

República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) BR 112019011033-0 A2**



**(22) Data do Depósito: 30/11/2017**

**(43) Data da Publicação Nacional: 07/06/2018**

**(54) Título:** COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA REDUZIR A PROLIFERAÇÃO CELULAR EM UM INDIVÍDUO, MÉTODO PARA TRATAR CÂNCER EM UM INDIVÍDUO E KIT

**(51) Int. Cl.:** A61K 45/06; A61K 31/195; A61P 35/00.

**(30) Prioridade Unionista:** 30/11/2016 US 15/365,120.

**(71) Depositante(es):** TYME, INC..

**(72) Inventor(es):** STEVEN HOFFMAN.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2017063865 de 30/11/2017

**(87) Publicação PCT:** WO 2018/102506 de 07/06/2018

**(85) Data da Fase Nacional:** 29/05/2019

**(57) Resumo:** Composições e kits compreendendo um inibidor de tirosina hidroxilase e um agente anti-câncer que é quimicamente ligado a, ou fisicamente associado com, o inibidor de tirosina hidroxilase são providos. Ademais providos são métodos para reduzir proliferação celular em um indivíduo compreendendo a administração de um indivíduo necessitando do mesmo de uma composição compreendendo um inibidor de tirosina hidroxilase e um agente anti-câncer que é quimicamente ligado a, ou fisicamente associado com, o inibidor de tirosina hidroxilase.

**"COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA REDUZIR A PROLIFERAÇÃO CELULAR EM UM INDIVÍDUO, MÉTODO PARA TRATAR CÂNCER EM UM INDIVÍDUO E KIT"**

Campo da invenção

[001] A presente invenção refere-se geralmente a composições, kits e métodos para a redução de proliferação celular como, por exemplo, no tratamento de câncer.

Antecedentes da invenção

[002] De acordo com o banco de dados da Epidemiologia da Vigilância e Resultados Finais do Instituto Nacional do Câncer (SEER), para o ano de 2008, o ano mais recente para o qual os dados de incidência estão disponíveis, 11.958.000 americanos têm cânceres invasivos. O câncer é a segunda causa mais comum de morte nos Estados Unidos, atrás apenas de doenças cardíacas e é responsável por uma em cada quatro mortes. Estima-se que aproximadamente 1600 americanos morrem de câncer a cada dia. Além dos custos médicos, emocionais e psicológicos do câncer, o câncer tem custos financeiros significativos, tanto para o indivíduo quanto para a sociedade. Estima-se pelos Institutos Nacionais de Saúde que os custos totais do câncer em 2010 foram de US\$ 263,8 bilhões. Além disso, estima-se que outros US \$ 140,1 bilhões sejam perdidos em produtividade devido à morte prematura.

[003] Hoje em dia, os tratamentos de câncer incluem cirurgia, terapia hormonal, radiação, quimioterapia, imunoterapia, terapia dirigida e suas combinações. A remoção cirúrgica do câncer avançou significativamente; no entanto, permanece uma alta chance de recorrência da doença. A terapia hormonal, utilizando drogas tais como inibidores da aromatase e análogos e inibidores de hormônios de liberação de hormônios luteinizantes têm sido relativamente eficazes no

tratamento de câncer de próstata e de mama. A radiação e as técnicas relacionadas de radioterapia conformada por feixe de prótons, radiocirurgia estereotáxica, radioterapia estereotoráxica, radioterapia intraoperatória, modificadores químicos e sensibilizadores de rádio são eficazes para matar células cancerígenas, mas também podem matar e alterar o tecido normal circundante. Drogas quimioterápicas, como a aminopterina, a cisplatina, o metotrexato, a doxorrubicina, a daunorrubicina e outras, isoladamente e em combinações, são eficazes para matar células cancerígenas, muitas vezes alterando o processo de replicação do DNA. A terapia modificadora da resposta biológica (BRM), terapia biológica, bio-terapia ou imunoterapia alteram o crescimento de células cancerosas ou influenciam a resposta imune natural, e envolvem a administração de agentes biológicos a um paciente, como interferons, interleucinas e outras citocinas e anticorpos como rituximab e trastuzumab e até mesmo vacinas contra o câncer, como Sipuleucel-T.

[004] O tratamento do câncer utilizando quimioterapia é muitas vezes dificultado pelos efeitos secundários limitantes da dose. Tais efeitos colaterais frequentemente resultam da ação do agente quimioterápico em células não cancerígenas. Essa limitação da quimioterapia levou ao desenvolvimento de terapias direcionadas e quimioterapia dirigida ao sítio.

[005] Recentemente, novas terapias direcionadas foram desenvolvidas para combater o câncer. Essas terapias direcionadas diferem da quimioterapia porque a quimioterapia atua matando células cancerosas e normais, com maiores efeitos sobre as células cancerígenas. As terapias direcionadas funcionam influenciando os processos que

controlam o crescimento, a divisão e a disseminação de células cancerosas e sinais que causam a morte natural das células cancerosas. Um tipo de terapia direcionada inclui inibidores do sinal de crescimento, como trastuzumab, gefitinib, imatinib, centuximab, dasatinib e nilotinib. Outro tipo de terapia direcionada inclui inibidores da angiogênese, como o bevacizumab, que inibe o câncer de aumentar a vasculatura circundante e o suprimento sanguíneo. Um tipo final de terapia dirigida inclui drogas indutoras de apoptose que são capazes de induzir a morte celular direta do câncer.

[006] A quimioterapia sítio direcionada dirige os agentes anti-câncer preferencialmente a células cancerígenas por meio de uma molécula alvo. A molécula alvo tem uma afinidade específica para o câncer sendo tratado. Anticorpos são exemplos de moléculas alvos que podem ser usadas para direcionar os agentes anti-câncer para tipos específicos de câncer. Um anticorpo pode reconhecer um antígeno que é expresso na superfície de um tipo específico de célula de câncer. Por meio de ligação aos agentes anti-câncer ao anticorpo, os agentes anti-câncer podem ser trazidos especificamente às células de câncer que estão sendo buscadas.

[007] Embora todos esses tratamentos tenham sido eficazes em um grau ou outro, todos eles têm desvantagens e limitações. Além de muitos dos tratamentos serem caros, eles também costumam ser muito imprecisos ou os cânceres podem se adaptar a eles e se tornar resistentes.

[008] Assim, há uma grande necessidade de tratamentos adicionais de câncer. Em particular, existe uma necessidade de tratamentos para cânceres que se tornaram resistentes a

outras formas de tratamento.

#### Sumário da invenção

[009] A presente invenção provê composições, kits, e métodos para redução indevida da proliferação celular, incluindo aquela associada com o tratamento de câncer, e terapia combinada. Em certas formas de realização, a invenção provê composições compreendendo um inibidor da tirosina hidroxilase e um agente anti-câncer que está quimicamente ligado ou fisicamente associado com o inibidor da tirosina-hidroxilase. Outras formas de realização proporcionam métodos para redução da proliferação celular e/ou métodos de tratamento de câncer compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de tais composições. Algumas formas de realização também proveem terapias de combinação que são administradas em conjunto com outros agentes terapêuticos. Em outras formas de realização, a invenção proveem kits que compreendem essas composições em conjunto com embalagens adequadas.

#### Descrição detalhada das concretizações ilustrativas

[010] A matéria objeto da invenção pode ser entendida mais prontamente por referência à seguinte descrição detalhada que forma uma parte desta descrição. Deve ser entendido que esta invenção não está limitada aos produtos específicos, métodos, condições ou parâmetros descritos e/ou mostrados aqui, e que a terminologia aqui utilizada tem a finalidade de descrever as formas de realizações particulares apenas a título de ilustração e não pretendem ser limitativa da invenção reivindicada.

[011] A menos que definido de outra forma, os termos científicos e técnicos usados em conjunto com o presente

pedido terão os significados que são comumente entendidos pelos técnicos no assunto. Além disso, a menos que de outra forma exigido pelo contexto, os termos no singular incluirão pluralidades e termos no plural incluirão o singular.

[012] Como empregado acima e ao longo da descrição, os seguintes termos e abreviações, salvo indicação em contrário, devem ser entendidos como tendo os seguintes significados.

[013] Na presente descrição, as formas singulares "um", "uma" e "o", "a" incluem a referência ao plural, e a referência a um valor numérico particular inclui pelo menos esse valor particular, a menos que o contexto indique claramente o contrário. Assim, por exemplo, uma referência a "um composto" é uma referência a um ou mais desses compostos e seus equivalentes conhecidos dos técnicos no assunto, e assim por diante. O termo "pluralidade", como usado aqui, significa mais de um. Quando um intervalo de valores é expresso, outra forma de realização inclui de um particular e/ou a outro valor particular. Da mesma forma, quando os valores são expressos como aproximações, pelo uso do antecedente "cerca de", entende-se que o valor particular forma uma outra concretização/forma de realização. Todas as faixas são inclusivas e combináveis.

