

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202193111 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.10

(22) Дата подачи заявки
2020.05.14

(51) Int. Cl. A23L 33/00 (2016.01)
A23L 33/20 (2016.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07C 229/34 (2006.01)
C07C 229/36 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/847,570
(32) 2019.05.14
(33) US
(86) PCT/US2020/032847
(87) WO 2020/232227 2020.11.19
(71) Заявитель:
ТАЙМ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Хоффман Стивен (US)
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение представляет способы лечения рака. Настоящее изобретение относится к способам лечения рака путем увеличения окислительного стресса в раковой клетке. В частности, настоящее изобретение относится к способам лечения рака у субъекта, включающим снижение запасов гликогена у субъекта и введение субъекту эффективного количества производного тирозина.

A1

202193111

202193111

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571850EA/042

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США No. 62/847570, поданной 14 мая 2019 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение предоставляет способы лечения рака.

Уровень техники

Метаболизм раковых клеток заметно отличается от метаболизма нормальных клеток. Например, раковые клетки демонстрируют повышенный метаболизм глюкозы и изменения митохондриального окислительного метаболизма.

Существует потребность в дополнительных способах использования метаболизма раковых клеток для улучшения лечения заболевания.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способам лечения рака путем увеличения окислительного стресса в раковой клетке.

В частности, настоящее изобретение относится к способам лечения рака у субъекта, включающим снижение запасов гликогена у субъекта; и введение субъекту эффективного количества производного тирозина.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам лечения рака у субъекта, включающим определение придерживался ли субъект диеты, которая влияет на уменьшение запасов гликогена, и назначение субъекту терапии рака, которая включает эффективное количество производного тирозина.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Настоящий объект изобретения можно легче понять со ссылкой на следующее подробное описание, которое составляет часть настоящего раскрытия. Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными продуктами, способами, условиями или параметрами, описанными и/или показанными в настоящем документе, и что терминология, используемая в настоящем документе, приведена для описания конкретных вариантов осуществления только в качестве примера и не предназначена для ограничения заявленного изобретения.

Если не указано иное в настоящем документе, научные и технические термины, используемые в связи с настоящей заявкой, будут иметь значения, которые обычно понятны специалистам в данной области. Кроме того, если иное не предусмотрено контекстом, термины в единственном числе должны включать множественное число, а термины во множественном числе должны включать единственное число.

При использовании выше и во всем описании следующие термины и сокращения,

если не указано иное, должны иметь следующие значения.

В настоящем описании формы единственного числа включают ссылку на множественное число, а ссылка на конкретное числовое значение включает по меньшей мере это конкретное значение, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на «соединение» является ссылкой на одно или несколько таких соединений и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и так далее. Термин «множество», используемый в настоящем документе, означает более одного. Когда выражен диапазон значений, другой вариант осуществления включает от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Аналогично, когда значения выражены в виде приближений путем использования предшествующего “около”, подразумевается, что конкретное значение образует другой вариант осуществления. Все диапазоны являются инклюзивными и комбинируемыми.

Используемые в настоящем документе термины «компонент», «композиция», «композиция соединений», «соединение», «лекарственное средство», «фармакологически активное средство», «активный агент», «терапевтическое средство», «препарат», «лечение» или «медикамент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо для обозначения соединения или соединений или композиции вещества, которые при введении субъекту (человеку или животному) вызывают желаемый фармакологический и/или физиологический эффект за счет местного и/или системного действия.

Используемые в настоящем документе термины «лечение» или «терапия» (а также их различные формы) включают превентивное (например, профилактическое), радикальное 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, заболевание или расстройство может быть раком.

Способы по настоящему изобретению включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного тирозина или его фармацевтически приемлемой соли. Используемый выше и по всему описанию термин «эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого результата в отношении лечения соответствующего расстройства, состояния или побочного эффекта. Следует понимать, что эффективное количество компонентов настоящего изобретения будет варьироваться от пациента к пациенту не только в отношении конкретного выбранного соединения, компонента или композиции, пути введения и способности компонентов вызывать желаемый результат у индивида, но также в зависимости от таких факторов, как состояние заболевания или тяжесть состояния, подлежащего облегчению, уровни гормонов, возраст, пол, масса индивидуума, состояние пациента и тяжесть патологического состояния, подлежащего лечению, сопутствующее лечение или специальные диеты, которые затем соблюдает конкретный пациент, и других факторов, которые будут оценивать специалисты в данной области, при этом соответствующая

дозировка остается на усмотрение лечащего врача. Режимы дозирования могут быть скорректированы для обеспечения улучшенного терапевтического ответа. Эффективным количеством также является такое количество, при котором любые токсические или вредные эффекты компонентов перевешиваются терапевтически полезными эффектами.

