вводить одновременно. В подходящих вариантах осуществления компоненты вводят перорально, подкожно, внутривенно, трансдермально, вагинально, ректально или в любой их комбинации. Чрескожное введение может быть выполнено с олеиновой кислотой, 1-метил-2-пирролидоном или моноэфиром додецилнооксиэтиленгликоля. В других вариантах осуществления компоненты вводят в течение цикла, состоящего из пяти-семи дней введения компонентов и одного-двух дней не введения компонентов. Компоненты могут вводиться в течение по меньшей мере шести из указанных циклов. Ингибитором

тирозингидроксилазы может быть 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, H-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, H-DL-Tyr-OMe HCl, H-3,5-дийод-Tyr-OMe HCl, H-D-3,5-дийод-Tyr-OMe HCl, H-D-Tyr-OMe HCl, гидрохлорид метилового эфира D-тирозина, D-тирозин-OMe HCl, гидрохлорид метил-D-тирозината, H-D-Tyr-OMe·HCl, D-тирозин метиловый эфир HCl, H-D-Tyr-OMe·HCl, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовая кислота, гидрохлорид (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)метилового гидрохлорид эфира, метил-(2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорид метил-(2R)-2-азанил-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, 3-хлор-L-тирозин, 3-нитро-L-тирозин, гидрохлорид этилового эфира 3-нитро-L-тирозина, DL-m-тирозин, DL-o-тирозин, Вос-Tyr(3,5-I₂)-OSu, Fmoc-Tyr(3-NO₂)-OH и α-метил-DL-тирозин. В подходящем варианте осуществления способа 60 мг производного тирозина вводится перорально и 0,25 мл 2 мг/мл суспензии производного тирозина вводится подкожно. Промотором меланина может быть метоксален. В другом подходящем способе 10 мг метоксалена вводится перорально и 0,25 мл 1 мг/мл суспензии метоксалена вводится подкожно. Промотором меланина также может быть меланотан II. Промотором p450 3A4 может быть 5,5-дифенилгидантоин. В другом подходящем способе 30 мг 5,5-дифенилгидантоина вводится перорально. Промотор p450 3A4 может

представлять собой вальпроевую кислоту или карбамазепин. Ингибитором лейцинаминопептидазы может быть *N*-[(2*S*, 3*R*)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-лейцин. В другом подходящем способе 20 мг *N*-[(2*S*, 3*R*)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-лейцин вводится перорально. Ингибитором лейцинаминопептидазы также может быть рапамицин. Гормоном роста может быть гормон роста поджелудочной железы. Ингибитором гормона роста может быть октреотид или соматостатин. Способ может дополнительно включать введение эффективного количества D-лейцина. Субъектом может быть млекопитающее, и этим млекопитающим может быть человек. Характерные способы включают такие, в которых злокачественное новообразование представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления немелкоклеточный рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого IV стадии. В еще других вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак яичников, рак молочной железы, рак шейки матки, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак головного мозга, рак печени, рак яичка, лейкоз, лимфому, рак червеобразного отростка, рак желчных путей, холангиокарциному, рак толстой кишки, колоректальный рак, опухоль зародышевой клетки, глиому, лимфому Ходжкина, рак легкого, нейробластому, рак простаты, рак почки, саркому, рак щитовидной железы, рак языка, плоскоклеточную карциному миндалин или рак уротелия. В других подходящих вариантах осуществления ингибитор тирозингидроксилазы, промотор меланина, промотор p450 3A4 и ингибитор лейцинаминопептидазы представляют собой одно или несколько из нуклеиновых кислот, белков, антител или антигенсвязывающих фрагментов антитела. Другой подходящий вариант осуществления дополнительно включает оценку прогрессирования уровня злокачественного новообразования у указанного субъекта. Стадия оценки может быть выполнена перед указанной стадией введения, или стадия оценки может быть выполнена после указанной стадии введения.

[0046] Также предоставлены способы уменьшения пролиферации клеток у субъекта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы;