[014] Como usado aqui, os termos "componente", "composição", "composição de compostos", "composto", "fármaco", "agente farmacologicamente ativo", "agente ativo", "terapêutico", "terapia", "tratamento" são usados intercaladamente aqui, para referir-se a um composto ou compostos ou composição de matéria que, quando administrada a um indivíduo (humano ou animal) induz um efeito farmacológica e/ou fisiológico desejado através do local e/ou ação

sistêmica.

[015] Como usado aqui, os termos "tratamento" ou "terapia" (bem como as diferentes formas dos mesmos) incluem a prevenção (por exemplo, profilática), o tratamento de cura ou paliativo. Como usado aqui, o termo "tratar" inclui o alívio ou redução de pelo menos um efeito colateral ou negativo ou sintoma de uma condição, doença ou distúrbio. Esta condição, doença ou distúrbio pode ser câncer.

[016] Como empregado acima e durante a descrição do pedido de patente, o termo "quantidade efetiva" refere-se a uma quantidade eficaz, nas dosagens, e por períodos de tempo necessário, para conseguir o resultado desejado com relação ao tratamento do distúrbio, condição ou efeito colateral relevante. Será apreciado que a quantidade efetiva de componentes da presente invenção irá variar de paciente para paciente não apenas com o composto particular, componente ou composição selecionada, a rota de administração, e a capacidade dos componentes eliciar um resultado desejado no indivíduo, mas também com fatores tais como o estado da doença ou a severidade da condição a ser aliviada, níveis de hormônio, idade, sexo, peso do indivíduo, o estado de ser do paciente, e a severidade da condição patológica sendo tratada, medicação concorrente, ou dietas especiais então sendo seguida para um paciente particular, e outros fatores que os técnicos no assunto irão reconhecer, com a dosagem apropriada estando a critério do médico atendente. Uma quantidade efetiva também é uma na qual qualquer efeito tóxico ou prejudicial dos componentes é compensado pelos efeitos terapeuticamente benéficos.

[017] "Farmaceuticamente aceitável" refere-se aqueles

compostos, materiais, composições, e/ou formas de dosagens que são, dentro do escopo de julgamento médico, apropriado para contatar com os tecidos de seres humanos e animais sem excessiva toxicidade, irritação, resposta alérgica, ou outros problemas ou complicações proporcionais com uma razão de risco/benefício razoável.

[018] Dentro da presente invenção, os compostos descritos podem ser preparados na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis. Os "saís farmaceuticamente aceitáveis" referem-se aos derivados dos compostos descritos, sendo o composto parente modificado pelo preparo de sais de ácido ou base dos mesmos. Exemplos de saís farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, saís minerais ou ácidos orgânicos do resíduo básico tal como aminas saís de alquila ou saís orgânicos de resíduos ácidos tal como ácidos carboxílicos, e do gênero. Os saís farmaceuticamente aceitável incluem os saís não-tóxicos convencionais incluem aqueles derivados dos ácidos inorgânicos tais como clorídrico, hidrobrômico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e do gênero, e os saís preparados a partir dos ácidos orgânicos tais como acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamóico, maléico, hidroximaleico, fenilacético, glutâmico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, tolueno sulfônico, metanosulfônico, etano dissulfônico, oxálico, isetiônico, e do gênero. Estes saís fisiologicamente aceitáveis são preparados pelos métodos conhecidos da técnica, por exemplo, pela dissolução das bases de amina livre com um excesso de ácido no álcool aquoso, ou neutralização de um ácido carboxílico livre com uma base de

metal alcalino tal como um hidróxido, ou com uma amina.

[019] Os compostos descritos aqui podem ser preparados em formas alternativas. Por exemplo, muitos compostos contendo amino podem ser usados ou preparados como um sal de adição ácida. Frequentemente, tais sais melhoram o isolamento e as propriedades de manuseio do composto. Por exemplo, dependendo dos reagentes, as condições de reação e do gênero, os compostos como descritos aqui podem ser usados ou preparados, por exemplo, como seus cloridratos ou sais tosilatos. As formas isomórficas cristalinas, todas as formas quirais e racêmicas, N-óxido, hidratos, solvatos, e hidratos de sais ácidos, também são contemplados para estar dentro do escopo da presente invenção.

[020] Certos compostos ácidos ou básicos da presente invenção podem existir como zwiterions. Todas as formas dos compostos, incluindo ácido livre, base livre e zwiterions, são contempladas por estarem dentro do escopo da presente invenção. É bem conhecido da técnica que os compostos contendo ambos os grupos, amino e carboxi, frequentemente existem em equilíbrio com sala forma zwiteriônica. Assim, qualquer um dos compostos descritos aqui que contém, por exemplo, ambos os grupos, amino e carboxi, também incluem referência aos seus zwiterions correspondentes.

[021] O termo "estereoisômero" refere-se aos compostos que têm constituição química idêntica, mas diferem em relação ao arranjo de átomos ou grupos no espaço.

[022] O termo "administrar" significa tanto administração direta quanto um composto ou composição da presente invenção, ou administração de um pró-fármaco, derivado ou análogo que irão formar uma quantidade equivalente do composto ativo ou

substância dentro do corpo.

[023] O termo "indivíduo", "indivíduos", e "paciente" são usados intercaladamente aqui, e refere-se a um animal, por exemplo, um humano, para o qual o tratamento, incluindo o tratamento profilático, com a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, é provido. O termo "indivíduo" como usado aqui se refere a um humano e animais não-humano. Os termos "animais não-humano" e "mamíferos não-humanos" são usados intercaladamente aqui e incluem todos os vertebrados, por exemplo, mamíferos, tais como primatas não-humanos, (particularmente primatas superiores), ovelhas, cachorros, roedores (por exemplo, camundongo ou rato), porquinho da índia, cabra, porco, gato, coelho, vacas, cavalos e não-mamíferos tais como répteis, anfíbios, galinhas, e perus.

[024] O termo "inibidor" como usado aqui incluem compostos que inibem a expressão ou atividade de uma proteína, polipeptídio, ou enzima e não necessariamente significa a inibição completa da expressão e/ou atividade. Preferivelmente, a inibição inclui a expressão e/ou atividade de uma proteína, polipeptídio ou enzima para uma extensão, e por um tempo, suficiente para produzir o efeito desejado.

[025] O termo "promotor" como usado aqui inclui compostos que promovem à expressão ou atividade de uma proteína, polipeptídio ou enzima e não necessariamente significa a promoção completa da expressão e/ou atividade. Preferivelmente, a promoção inclui a promoção da expressão e/ou atividade de uma proteína, polipeptídio ou enzima para uma extensão, e por um tempo, suficiente para produzir o efeito desejado.

[026] "Quimicamente ligado" refere-se à conexão de dois átomos por uma ligação química. Uma ligação química é uma ligação resultante de interação eletrônica de um átomo (que pode ser parte de uma molécula) com um outro átomo (que pode ser parte de uma molécula). As ligações químicas podem ser ligações covalentes ou ligações não-covalentes.

[027] "Fisicamente associados" se refere a duas moléculas que são mantidas em proximidade por meio de uma outra além de uma ligação química. Um exemplo de moléculas fisicamente associada é a impregnação de uma molécula dentro de uma amostra de outra molécula. Um outro exemplo quando uma molécula é encapsulada por uma outra molécula.

[028] O termo "ligante" se refere a uma porção química que permite que duas moléculas sejam indiretamente quimicamente ligadas, ou indiretamente fisicamente associada. Um ligante que é indiretamente se liga quimicamente a duas moléculas forma ligações químicas separadas com cada uma das duas moléculas de modo que duas moléculas sejam conectadas através do ligante. Um ligante que indiretamente se associa fisicamente a duas moléculas forma associações fisicamente separadas com cada uma das duas moléculas de modo que as duas moléculas são fisicamente associadas através do ligante. Um ligante pode também conectar duas moléculas por ligações químicas de uma das duas moléculas e fisicamente associar com a outra das duas moléculas.

[029] Em uma concretização, a presente invenção provê uma quimioterapia que dirige especificamente os agentes anti-câncer às células do câncer. Embora não pretende estar ligado por qualquer mecanismo particular de operação, as composições da presente invenção buscam especificamente as células de

câncer e, assim, prover uma quimioterapia sitio direcionada. Acredita-se que a porção tirosina hidroxilase das composições da presente invenção é absorvida por células do câncer. Por ligação química, ou associação física, o inibidor de tirosina hidroxilase e um agente anti-câncer, o agente anti-câncer acompanha o inibidor tirosina hidroxilase para, e/ou dentro das células do câncer. Desta maneira, o agente anti-câncer é dirigido às células do câncer de preferência às células não-cancerígenas.

[030] A presente invenção provê composições compreendendo um inibidor tirosina hidroxilase e um agente anti-câncer que é quimicamente ligado a, ou fisicamente associado com, o inibidor de tirosina hidroxilase.

[031] Os inibidores de tirosina hidroxilase representativo que pode ser usado nas composições da presente invenção incluem derivados de tirosina, que tipicamente são absorvidos rapidamente por mais cânceres e tecidos inflamados. Assim, em algumas concretizações, o inibidor de tirosina hidroxilase é um derivado de tirosina. Os derivados de tirosina representativos que podem ser usados nas composições da presente invenção incluem um ou mais de propanoato de metil (2R)-2-amino-3-(2-cloro-4-hidroxifenil); Cloridato de éster de etil D-tirosina; Propanoato de metil (2R)-2-amino-3-(2,6-dicloro-3,4-dimetoxifenil); Éster de H-D-Tir(TBU)-alil HCl; Propanoato de metil (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4,5-dimetoxifenil); propanoato de metil (2R)-2-amino-3-(2-cloro-3-hidroxi-4-metoxifenil); propanoato de metil (2R)-2-amino-3-(4-[(2-cloro-6-fluorofenil) metoxi]fenil); propanoato de metil (2R)-2-amino-3-(2-cloro-3,4-dimetoxifenil); propanoato de metil (2R)-2-amino-3-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil);

malonato de dietil 2-(acetilamino)-2-(4-[(2-cloro-6-fluorobenzil)oxi]benzil; propanoato de metil (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4-metoxifenil); propanoato de metil (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil); propanoato de metil (2R)-2-amino-3-(2,6-dicloro-3-hidroxi-4-metoxifenil); propanoato de metil (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4-hidroxifenil); H-DL-tir-OMe HCl; H-3,5-diodo-tir-OME HCl; H-D-3,5-diodo-tir-OME HCl; H-D-tir-OMe HCl; cloridato de éster de metil D-tirosina; D-tirosina-OMe HCl; cloridato de metil D-tirosinato; HCl de éster de metil D-tirosina; H-D-Tir-OMe-HCl; ácido (2R)-2-amino-3-(4-hidroxifenil) propiônico; cloridato de éster de metil (2R)-2-amino-3-(4-hidroxiphenil); cloridato de propionato de metil (2R)-2-amino-3-(4-hidroxifenil); cloridato de propanoato de metil (2R)-2-azanil-3-(4-hidroxiphenil); 3-cloro-L-tirosina; 3-nitro-L-tirosina; cloridato de éster de etil 3-nitro-L-tirosina; DL-*m*-tirosina; DL-*o*-tirosina; Boc-Tir (3,5-I<sub>2</sub>)-OSu; Fmoc-tir(3-NO<sub>2</sub>)-OH;  $\alpha$ -metil-L-tirosina;  $\alpha$ -metil-D-tirosina; e  $\alpha$ -metil-DL-tirosina (também conhecido como DL-2-metil-3-(4-hidroxifeniil)alanina). Estes derivados de tirosina são referidos aqui como "derivados e tirosina representativa". Em algumas concretizações, o derivado de tirosina é  $\alpha$ -metil-DL-tirosina.

[032] Os agentes anti-câncer que podem ser usados em composições da presente invenção incluem qualquer agentes que são ativos contra o câncer, e incluem agentes alquilantes, anti-metabólitos, agentes anti-microbútulos, inibidores topoisomerase, antibióticos citotóxicos, modulares do receptor de estrogênio seletivo, inibidores aromatase, inibidores de transdução de sinal, agentes que modificam a

função das proteínas que regulam a expressão do gene e outras funções celulares, fármacos que induzem as células do câncer a passar por apoptose, e fármacos que interferem com angiogênese.

[033] Os agentes anti-câncer representativos que podem ser usados na presente invenção incluem 5-fluorouracil, acetato de abiraterona, acetilcolina, ado-trastuzumab emtansina, afatinib, aldesleucina, alectinib, alemtuzumab, alitretinoina, ácido aminolevulinico, anastrozol, anastrozol, aprepitant, trióxido arsênico, asparaginase erwinia crisanteri, atezolizumab, axitinib, azacitidina, belinostat, bendamustina, benzil isotiocianato, bevacizumab, bexarotena, bicalutamida, bleomicin, blinatumomab, bortezomib, bosutinib, brentuximab vedotin, busulfan, cabazitaxel, cabozantinib, capecitabina, carboplatin, carfilzomib, carmustina, ceritinib, cetuximab, chlorambucil, cisplatin, clofarabina, cobimetinib, crizotinib, ciclofosfamida, citarabina, dabrafenib, dacarbazine, dacarbazine, dactinomicina, daratumumab, dasatinib, daunorubicin, decitabina, defibrotida de sódio, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, dexametasona, dexrazoxano, diidrotestosterona (DHT), dinutuximab, docetaxel, doxorubicin, elotuzumab, eltrombopag, enzalutamida, epirubicin, mesilato de eribulin, erlotinib, etoposideo, everolimus, exemestano, exemestano, filgrastim, fosfato de fludarabina, flutamida, fulvestrant, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicin, glucarpidase, acetato de goserelin, hidroxiurea, ibritumomab tiuxetan, ibrutinib, idarubicin, idelalisib, ifosfamida, imatinib, imiquimod, interferon alfa-2b, ipilimumab, irinotecan, ixabepilona, ixazomib, lanreotide, lapatinib,

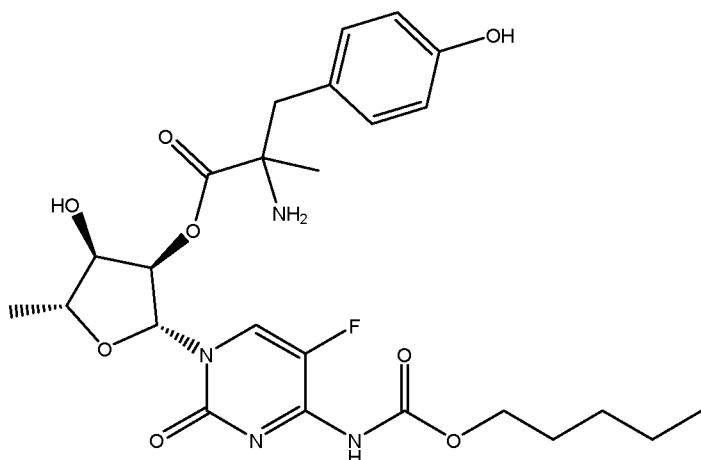
lenalidomida, lenvatinib, letrozol, leucovorin, leuprolideo, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalan, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, necitumumab, nelarabina, netupitant, nilotinib, nilutamida, nivolumab, obinutuzumab, ofatumumab, olaparib, omacetaxina mepesuccinato, osimertinib, oxaliplatin, ozogamicin, paclitaxel, palbociclib, palifermin, pamidronato, panitumumab, panobinostat, pazopanib, pegaspargase, peginterferon alfa-2b, pembrolizumab, pemetrexed, pertuzumab, plerixafor, pomalidomida, ponatinib, pralatrexato, prednisona, procarbazina, propranolol, rádio 223 diclorite, raloxifeno, ramucirumab, rasburicase, regorafenib, rituximab, rolapitant, romidepsin, romiplostim, ruxolitinib, siltuximab, sipuleucel-t, sonidegib, sorafenib, sunitinib, talimogene laherparepvec, tamoxifen, temozolomida, temsirolimus, thalidomida, thioguanina, thiotepa, tipiracil, topotecan, toremifeno, toremifeno, tosimumab, trabectedin, trametinib, trastuzumab, tretinoina, trifluridina, uridina triacetato, vandetanib, vemurafenib, venetoclax, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vismodegib, vorinostat, ziv-aflibercept, ácido zoledrônico, sai farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Estes agentes anti-câncer são referidos aqui como "agentes anti-câncer representativos".

[034] Em algumas concretizações, o agente anti-câncer é um ou mais de 5-fluorouracil, capecitabina, cisplatin, erlotinib, everolimus, gemcitabina, irinotecan, acetato de lanreotida, leucovorin, mitomicin C, oxaliplatin, paclitaxel, taxotere, e malato de sunitinib.

[035] Em algumas concretizações da presente invenção, o agente anticâncer é quimicamente ligado ao inibidor de

tirosina hidroxilase. O agente anti-câncer pode ser quimicamente ligado ao inibidor de tirosina hidroxilase por uma ligação covalente. Uma ligação covalente entre o inibidor de tirosina hidroxilase e o agente anti-câncer pode ser formado pela reação química de grupos reativos funcionais sobre o inibidor tirosina hidroxilase com grupos funcionais reativos sobre o agente anti-câncer. Os grupos de função reativa sobre o inibidor de tirosina hidroxilase podem incluir ésteres, ácidos carboxílicos, amidas, grupos amino, grupo hidroxila, e átomos de carbono aromático ativado e alifático. Sulfeto, e grupos ciano. Assim, a reação dos grupos funcionais sobre o inibidor de tirosina hidroxilase com grupos funcionais sobre o agente anti-câncer podem resultar em éteres, aminas, ésteres, amidas tio ésteres, tioéteres, carbamatos e ureias. Métodos para preparar os tipos de ligações covalentes requeridas pelas concretizações da presente invenção são geralmente conhecidos da técnica. Ver, por exemplo, "Michael B. Smith and Jerry March, March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanism, e Structure (John Wiley & Sons, 2001)".