меланина и/или промотора меланина; промотора А450 ЗА4; и ингибитора лейцинаминопептидазы. В подходящем варианте осуществления способ лечения злокачественного новообразования может дополнительно включать ингибитор гормона роста. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два компонента (то есть меланин, промоторы и/или ингибиторы) вводятся одновременно. В других вариантах осуществления по меньшей мере три компонента вводятся одновременно. Каждый из компонентов можно вводить одновременно. В подходящих вариантах осуществления компоненты вводят перорально, подкожно, внутривенно, трансдермально, вагинально, ректально или в любой их комбинации. Чрескожное введение может быть выполнено с олеиновой кислотой, 1-метил-2-пирролидоном или моноэфиром додецилнооксиэтиленгликоля. В других вариантах осуществления компоненты вводят в течение цикла, состоящего из пяти-семи дней введения компонентов и одного-двух дней не введения компонентов. Компоненты могут вводиться в течение по меньшей мере шести из указанных циклов. Ингибитором тирозингидроксилазы может быть 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, H-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, H-DL-Tyr-OMe HCl, H-3,5-дийод-Tyr-OMe HCl, H-D-3,5-дийод-Tyr-OMe HCl, H-D-Tyr-OMe HCl, гидрохлорид метилового эфира D-тирозина, D-тирозин-OMe HCl,

гидрохлорид метил-D-тирозината, $\text{H-D-Tyr-OMe} \cdot \text{HCl}$, D-тирозин метиловый эфир HCl , $\text{H-D-Tyr-OMe} \cdot \text{HCl}$, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовая кислота, гидрохлорид (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)метилового эфира, гидрохлорид метил-(2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорид метил-(2R)-2-азанил-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, 3-хлор-L-тирозин, 3-нитро-L-тирозин, гидрохлорид этилового эфира 3-нитро-L-тирозина, DL-м-тирозин, DL-o-тирозин, $\text{Woc-Tyr}(3,5\text{-I}_2)\text{-OSu}$, $\text{Fmoc-Tyr}(3\text{-NO}_2)\text{-OH}$ и α -метил-DL-тирозин. В подходящем варианте осуществления способа 60 мг производного тирозина вводится перорально и 0,25 мл 2 мг/мл суспензии производного тирозина вводится подкожно. Промотором меланина может быть метоксален. В другом подходящем способе 10 мг метоксалена вводится перорально и 0,25 мл 1 мг/мл суспензии метоксалена вводится подкожно. Промотором меланина также может быть меланотан II. Промотором p450 3A4 может быть 5,5-дифенилгидантоин. В другом подходящем способе 30 мг 5,5-дифенилгидантоина вводится перорально. Промотор p450 3A4 может представлять собой вальпроевую кислоту или карбамазепин. Ингибитором лейцинаминопептидазы может быть *N*-[(2*S*, 3*R*)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-лейцин. В другом подходящем способе 20 мг *N*-[(2*S*, 3*R*)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-лейцин вводится перорально. Ингибитором лейцинаминопептидазы также может быть рапамицин. Гормоном роста может быть гормон роста поджелудочной железы. Ингибитором гормона роста может быть октреотид или соматостатин. Способ может дополнительно включать введение эффективного количества D-лейцина. Субъектом может быть млекопитающее, и этим млекопитающим может быть человек. Характерные способы включают такие, в которых злокачественное новообразование представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления немелкоклеточный рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого IV стадии. В еще других вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак яичников, рак молочной железы, рак шейки матки, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак головного мозга, рак печени, рак яичка, лейкоз, лимфому, рак

червеобразного отростка, рак желчных путей, холангиокарциному, рак толстой кишки, колоректальный рак, опухоль зародышевой клетки, глиому, лимфому Ходжкина, рак легкого, нейробластому, рак простаты, рак почки, саркому, рак щитовидной железы, рак языка, плоскоклеточную карциному миндалин или рак уротелия. В других подходящих вариантах осуществления ингибитор тирозингидроксилазы, промотор меланина, промотор p450 3A4 и ингибитор лейцинаминопептидазы представляют собой один или несколько нуклеиновых кислот, белков, антител или антигенсвязывающих фрагментов антитела. Другой подходящий вариант осуществления дополнительно включает оценку прогрессирования уровня злокачественного новообразования у указанного субъекта. Стадия оценки может быть выполнена перед указанной стадией введения, или стадия оценки может быть выполнена после указанной стадии введения.

[0047] Следующие примеры конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения предлагаются только для иллюстративных целей и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения каким-либо образом.

[0048] Предоставлены также характерные способы введения фармацевтических композиций и комбинированные терапии. Различные варианты осуществления настоящего изобретения дополнительно относятся к способам введения фармацевтической композиции или комбинированной терапии пациенту-человеку для лечения злокачественного новообразования. Способы могут включать введение фармацевтической композиции или комбинированной терапии общепринятыми способами введения (например, пероральным, подкожным, парентеральным, ингаляционным, местным и т. д.). В некоторых случаях фармацевтическую композицию или комбинированную терапию можно вводить перорально и/или подкожно. В некоторых случаях пациентам-людям между приемами пищи может быть назначена фармацевтическая композиция или комбинированная терапия.