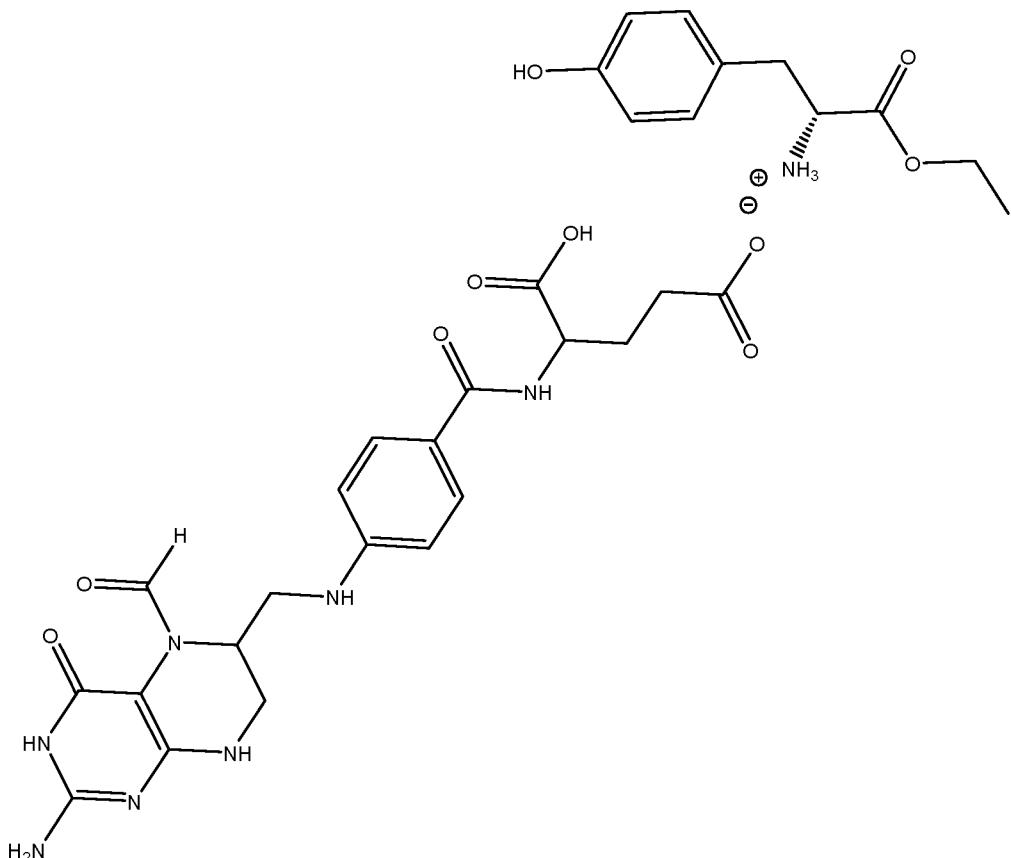
[036] Uma concretização exemplificativa da presente invenção, um agente anticâncer é quimicamente ligado a um inibidor de tirosina hidroxilase por uma ligação covalente é o éster que resultaria a partir da condensação de um grupo hidroxila de capecitabina com o grupo do ácido carboxílico de  $\alpha$ -metil-tirosina:



[037] Em outras concretizações, o agente anti-câncer é quimicamente ligado ao inibidor de tirosina hidroxilase por um a ligação não-covalente. Em algumas concretizações, a ligação não-covalente é um a ligação iônica. Uma ligação iônica entre o inibidor de tirosina hidroxilase e o agente anti-câncer pode ser formado por reação química de grupos funcionais formadores de sal sobre o inibidor de tirosina hidroxilase com os grupos funcionais formadores de sal sobre o agente anti-câncer. Os grupos funcionais formadores de sal sobre o inibidor de tirosina hidroxilase podem incluir ácidos carboxílicos, grupos amino, e grupos hidroxila ácidos. Os grupos funcionais formadores de sais sobre o agente anti-câncer pode incluir ácidos carboxílicos, grupos amino, grupos hidroxila ácido, e os tióis ácidos. Os métodos para preparar os tipos de ligações não-covalente requerido por concretizações da presente invenção são geralmente conhecidos da técnica. Ver, por exemplo, Michael B. Smith e Jerry March, "March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanism, e Structure (John Wiley & Sons, 2001").

[038] Uma concretização exemplificativa da presente invenção, onde um agente anti-câncer é quimicamente ligado em um inibidor de tirosina hidroxilase por uma ligação iônica,

não-covalente, é o sal que resultaria a partir da reação de éster de etil D-tirosina com leucovorin:



[039] Em outra concretização da presente invenção, o agente anti-câncer é quimicamente ligado ao inibidor de tirosina hidroxilase através de um ligante. Em algumas concretizações, o ligante é uma porção química que forma ligações químicas a ambos, o inibidor de tirosina hidroxilase e o agente anti-câncer e, assim, separa o inibidor de tirosina hidroxilase e o agente anti-câncer. Assim, em algumas concretizações, a presente invenção provê um conjugado de inibidor de tirosina hidroxilase-agente anti-câncer. As ligações covalentes entre o inibidor de tirosina hidroxilase e o ligante podem incluir, por exemplo, ligações carbamato, ligações amida, ligações éster, ligações amino, e ligações éter formadas pela reação de grupos funcionais reativos sobre o inibidor tirosina

hidroxilase com grupos funcionais reativos sobre o ligante. As ligações covalente entre o agente anti-câncer e o ligante pode incluir, por exemplo, ligações bissulfeto, ligações carbamato, ligações amida, ligações éster, ligações amino, e ligações éter formadas pela reação de grupos funcionais reativos sobre o agente anti-câncer com grupos funcionais reativos sobre o ligante. Assim, em algumas concretizações, o ligante é uma porção química tendo grupos funcionais reativos que reagem com o inibidor tirosina hidroxilase, e os grupos funcionais reativos que reagem com o agente anti-câncer. Em algumas concretizações, o ligante é uma molécula com dois grupos funcionais, um dos quais é capaz de formar uma ligação covalente com um grupo funcional sobre o inibidor de tirosina hidroxilase, e o outro do qual é capaz de formar uma ligação covalente com um grupo funcional sobre o agente anti-câncer. Em algumas concretizações, o ligante é selecionado a partir dos compostos alifáticos tendo dois ou mais grupos funcionais reativos, compostos aromáticos tendo dois ou mais grupos funcionais reativos, carboidratos, aminoácidos, peptídeos, compostos diamino, compostos poliamino, dióis, polióis, amino-álcool, etanolamina, diamidas, poliamidas, lipídios, e polietileno glicol. Métodos para preparar as ligações químicas requeridas por concretizações da presente invenção são geralmente conhecidos da técnica. Ver, por exemplo, Michael B Smith e Jerry March, *March's Advanced Organic Chemistry, Reactins, Mechanism, and Structure* (John Wiley & Sons 2001).

[040] Em algumas concretizações, o ligante pode ser clivado sob condições fisiológicas, desligando, assim, o inibidor de tirosina hidroxilase e o agente anti-câncer. Em algumas

concretizações, o ligante é clivado quando o conjugado foi tomado dentro da célula do câncer. Em algumas concretizações, o ligante é clivado pelas enzimas localizado dentro, ou sobre a superfície da célula do câncer.

[041] Em algumas concretizações, o ligante único pode ser quimicamente ligado aos agentes anti-câncer múltiplos e a um inibidor de tirosina hidroxilase único.

[042] Em outras concretizações da presente invenção, o agente anti-câncer é fisicamente associado com o inibidor de tirosina hidroxilase. Em algumas concretizações, o agente anti-câncer é fisicamente associado com o inibidor de tirosina hidroxilase por impregnação. A impregnação pode ser conseguida por e aplicação da força em um inibidor de tirosina hidroxilase e um agente anti-câncer sólido por um tempo e sob condições efetiva para impregnar pelo menos um do inibidor de tirosina hidroxilase e o agente anti-câncer com o outro do referido inibidor de tirosina hidroxilase e dito agente anti-câncer. As composições formadas pela impregnação e métodos de impregnação são representadas na publicação do pedido de patente No. 2015/0112116-A1, publicado em Abril 23, 2015, o conteúdo dos quais são incorporados aqui em sua íntegra.

[043] Em outras concretizações, o agente anti-câncer é fisicamente associado com o inibidor tirosina hidroxilase por encapsulação.

[044] Em outras concretizações, o ligante junto o inibidor de tirosina hidroxilase ao agente anti-câncer através da associação física, ou através de uma combinação da associação física e ligação química. Em algumas concretizações, o agente anti-câncer é encapsulado dentro de um lipossomo que tem um

ou mais inibidores de tirosina hidroxilase covalentemente ligado à sua superfície externa. Nesta concretização, o lipossomo é um ligante que se liga ao inibidor de tirosina hidroxilase por ligações (covalentes) químicas, e se liga ao agente anti-câncer por associação física (encapsulação).

[045] Em algumas concretizações da presente invenção, as composições da presente invenção compreendem ainda um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Os excipientes farmaceuticamente aceitáveis são conhecidos da técnica. Ver, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company (1990).

[046] Métodos para tratar câncer em um indivíduo também são providos, como são métodos de redução indevida da proliferação celular. Tais métodos podem incluir a administração de uma quantidade efetiva de uma composição que busca as células de câncer. As concretizações apropriadas são métodos que incluem a administração de uma quantidade efetiva da composição observada acima compreendendo um inibidor de tirosina hidroxilase e um agente anti-câncer que é quimicamente ligado a, ou fisicamente associado com, o inibidor de tirosina hidroxilase. Outros métodos apropriados incluem a administração de uma quantidade efetiva da composição acima observada compreendendo um inibidor de tirosina hidroxilase e um agente anti-câncer que é quimicamente ligado a, ou fisicamente associado com, o inibidor de tirosina hidroxilase, em conjunto com um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

[047] As composições, com ou sem agentes terapêuticos adicionais, podem ser providos em uma forma de dosagem única ou qualquer número de formas de dosagem desejado, incluindo

formas de dosagens individuais. Formas de dosagens representativas incluem tabletes, cápsulas, pílulas, soluções aquosas estéreis ou orgânicas, pós-reconstituíveis, elixires, líquidos, coloidal ou outros tipos de suspensão, emulsões, contas, microesferas, grânulos, micropartículas, nanopartículas, e combinações estéreis. A quantidade de composição administrada irá, é claro, ser dependente do indivíduo sendo tratado, o peso do indivíduo, a severidade da condição sendo tratada, a maneira de administração, e o julgamento da prescrição médica.

[048] A administração das composições, com ou sem agentes terapêuticos adicionais, podem ser através de várias rotas, incluindo, administração oral, nasal, subcutânea, intravenosamente, intramuscularmente, transdérmicamente, vaginalmente, retalmente ou em qualquer combinação do mesmo. A administração transdérmica pode ser efetuada usando, por exemplo, ácido oleico, 1-metil-2-pirrolidona, ou monoéter de dodecilnonaoxietileno glicol.

[049] O indivíduo a quem as composições da presente invenção, com ou sem agentes terapêuticos são administradas podem ser um mamífero, preferivelmente, um humano.

[050] Os métodos representativos incluem aqueles nos quais o câncer é câncer de pulmão de célula não-pequena. Em certas concretizações, o câncer de pulmão de célula não-pequena é câncer de pulmão de célula não-pequena em estágio IV. Ainda em outra concretização, o câncer é câncer de ovário, câncer de mama, câncer cervical, câncer pancreático, câncer de estômago, câncer de cérebro, câncer de fígado, câncer testicular, leucemia, linfoma, câncer de apêndice, câncer biliar, coleangiocarcinoma, câncer de cólon, câncer

colorectal, tumor de célula germinativa, glioma, linfoma de Hodgkin, câncer de pulmão, neuroblastoma, câncer de próstata, câncer renal, sarcoma, câncer de tiroide, câncer de língua, carcinoma de célula escamosa de amídala, ou câncer urotelial. Em algumas concretizações, o câncer é câncer pancreático.

[051] O método da presente invenção pode incluir não apenas a etapa de administração descrita, mas também a etapa de avaliação da progressão do referido câncer no citado indivíduo e/ou a extensão da proliferação celular. A etapa de avaliação pode também ser realizada antes de ou após a etapa de administração.

[052] As concretizações apropriadas podem incluir a administração das composições observadas acima compreendendo um inibidor de tirosina hidroxilase e um agente anti-câncer que é quimicamente ligado a, ou fisicamente associado com, o inibidor tirosina hidroxilase. O inibidor de tirosina hidroxilase na composição pode ser um derivado de tirosina. O derivado de tirosina pode ser um ou mais dos derivados de tirosina representativos observados acima.

[053] Os agentes anticânceres nas composições acima observadas incluem quaisquer agentes que são ativos contra o câncer, e incluem agentes alquilantes, antimetabólicos, agentes anti-microtúbulos, inibidores de topoisomerase, antibiótico citotóxico, moduladores do receptor de estrogênio seletivo, inibidores aromatase, inibidores de transdução sinal, agentes que modificam a função das proteínas que regulam a expressão do gene e outras funções celulares, fármacos que induzem as células do câncer a passar por apoptose, e fármacos que interferem com a angiogênese. O agente anticâncer pode ser um ou mais dos agentes anti-câncer

representativo observado acima.

[054] Os métodos de tratamento de câncer em um indivíduo são também providos compreendendo a administração ao indivíduo necessitando do mesmo, com uma quantidade efetiva da composição observada acima compreendendo um inibidor de tirosina hidroxilase e um agente anti-câncer que é quimicamente ligada a, ou fisicamente associada com, o inibidor de tirosina hidroxilase. Em concretizações apropriadas, a composição é administrada oralmente, subcutaneamente, intravenosamente, transdérmicamente, vaginalmente, retalmente ou em qualquer combinação dos mesmos. A administração transdérmica pode ser feita com ácido oleico, 1-metil-2-pirrolidona, ou dodecilnonaoxietileno glicol monoéter. Em outras concretizações, a composição é administrada durante um ciclo consistindo de cinco a sete dias de administração da composição e um a dois dias de não administração da composição. A composição pode ser administrada durante o curso de pelo menos seis dos referidos ciclos. O inibidor de tirosina hidroxilase na composição para tratar câncer pode ser um derivado tirosina. O derivado tirosina pode ser um ou mais dos derivados de tirosina representativa observado acima.

[055] Os agentes anti-câncer que pode ser usado nas composições para o tratamento do câncer incluem qualquer agente que são ativos contra câncer, e incluem agentes alquilantes, antimetabólicos, agentes anti-microtúbulos, inibidores de topoisomerase, antibióticos citotóxicos, moduladores receptores de estrogênio seletivo, inibidores aromatase, inibidores de transdução sinal, agentes que modificam a função das proteínas que regulam a expressão do

gene e outras funções celulares, fármacos que induzem as células do câncer a passar por apoptose, e fármacos que interferem com a angiogênese. O agente anti-câncer pode ser um ou mais dos agentes anti-câncer representativo observado acima.

[056] O indivíduo nos métodos de tratamento de câncer pode ser um mamífero e que o mamífero pode ser um humano. Em algumas concretizações, o indivíduo é um humano.

[057] Os métodos representativos de tratamento de câncer incluem aqueles nos quais o câncer é o câncer de pulmão de célula não-pequena. Em certas concretizações, o câncer de pulmão de célula não-pequena é o câncer de pulmão de célula não-pequena em estágio IV. Em outras concretizações, o câncer é câncer ovariano, câncer de mama, câncer cervical, câncer pancreático, câncer de estômago, câncer cerebral, câncer de fígado, câncer de testículo, leucemia, linfoma, câncer de apêndice, câncer biliar, coleangiocarcinoma, câncer de cólon, câncer colo-rectal, tumor de célula germinativa, glioma, linfoma de Hodgkin, câncer de pulmão, neuroblastoma, câncer de próstata, câncer renal, sarcoma, câncer de tiroide, câncer de língua, carcinoma de célula escamosa de amígdala, ou câncer urotelial. Em algumas concretizações, o câncer é câncer pancreático.

[058] Uma outra concretização apropriada compreende, ainda a avaliação do progresso do referido câncer em citado indivíduo. A etapa de avaliação pode ser realizada antes a referida etapa de administração ou a etapa de avaliação pode ser realizada após a citada etapa de administração.

[059] Em algumas concretizações, os métodos de tratamento de câncer compreendem ainda a administração de um ou mais

agentes terapêuticos adicionais. Tais agentes terapêuticos adicionais podem incluir agentes anti-câncer que são os mesmos que, ou diferentes, dos agentes anti-câncer que são componentes das composições acima mencionadas. Em algumas concretizações, os agentes terapêuticos adicionais são um ou mais dos agentes anti-câncer representativos observados acima.