[0049] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическую композицию или комбинированную терапию можно вводить пациенту-человеку в течение 5 дней в

неделю в течение периода 6 недель, создавая один цикл из 30 дней лечения. В зависимости от результата через 6 недель или одного цикла лечения могут назначаться дополнительные циклы фармацевтической композиции или комбинированной терапии.

[0050] В настоящем изобретении также предоставлены:

- фармацевтические композиции, содержащие ингибитор тирозингидроксилазы; и меланин, промотор меланина или их комбинацию (предпочтительно меланин);

- фармацевтические композиции, содержащие ингибитор тирозингидроксилазы и промотор р450 3A4;

- фармацевтические композиции, содержащие ингибитор тирозингидроксилазы и ингибитор лейцинаминопептидазы; и

- фармацевтические композиции, содержащие меланин, промотор меланина или их комбинацию (предпочтительно меланотан II); промотор A450 3A4; и ингибитор лейцинаминопептидазы.

Ингибитор тирозингидроксилазы в таких композициях предпочтительно представляет собой α -метил-DL-тирозин, промотор р450 3A4 предпочтительно представляет собой 5,5-дифенилгидантоин, и ингибитор лейцинаминопептидазы предпочтительно представляет собой N-[(2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-лейцин. Изобретение также относится к наборам, содержащим каждую из этих фармацевтических композиций, наряду с фармацевтической композицией, содержащей ингибитор тирозингидроксилазы; а также к способам, включающим введение каждой из фармацевтических композиций пациенту вместе с фармацевтической композицией, содержащей ингибитор тирозингидроксилазы, предпочтительно таким образом, чтобы они вводились пациенту в течение 24-часового периода.

ПРИМЕР 1

[0051] Клиническое исследование было выполнено для оценки эффективности, безопасности, приемлемости и переносимости комбинированной терапии в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения в качестве лечения метастатического рака.

Комбинированная терапия включала следующее:

(а) капсулу, содержащая меланин (50 мкг) и α -метил-DL-тирозин (75 мг), вводимую перорально;

(b) капсулу, содержащую 5,5-дифенилгидантоин (15 мг) и α -метил-DL-тирозин (75 мг), вводимую перорально;

(в) капсулу, содержащую 5,5-дифенилгидантоин (15 мг) и α -метил-DL-тирозин (75 мг), вводимую перорально;

(d) капсулу, содержащую рапамицин (0,2 мг) и α -метил-DL-тирозин (75 мг), вводимую перорально;

(е) суспензию, содержащую рапамицин (0,15 мкг), меланотан II (10 мкг) и 5,5-дифенилгидантоин (2 мг), вводимую подкожно; и

(f) суспензию, содержащую α -метил-DL-тирозин (5 мг) в бактериостатической воде NaCl, вводимую подкожно.

[0052] Каждому пациенту назначалась комбинированная терапия пять дней в неделю в течение шести недель. Были обследованы более 200 пациентов. Критерии включали пациентов с метастатическим раком. Были приняты и участвовали в исследовании тридцать пациентов, отвечающих этим критериям.

Лечение метастатического рака молочной железы

[0053] Четырнадцать пациентов в исследовании страдали от метастатического рака молочной железы. Информация о пациенте и результаты приведены в таблице 1:

Таблица 1	
Характеристики пациента	
Средний возраст	55 (40-70 лет)
Женщины	14/14
Европеоиды	13/14
До исследования	
Отказ от планового лечения до набора на участие в исследованиях	4/14
Использовались все доступные способы лечения и были признаны неизлечимыми	10/14
Результаты лечения	
Улучшение рейтинга ECOG на 1-3 балла	11/14
Улучшение рейтинга EORTC на 1-5 баллов	10/14

(шкала 1-7)	
Вес	
Прибавление веса	4/14 (1-5 фунтов)
Остался тот же вес	6/14
Потеря веса	4/14 (1-2 фунта)
Боль	
Снижение уровня боли (шкала от 1 до 10)	8/14 (1-9)
Поступление на исследование без боли и сохранение того же уровня	6/14 6/14
Поступление на исследование на обезболивающих препаратах	5/6
Обезболивающие препараты в конце цикла больше не требуются	
Признаки рака	
Здоровые при обычном врачебном осмотре, обзоре систем и визуализации	3/14 5/14
Значительное уменьшение количества и/или размера самой большой опухоли	2/14 4/14
Уменьшение количества и/или размера самой большой опухоли	
Нет прогрессирования рака	
Выживание	
Живые	14/14
33-37 недель	4/14
27-29 недель	5/14
12-19 недель	5/14
Текущее состояние	
Уехали домой	3/14
Продолжение лечения	11/14

Одним из побочных эффектов терапии была гиперпигментация у всех пациентов. В целом все пациенты переносили комбинированную терапию, побочных эффектов не было.