[060] Em outras concretizações, os agentes terapêuticos adicionais podem incluir um ou mais dos inibidores de tirosina hidroxilase adicionais, melanina e/ou um promotor de melanina, um promotor p450 3A4, um inibidor de leucina aminopeptidase, e um inibidor do hormônio de crescimento. Em algumas concretizações, pelo menos dois dos agentes terapêuticos adicionais (ou seja, melanina, promotores e/ou inibidores) são administrados simultaneamente. Em outras concretizações, pelo menos três dos agentes terapêuticos adicionais são administrados simultaneamente. Cada um dos agentes terapêuticos adicionais pode ser administrado simultaneamente.

[061] Em algumas concretizações, o agente terapêutico adicional é um ou mais inibidores de tirosina hidroxilase. Os inibidores de tirosina hidroxilase representativos incluem derivados de tirosina. O derivado de tirosina pode ser um ou mais dos derivados de tirosina representativos observados acima.

[062] Em algumas concretizações, os agentes terapêuticos adicionais incluem pelo menos uma melanina, um promotor de melanina, ou uma combinação dos mesmos. Assim, a melanina pode ser usadas, um ou mais promotores de melanina podem ser usados, e ambas, a melanina e um ou mais dos promotores de

melanina podem ser usados (tanto em formas de dosagens separadas ou na mesma forma de dosagem). Os promotores de melanina de acordo com a presente invenção são compostos químicos que aumentam a produção e/ou a atividade da melanina. Os níveis de melanina aumentados são acreditados para reduzir a inflamação (através, por exemplo, supressão de TNF) e excluem o sistema linfático sequestrado. A melanina é um foto-catalisador, e pode, portanto promover as reações químicas que geram radicais livres que, por sua vez, podem tornar-se acessíveis às células de câncer. Os promotores de melanina representativos são metoxsalen e melanotan II.

[063] Em algumas concretizações, os agentes terapêuticos adicionais incluem um promotor p450 3A4. O "CITOCROMO P450 3A4" (que pode ser abreviado como "p450 3A4") é um membro da superfamília do citocromo p450 das enzimas, e é uma oxidase de função mista que é envolvida no metabolismo de xenobióticos no corpo. Ela tem a faixa mais ampla de substratos de todos os citocromos. Os promotores p450 3A4 representativos são 5,5-difenilhidantoína (vendido comercialmente como, por exemplo, Dilantin), ácido valpróico, e carbamazepina, que são acreditados por induzir a expressão da enzima p450 3A4.

[064] Em algumas concretizações, os agentes terapêuticos adicionais incluem inibidores de leucina aminopeptidase (alternativamente conhecido como inibidores de leucil-aminopeptidase). As leucinas aminopeptidases são enzimas que preferivelmente catalisam a hidrólise de resíduos de leucina no terminal-N de peptídeos e/ou proteínas. Os inibidores de aminopeptidase leucina representativos são N-[2S,3R]-2-amino-2-hidroxi-4-fenilbutiril]-L-leucina, e rapamicina.

[065] Em algumas concretizações, os agentes terapêuticos adicionais incluem um inibidor do hormônio de crescimento. O hormônio do crescimento (tal como, por exemplo, hormônio de crescimento pancreático) induz a replicação celular. Os inibidores do hormônio do crescimento representativo são octreotíde, somatostatina, e seglitídeo.

[066] Em algumas concretizações, os agentes terapêuticos adicionais incluem D-leucina. D-leucina é um estereoisômero da L-leucina de ocorrência natural, a forma de leucina incorporada dentro dos polipeptídios e proteínas.

[067] Os métodos de redução da proliferação celular em indivíduos são também providos compreendendo a administração de uma quantidade efetiva de uma composição compreendendo um inibidor de tirosina hidroxilase e um agente anti-câncer que é quimicamente ligado a, ou fisicamente associada com, o inibidor de tirosina hidroxilase. Em concretizações apropriadas, os componentes são administrados oralmente, subcutaneamente, intravenosamente, transdermicamente, vaginalmente, retalmente, ou em qualquer combinação dos mesmos. A administração transdérmicamente pode ser feita com ácido oleico, 1-metil-2-pirrolidona, ou monoéter de dodecilnonaoxietileno glicol. Em outras concretizações, a composição é administrada durante um ciclo consistindo de cinco a sete dias de administração da composição e um a dois dias de não administração da composição. A composição pode ser administrada durante o curso de pelo menos seis de ditos ciclos. O inibidor de tirosina hidroxilase na composição para redução da proliferação celular pode ser um derivado de tirosina. O derivado de tirosina pode ser um ou mais dos derivados de tirosina representativos observados acima.

[068] Os agentes anti-câncer que podem ser usados nas composições para redução da proliferação celular incluem qualquer agente que são ativos contra o câncer, e incluem agentes alquilantes, anti-metabólicos, agentes anti-microtúbulos, inibidores de topoisomerase, antibióticos citotóxicos, moduladores do receptor de estrogênio seletivo, inibidores de aromatase, inibidores de transdução de sinal, agentes que modificam a função das proteínas que regulam a expressão do gene e outras funções celulares, fármacos que induzem as células do câncer para passar pro apoptose, e fármacos que interferem com a angiogênese. O agente anti-câncer pode ser um ou mais dos agentes anti-câncer representativos observados acima.

[069] O indivíduo nos métodos de redução da proliferação celular podem ser um mamífero e o mamífero pode ser um humano. Em algumas concretizações, o indivíduo é um humano.

[070] Os métodos representativos da redução da proliferação celular incluem aquelas nas quais a proliferação celular é o câncer. Em algumas concretizações, o câncer é o câncer de pulmão de célula não-pequena. Em certas concretizações, o câncer de pulmão de célula não-pequena é o câncer de pulmão de célula não-pequena em estágio IV. Em outras concretizações, o câncer é câncer ovariano, câncer de mama, câncer cervical, câncer pancreático, câncer de estômago, câncer de cérebro, câncer de fígado, câncer de testículo, leucemia, linfoma, câncer de apêndice, câncer biliar, coleangiocarcinoma, câncer de cólon, câncer colo-rectal, tumor de célula germinativa, glioma, linfoma de Hodgkin, câncer de pulmão, neuroblastoma, câncer próstata, câncer renal, sarcoma, câncer de tiroide, câncer de língua, carcinoma de

célula escamosa de amídala, ou câncer urotelial. Em algumas concretizações, o câncer é câncer pancreático.

[071] Uma outra concretização apropriada compreende ainda a avaliação da progressão do referido câncer no citado indivíduo. A etapa de avaliação pode ser realizada antes da referida etapa de administração ou a etapa de avaliação pode ser realizada após a referida etapa de administração.

[072] Em algumas concretizações, os métodos de redução da proliferação celular compreende ainda a administração de um ou mais dos agentes terapêuticos adicionais. Tais agentes terapêuticos adicionais podem incluir os agentes anti-câncer que são os mesmos que, ou diferentes, dos agentes anti-câncer que são componentes das composições observadas acima. Em algumas concretizações, os agentes terapêuticos adicionais são um ou mais dos agentes anti-câncer representativos observados acima.

[073] Em outras concretizações, os agentes terapêuticos adicionais podem incluir um ou mais inibidores de tirosina hidroxilase adicionais, melanina e/ou um promotor de melanina, um promotor p450 3A4, um inibidor de leucina aminopeptidase, e um inibidor do hormônio do crescimento. Em algumas concretizações, pelo menos dois agentes dos agentes terapêuticos adicionais (ou seja, melanina, promotores e/ou inibidores) são administrados simultaneamente. Em outras concretizações, pelo menos três dos agentes terapêuticos adicionais são administrados simultaneamente. Cada um dos agentes terapêuticos adicionais pode ser administrado simultaneamente.

[074] Em algumas concretizações, o agente terapêutico adicional é um ou mais inibidores de tirosina hidroxilase. Os

inibidores de tirosina hidroxilase representativos incluem derivados de tirosina. O derivado de tirosina pode ser um ou mais dos derivados tirosina representativos observados acima. [075] Em algumas concretizações, os agentes terapêuticos adicionais incluem pelo menos um de melanina, um promotor de melanina, ou uma combinação dos mesmos. Assim, a melanina pode ser usada, um ou mais promotores de melanina pode ser usado, e ambos, a melanina e um ou mais dos promotores de melanina podem ser usados (tanto em formas de dosagens separadas ou na mesma forma de dosagem). Os promotores de melanina de acordo com a presente invenção são compostos químicos que aumentam a produção e/ou a atividade da melanina. Os níveis de melanina aumentados são acreditados por reduzir a inflamação (através, por exemplo, da supressão da TNF) e exclusão do sistema de linfa sequestrado. A melanina é um foto-catalisador, e pode, portanto promover as reações químicas que geram radicais livres que, por sua vez, podem tornar-se acessíveis às células do câncer. Os promotores de melanina representativos são metoxsalen e melanotan II.

[076] Em algumas concretizações, os agentes terapêuticos adicionais incluem um promotor p450 3A4. O "citocromo p450 3A4" (que pode ser abreviado como "p450 3A4") é um membro da superfamília do citocromo p450 das enzimas, e é uma oxidase de função mista que é envolvida no metabolismo de xenobióticos no corpo. Ela tem a faixa mais ampla dos substratos de todos os citocromos. Os promotores p450 3 A4 representativos são 5,5-difenilhidantoina (vendido comercialmente como, por exemplo, Dilantin), ácido valpróico, e carbamazepina, que são acreditados para induzir a expressão

da enzima p450 3A4.

[077] Em algumas concretizações, os agentes terapêuticos adicionais incluem inibidores de aminopeptidase leucina (alternativamente conhecido como inibidores de leucil-aminopeptidase). As leucinas aminopeptidases são enzimas que preferivelmente catalisam a hidrólise de resíduos de leucina no terminal N de peptídeos e/ou proteínas. Os inibidores de aminopeptidase de leucina representativa são N-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutiril]-L-leucina, e rapamicina.

[078] Em algumas concretizações, os agentes terapêuticos adicionais incluem um inibidor do hormônio de crescimento. O hormônio de crescimento (tal como, por exemplo, hormônio do crescimento pancreático) induz a replicação celular. Os inibidores do hormônio de crescimento representativo são octreotide, somatostatina, e seglitídeo.

[079] Em algumas concretizações, os agentes terapêuticos adicionais incluem D-Leucina. A D-leucina é um estereoisômero da L-leucina de ocorrência natural, a forma de leucina incorporada dentro dos polipeptídios e proteínas.

[080] Ademais são providos aqui kit incluindo a terapia que busca, especificamente as células de câncer. Os kit representativos compreendem uma composição contendo um inibidor de tirosina hidroxilase e um agente anti-câncer que é quimicamente ligado a, ou fisicamente associado com, dito inibidor de tirosina hidroxilase junto com a embalagem apropriada para o mesmo. O kit pode incluir um ou mais recipientes separados, divisórias ou compartimentos e, opcionalmente, material de informação, tal como instruções para administração. Por exemplo, cada composição pode ser contida em uma garrafa, frasco, ou seringa, e o material de

informação pode estar contido em uma luva plástica ou embalado ou provido em um rótulo. Em algumas concretizações, o kit inclui uma pluralidade (por exemplo, uma embalagem) de recipientes individuais, cada uma contendo um ou mais formas de dosagens unitárias de uma composição descrita aqui. Por exemplo, o kit pode incluir uma pluralidade de seringas, ampolas, pacotes de lâminas, ou pacote de blister, cada um contendo uma dose unitária única de uma composição descrita aqui ou qualquer uma das várias combinações dos mesmos. Os recipientes dos kits podem ser vedados ao ar, a prova d'água (por exemplo, impermeáveis as mudanças na umidade ou evaporação) e/ou à prova de luz ("light-tight"). O kit inclui, opcionalmente, um dispositivo apropriado para administração da composição, por exemplo, uma seringa, inalante, pipeta, fórceps, colher de medida, conta-gotas (por exemplo, gotas oculares), swab (por exemplo, um swab de algodão, ou esfregaço de madeira), ou qualquer de tais dispositivos de liberação. Em algumas concretizações, o kit compreende ainda um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas concretizações, os agentes terapêuticos adicionais são selecionados a partir dos agentes anti-câncer que são os mesmos que, ou diferentes, dos agentes anti-câncer que são componentes das composições acima observadas, os inibidores de tirosina hidroxilase adicionais, melanina, um promotor de melanina, um promotor p450 3A4, inibidores de leucina aminopeptidase, um inibidor de hormônio de crescimento, e D-leucina.

[081] O exemplo a seguir é oferecido para o propósito ilustrativo apenas, e não pretende limitar o escopo da presente invenção de forma alguma.

Exemplo 1

[082] A capacidade da porção tirosina hidroxilase das composições acima mencionadas a serem tomadas dentro das células do pâncreas é demonstrada pelo estudo a seguir.

[083] Antecedentes: SM88 é uma combinação nova de cinco terapias (sirolimus, melanina, melanotan, fenotoin, e isômeros de tirosina) que quando administrado junto, tem demonstrado atividade anti-câncer com pouco a nenhuma toxicidade em um estudo preliminar de 30 pacientes (J. Clin. Oncol. 31, 2013 (suppl.; abstr. e22095) e Hoffman et al., Gyn Oncol. 130(1), e43]. Este estudo reporta os dados pré-clínicos dos animais relacionados à toxicidade do agente tirosina,  $\alpha$ -metil-DL-tirosina, e possíveis mecanismos de ação.

[084] Material e Método: modelo pré-clínico em animal com 7 dias de escalas de doses e 28 dias de repetição da dose, nos estudos toxicológicos em ratos Sprague Dawley e cães beagles usando  $\alpha$ -metil-DL-tirosina. Os itens de teste e controle/veículos foram administrados diariamente ou três vezes por semana durante um período de 4 semanas nos níveis de dose de 25, 75, 150, e 300 mg/kg. O estudo incluiu mortalidade, observações clínicas, peso do corpo, consumo de alimento, eletrocardiografia, e oftalmologia. Em adição, parâmetros hematológicos, de coagulação, química clínica e urinálise foram avaliadas durante o pré-tratamento, bem como no dia 29 (Principal e recuperação de animais) e no dia 55 (recuperação de animais). As amostras e sangue foram colhidas no dia 1 e 27 em 8 pontos do tempo em relação ao tratamento de modo a determinar o perfil de toxico-cinética.

[085] Resultados: todos os ratos de teste independente do

sexos demonstraram consistência no volume do órgão diminuída no pâncreas (diminuiu o volume celular, e reduziu a concentração dos vacúolos zimogêneos), ovários e útero. Estas mudanças foram completamente reversíveis durante a descontinuidade de a-metil-DL-tirosina. Vinte e oito (28) dias consecutivos resultaram na redução em um ganho de peso do corpo médio nos machos 300 mg/kg/dia, que correlaciona com uma diminuição no consumo de alimento e um aumento relacionado a dose no ganho de peso do corpo médio nas fêmeas de todos os grupos de dose. Os cães não têm tais observações. Não existem mortes, sem sinais clínicos, sem efeitos sobre o ECGs, sem descobertas oculares, sem mudanças na hematologia, coagulação, química clínica e parâmetros de urinálise, sem mudanças em outros pesos de órgãos, e sem achados macroscópicos e microscópicos que poderiam ser atribuídos à administração de isômeros nas doses até 300 mg/kg. Consequentemente, o nível Sem Observação (NOEL) para o agente de tirosina quando administrado três vezes por semana por 4 semanas foi determinado para ser 150 (para cachorro) e 300 (para rato) mg/kg. Os valores no plasma Cmax a 150 mg/kg (cachorro) obtido no dia 27 foram 41,7 µg/ml e 41,36 µg/ml para os machos e fêmeas respectivamente. Os valores AUC0-Tlast foram 717,7 (machos) e 724,8 (fêmeas) hr\*mg/ml. A diferença na concentração de isômero combinado no plasma entre o dia 1 e 27, mostra que a exposição sistêmica ao agente geralmente aumentou dependentemente da dose, e levemente menor que a maneira dependente da dose. Em geral, os níveis de concentração máxima do agente (Cmax) foram alcançados em 2 a 6,7 horas pós-dosagem. Após Tmax, as concentrações de plasma do agente declinaram gradualmente em

um valor estimado médio T1/2 variando a partir de 7,9 a 9,3 horas no dia 1 e a partir de 8,4 a 9,6 horas no dia 27. Não existiram diferenças maiores ou consistentes relacionadas ao sexo como evidenciado pela proporção de sexo que variou entre 0,3 e 1,8 para todos os parâmetros toxicocinéticos medidos. Durante o período de tratamento de 4 semanas, AUC0-Tlast e AUCINF (Cmax) acúmulo de proporção (Dia 27/dia 1) variou de 0,6 a 1,8 (0,8 a 1,6) nos animais tratados com 25, 75 e 150 mg/kg, sugerindo que o agente não acumula quando administrado três (3) vezes por semanas durante um período de 27 dias nas doses até 150 mg/kg. Para os ratos, os resultados foram similares.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição, caracterizada pelo fato de compreender um inibidor de tirosina hidroxilase e um agente anti-câncer que é quimicamente ligado a, ou fisicamente associado com o referido inibidor de tirosina hidroxilase.
2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o inibidor de tirosina hidroxilase ser uma derivado de tirosina.
3. Composição, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de o derivado de tirosina ser um ou mais de:  
propanoato de metil (2R)-2-amino-3-(2-cloro-4-hidroxifenil);  
Cloridato de éster de etil D-tirosina;  
Propanoato de metil (2R)-2-amino-3-(2,6-dicloro-3,4-dimetoxifenil);  
Éster de H-D-Tir(TBU)-alil HCl;  
Propanoato de metil (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4,5-dimetoxifenil);  
Propanoato de metil (2R)-2-amino-3-(2-cloro-3-hidroxi-4-metoxifenil);  
Propanoato de metil (2R)-2-amino-3-(4-[(2-cloro-6-fluorofenil) metoxi]fenil);  
Propanoato de metil (2R)-2-amino-3-(2-cloro-3,4-dimetoxifenil);  
Propanoato de metil (2R)-2-amino-3-(3-cloro-5-fluoro-4-hidroxifenil);  
Malonato de dietil 2-(acetilamino)-2-(4-[(2-cloro-6-fluorobenzil)oxi]benzil;  
Propanoato de metil (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4-metoxifenil);  
Propanoato de metil (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil);