[0054] Более 200 раковых пациентов прошли скрининг в клинических испытаниях. Тридцать (30) субъектов, отвечающих критериям исследования, дали согласие. Средний возраст пациентов

составлял 56 лет, диапазон от 30 до 70 лет. Пациентам при исследовании применяли схему лечения, которая включала ингибитор тирозингидроксилазы (то есть α -метил-DL-тирозин), промотор меланина (то есть меланотан II), промотор p450 3A4 (то есть 5,5-дифенилгидантоин) и ингибитор лейцинаминопептидазы (то есть рапамицин). Эти соединения вводили каждые пять дней в неделю в течение шести недель с одним или двумя выходными днями между недельными циклами.

[0055] После шести недель лечения 12 из 30 пациентов (40%) сохранили тот же рейтинг 0-5 по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (см. Oken, et al., Toxicity and Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group, Am. J. Clin. Oncol., 5:649-655, 1982). Четырнадцать (14) из 30 (46%) имели улучшение на 1-3 балла в рейтинге ECOG.

[0056] Четырнадцать (14) из 30 пациентов (46%) сохранили тот же рейтинг 1-7 по шкале в соответствии с European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core (EORTC) (см., например, Bergman, et al., The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials, EORTC Study Group on Quality of Life, Eur. J. Cancer, 1994. 30A(5): p. 635-42). Шестнадцать (16) из 30 (54%) имели улучшение на 1-5 баллов в рейтинге EORTC.

[0057] Одиннадцать (11) из 30 пациентов набрали вес от 1 до 9 фунтов, 17 из 30 остались с тем же весом, и 2 из 30 потеряли от 1 до 2 фунтов.

[0058] Тринадцать (13) из 30 (43%) имели снижение уровня боли. Семнадцать (17) из 30 (57%) поступили с минимальной болью и сохранили тот же уровень. Девять (9) из 30 (30%) вошли в исследование на обезболивающих препаратах и 8 из этих девяти (89%) больше не нуждались в обезболивающих препаратах в конце цикла.

[0059] Никаких заболеваний не было обнаружено в четырех (4) из 30 (13%) случаях при обычном врачебном осмотре, обзоре систем и визуализации. Восемь (8) из 30 (27%) имели значительное

уменьшение количества опухолей и/или размера самой большой опухоли. В восьми (8) из 30 (27%) наблюдалось уменьшение количества опухолей и/или размера самой большой опухоли. Десять (10) из 30 (33%) не показали прогрессирования заболевания.

[0060] Двадцать девять (29) из 30 пациентов были живы со средней продолжительностью жизни 22 недели. Тринадцать (13) из 30 (43%) были отпущены и отправлены домой. Семнадцать (17) из 30 (57%) продолжали лечение. У всех испытуемых развилась гиперпигментация.

[0061] В целом вышеупомянутое лечение хорошо переносилось субъектами, без побочных эффектов, связанных с лечением, и реакция на лечение была зарегистрирована на 100%.

ПРИМЕР 2

[0062] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам индуцирования выработки меланина *in vivo* одним или обоими из метоксалена и меланотана и/или путем введения меланина. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, меланин считается полезным из-за его фотокаталитической природы и его способности преобразовывать различные длины волн электромагнитного излучения окружающей среды или индуцированного излучения в электрическую энергию, вызывая таким образом желательные реакции или дислокации. У некоторых пациентов, либо из-за генетической изменчивости, слабости, необходимости ускоренной доступности, либо для достижения максимальной эффективности, было установлено, что меланин перед введением, предпочтительно, комбинируют механически или химически с α -метил-DL-тирозином.

[0063] Считается, что меланин как фотокатализатор имеет полярность в точках своей физической массы. Было установлено, что мелкие частицы меланина могут производить меньше электрической энергии, чем более крупные частицы, и совокупность частиц меланина, как правило, не накапливается в специфических для полярности формациях. Эффективным способом получения высокого выхода электрической энергии из меланина является формирование меланина в виде крупных поляризованных частиц.

Подразумеваемым образом полагают, что для злокачественного новообразования наночастицы, независимо от количества, не столь желательны, как более крупные частицы, и что более крупные частицы обладают большей способностью восприниматься мембранами раковых клеток.

[0064] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления меланин комбинируется с α -метил-DL-тирозином по меньшей мере тремя способами.