Propanoato de metil (2R)-2-amino-3-(2,6-dicloro-3-hidroxi-4-metoxifenil);  
Propanoato de metil (2R)-2-amino-3-(3-cloro-4-hidroxifenil);  
H-DL-tir-OMe HCl;  
H-3,5-diodo-tir-OME HCl;  
H-D-3,5-diodo-tir-OME HCl;  
H-D-tir-OMe HCl;  
Cloridato de éster de metil D-tirosina;  
D-tirosina-OMe HCl;  
Cloridato de metil D-tirosinato;  
HCl de éster de metil D-tirosina;  
H-D-Tir-OMe-HCl;  
Ácido (2R)-2-amino-3-(4-hidroxifenil) propiônico;  
Cloridato de éster de metil (2R)-2-amino-3-(4-hidroxiphenil);  
Cloridato de propionato de metil (2R)-2-amino-3-(4-hidroxifenil);  
Cloridato de propanoato de metil (2R)-2-azanil-3-(4-hidroxiphenil);  
3-cloro-L-tirosina;  
3-nitro-L-tirosina;  
Cloridato de éster de etil 3-nitro-L-tirosina;  
DL-*m*-tirosina;  
DL-*o*-tirosina;  
Boc-Tir (3,5-I<sub>2</sub>)-OSu;  
Fmoc-tir(3-NO<sub>2</sub>)-OH;  
α-metil-L-tirosina;  
α-metil-D-tirosina; e  
α-metil-DL-tirosina.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de o derivado de tirosina ser α-metil-DL-tirosina.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o agente anti-câncer ser pelo menos um de um agente alquilante, um anti-metabólito, um agente anti-microtúbulo, um inibidor topoisomerase, um antibiótico citotóxico, um modulador receptor de estrogênio seletivo, um inibidor aromatase, um inibidor de transdução sinal, um agente que modifica a função de proteínas que regula a expressão do gene e outras funções celulares, um fármaco que induz células de câncer a passar pela apoptose, e um fármaco que interfere com angiogênese.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o agente anti-câncer ser pelo menos um de 5-fluorouracil, acetato de abiraterona, acetilcolina, ado-trastuzumab emtansina, afatinib, aldesleucina, alectinib, alemtuzumab, alitretinoína, ácido aminolevuliníco, anastrozol, anastrozol, aprepitant, trióxido arsênico, asparaginasa erwinia crisantemi, atezolizumab, axitinib, azacitidina, belinostat, bendamustina, benzil isotiocianato, bevacizumab, bexarotena, bicalutamida, bleomicin, blinatumomab, bortezomib, bosutinib, brentuximab vedotin, busulfan, cabazitaxel, cabozantinib, capecitabina, carboplatin, carfilzomib, carmustina, ceritinib, cetuximab, chlorambucil, cisplatin, clofarabina, cobimetinib, crizotinib, ciclofosfamida, citarabina, dabrafenib, dacarbazina, dacarbazina, dactinomicina, daratumumab, dasatinib, daunorubicin, decitabina, defibrotida de sódio, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, dexametasona, dexrazoxano, diidrotestosterona (DHT), dinutuximab, docetaxel, doxorubicin, elotuzumab, eltrombopag, enzalutamida, epirubicin, mesilato de eribulin, erlotinib,

etoposideo, everolimus, exemestano, exemestano, filgrastim, fosfato de fludarabina, flutamida, fulvestrant, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gentuzumab, gentuzumab ozogamicin, glucarpidase, acetato de goserelin, hidroxiurea, ibritumomab tiuxetan, ibrutinib, idarubicin, idelalisib, ifosfamida, imatinib, imiquimod, interferon alfa-2b, ipilimumab, irinotecan, ixabepilona, ixazomib, lanreotide, lapatinib, lenalidomida, lenvatinib, letrozol, leucovorin, leuprolideo, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalan, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina c, mitoxantrona, necitumumab, nelarabina, netupitant, nilotinib, nilutamida, nivolumab, obinutuzumab, ofatumumab, olaparib, omacetaxina mepesuccinato, osimertinib, oxaliplatin, ozogamicin, paclitaxel, palbociclib, palifermin, pamidronato, panitumumab, panobinostat, pazopanib, pegaspargase, peginterferon alfa-2b, pembrolizumab, pemetrexed, pertuzumab, plerixafor, pomalidomida, ponatinib, pralatrexato, prednisona, procarbazina, propranolol, rádio 223 diclorite, raloxifeno, ramucirumab, rasburicase, regorafenib, rituximab, rolapitant, romidepsin, romiplostim, ruxolitinib, siltuximab, sipuleucel-t, sonidegib, sorafenib, sunitinib, talimogene laherparepvec, tamoxifen, temozolomida, temsirolimus, thalidomida, thioguanina, thiotepa, tipiracil, topotecan, toremifeno, toremifeno, tositumomab, trabectedin, trametinib, trastuzumab, tretinoína, trifluridina, uridina triacetato, vandetanib, vemurafenib, venetoclax, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vismodegib, vorinostat, ziv-aflibercept, ácido zoledrônico, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o agente anti-câncer ser quimicamente ligado ao inibidor de tirosina hidroxilase.
8. Composição, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de o agente anti-câncer ser quimicamente ligado ao inibidor de tirosina hidroxilase em uma ligação covalente.
9. Composição, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de o agente anti-câncer é quimicamente ligado ao inibidor de tirosina hidroxilase por uma ligação não-covalente.
10. Composição, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de o agente anti-câncer ser quimicamente ligado ao inibidor de tirosina hidroxilase através de um ligante.
11. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o agente anti-câncer ser fisicamente associado com o inibidor de tirosina hidroxilase.
12. Composição, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de o agente anti-câncer é fisicamente associado com o inibidor de tirosina hidroxilase por impregnação.
13. Composição, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de o agente anti-câncer ser fisicamente associada com o inibidor de tirosina hidroxilase por encapsulação.
14. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender ainda um excipiente farmaceuticamente aceitável.
15. Método para reduzir a proliferação celular em um indivíduo, caracterizado pelo fato de compreender a

administração ao indivíduo necessitando do mesmo, de uma quantidade efetiva da composição, conforme definida na reivindicação 1.

16. Método para tratar câncer em um indivíduo, caracterizado pelo fato de compreender a administração ao indivíduo necessitando do mesmo de uma quantidade efetiva da composição, conforme definida na reivindicação 1.

17. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de o câncer ser pelo menos um de câncer de pulmão de células não-pequenas, câncer ovariano, câncer de mama, câncer cervical, câncer pancreático, câncer de estômago, câncer cerebral, câncer de fígado, câncer de testículo, leucemia, linfoma, câncer de apêndice, câncer biliar, coleangiocarcinoma, câncer de cólon, câncer colo-rectal, tumor de célula germinativa, glioma, linfoma de Hodgkin, câncer de pulmão, neuroblastoma, câncer de próstata, câncer renal, sarcoma, câncer de tiroide, câncer de linga, carcinoma de célula escamosa de amígdala ou câncer urotelial.

18. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de câncer ser câncer pancreático.

19. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de a composição ser administrada oralmente, subcutaneamente, intravenosamente, transdérmicamente, vaginalmente, retalmente, ou em qualquer combinação dos mesmos.

20. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente a administração de uma quantidade efetiva de um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

21. Kit, caracterizado pelo fato de compreender a composição, conforme definida na reivindicação 1, e uma embalagem apropriada.

22. Kit, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de compreender ainda um agente terapêutico adicional.

RESUMO

“COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA REDUZIR A PROLIFERAÇÃO CELULAR EM UM INDIVÍDUO, MÉTODO PARA TRATAR CÂNCER EM UM INDIVÍDUO E KIT”

Composições e kits compreendendo um inibidor de tirosina hidroxilase e um agente anti-câncer que é quimicamente ligado a, ou fisicamente associado com, o inibidor de tirosina hidroxilase são providos. Ademais providos são métodos para reduzir proliferação celular em um indivíduo compreendendo a administração de um indivíduo necessitando do mesmo de uma composição compreendendo um inibidor de tirosina hidroxilase e um agente anti-câncer que é quimicamente ligado a, ou fisicamente associado com, o inibidor de tirosina hidroxilase.