[0065] 1) Меланин, либо природный, либо синтетический, механически смешивается с силой сжатия для слипания меланина, который не растворяется в воде и в некоторой степени податлив, с α -метил-DL-тирозином. После первоначального объединения этих компонентов желательно добавлять дополнительно α -метил-DL-тирозин до тех пор, пока не будет достигнуто существенное покрытие меланина.

[0066] 2) Меланин может быть солюбилизирован многими способами, как описано в патенте США № 5225435, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки. Один предпочтительный способ включает смешивание меланина с дистиллированной водой и перекисью водорода для достижения концентрации меланина по меньшей мере 5 мас.%, и затем помещение полученной композиции в микроволновую печь до достижения температуры кипения. Растворенный меланин, полученный таким образом, используется для инфузии или насыщения массой α -метил-DL-тирозина. Затем композицию сушат и используют сухой порошок.

[0067] 3) α -Метил-DL-тирозин помещают в дистиллированную воду с 5-бензилокси-6-метоксииндолом и герметизируют на срок до месяца. Считается, что L-часть рацемического α -метил-DL-тирозина превращается в (DOPA) меланин. Размер частиц меланина можно контролировать, контролируя время периода роста. Полученный порошок затем очищают и высушивают. Соотношение рацемической смеси составляет не более 50/50, но использование химически комбинированных ингредиентов облегчает проникновение меланина даже при пониженном L-компоненте и, по-видимому, дает потенциально достаточную выгоду.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения злокачественного новообразования у пациента, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, содержащей:

а) ингибитор тирозингидроксилазы, который представляет собой метил-(2*R*)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропаноат, гидрохлорид этилового эфира D-тирозина, метил-(2*R*)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-диметоксифенил)пропаноат, H-D-Tyr (TBU)-аллиловый эфир HCl, метил-(2*R*)-2-амино-3-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)пропаноат, метил-(2*R*)-2-амино-3-(2-хлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропаноат, метил-(2*R*)-2-амино-3-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)метокси]фенил)пропаноат, метил-(2*R*)-2-амино-3-(2-хлор-3,4-диметоксифенил)пропаноат, метил-(2*R*)-2-амино-3-(3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенил)пропаноат, диэтил-2-(ацетиламино)-2-(4-[(2-хлор-6-фторбензил)окси]бензилмалонат, метил-(2*R*)-2-амино-3-(3-хлор-4-метоксифенил)пропаноат, метил-(2*R*)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидрокси-5-метоксифенил)пропаноат, метил-(2*R*)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропаноат, метил-(2*R*)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидроксифенил)пропаноат, H-DL-Tyr-OMe HCl, H-3,5-дйод-Tyr-OMe HCl, H-D-3,5-дйод-Tyr-OMe HCl, H-D-Tyr-OMe HCl, гидрохлорид метилового эфира D-тирозина, D-тирозин-OMe HCl, гидрохлорид метил-D-тирозината, D-тирозин метиловый эфир HCl, H-D-Tyr-OMe ·HCl, (2*R*)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовую кислоту, гидрохлорид (2*R*)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)метилового эфира, гидрохлорид метил-(2*R*)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорид метил-(2*R*)-2-азанил-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, 3-хлор-L-тирозин, 3-нитро-L-тирозин, гидрохлорид этилового эфира 3-нитро-L-тирозина, DL-m-тирозин, DL-o-тирозин, Boc-Tyr(3,5-I₂)-OSu, Fmoc-Tyr(3-NO₂)-OH или α-метил-DL-тирозин;

б) меланин, промотор меланина, который представляет собой метоксален и меланотан II, или комбинацию меланина, метоксалена и меланотана II;

в) промотор p450 3A4, который представляет собой 5,5-дифенилгидантоин, вальпроевую кислоту или карбамазепин; и

d) ингибитор лейцинаминопептидазы, который представляет собой *N*-[(2*S*, 3*R*)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-*L*-лейцин или рапамицин;

где указанное злокачественное новообразование представляет собой рак червеобразного отростка, рак желчевыводящих путей, холангиокарциному, рак толстой кишки, колоректальный рак, опухоль половых клеток, глиому, лимфому Ходжкина, рак легкого, нейробластому, рак простаты, рак почки, саркому, рак щитовидной железы, рак языка, плоскоклеточную карциному миндалин или рак уротелия.

2. Способ по п.1, где указанную фармацевтическую композицию вводят указанному пациенту в течение 24-часового периода.

3. Способ по п.1, где указанную фармацевтическую композицию вводят указанному пациенту пять дней в неделю в течение шести недель.

По доверенности