«Фармацевтически приемлемый» относится к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках тщательной медицинской оценки подходят для контакта с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблемных осложнений, при разумном соотношении польза/риск.

В рамках настоящего изобретения раскрытые соединения могут быть получены в форме фармацевтически приемлемых солей. «Фармацевтически приемлемые соли» относятся к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот по основным остаткам, таким 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 подобные; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфанилиновая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изетионовая и тому подобное. Эти физиологически приемлемые соли получают способами, известными в данной области, например, растворением свободных аминовых оснований с избытком кислоты в водном спирте или нейтрализацией свободной карбоновой кислоты основанием щелочного металла, таким как гидроксид, или амин.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены в альтернативных формах. Например, многие аминоксодержащие соединения можно использовать или получить в виде кислотно-аддитивной соли. Часто такие соли улучшают изоляционные и технологические свойства соединения. 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. Также предполагается, что изоморфные кристаллические формы, все хиральные и рацемические формы, N-оксиды, гидраты, сольваты и гидраты солей кислот входят в объем настоящего изобретения.

Некоторые кислотные или основные соединения по настоящему изобретению

могут существовать в виде цвиттерионов. Предполагается, что все формы соединений, включая свободную кислоту, свободное основание и цвиттерионы, входят в объем настоящего изобретения. В данной области хорошо известно, что соединения, содержащие как аминогруппы, так и карбоксильные группы, часто находятся в равновесии со своими цвиттерионными формами. Таким образом, любое из соединений, описанных в настоящем документе, которые содержат, например, как аминогруппы, так и карбоксигруппы, также включает ссылку на их соответствующие цвиттерионы.

Термин «стереоизомеры» относится к соединениям, которые имеют одинаковую химическую структуру, но различаются в отношении расположения атомов или групп в пространстве. Термин «энантиомеры» относится к стереоизомерам, которые являются зеркальным отражением друг друга и несовпадающими при наложении.

Термин «введение» означает либо прямое введение соединения или композиции по настоящему изобретению, либо введение пролекарства, производного или аналога, которые будут образовывать эквивалентное количество активного соединения или вещества в организме. Термины «субъект», «индивидуум» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к животному, например человеку, которому предоставляется лечение, включая профилактическое лечение, фармацевтической композицией согласно настоящему изобретению. Используемый здесь термин «субъект» относится к человеку и животным, не относящимся к человеку. Термины «животные, не относящиеся к человеку» и «млекопитающие, не относящиеся к человеку» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и включают всех позвоночных, например, млекопитающих, таких как приматы, не относящиеся к человеку (особенно высшие приматы), овец, собак, грызунов (например, мыши или крысы), морская свинка, коза, свинья, кошка, кролики, коровы, лошади и немлекопитающих, таких как рептилии, земноводные, куры и индейки.

Термин «ингибитор», используемый в настоящем документе, включает соединения, которые ингибируют экспрессию или активность белка, полипептида или фермента, и не обязательно означает полное ингибирование экспрессии и/или активности. Скорее, ингибирование включает ингибирование экспрессии и/или активности белка, полипептида или фермента до степени и на время, достаточных для получения желаемого эффекта.

Термин «промотор», используемый в настоящем документе, включает соединения, которые способствуют экспрессии или активности белка, полипептида или фермента, и не обязательно означает полную стимуляцию экспрессии и/или активности. Скорее, стимуляция включает стимулирование экспрессии и/или активности белка, полипептида или фермента до степени и в течение времени, достаточных для получения желаемого эффекта.

В некоторых аспектах настоящее изобретение направлено на способы лечения рака у субъекта, включающие снижение запасов гликогена у субъекта; и введение субъекту эффективного количества производного тирозина.

Гликоген представляет собой полимер глюкозы, который накапливается в различных тканях, в частности, в печени и скелетных мышцах. Термин «запасы гликогена», как используется в настоящем документе, относится к гликогену, хранящемуся в клетках. В некоторых аспектах запасы гликогена пациента можно измерить путем измерения запасов гликогена в ткани печени пациента. В других аспектах запасы гликогена пациента можно измерить путем измерения запасов гликогена в мышечной ткани пациента.

Запасы гликогена в тканях субъекта можно измерить способами, известными в данной области. *См., например, Zios and Harris, Glycogen metabolism has a key role in the cancer microenvironment and provides new targets for cancer therapy, J Mol Med (2016) 94:137-154 at 145 (Methods for assessing glycogen stores).*

Способы по настоящему изобретению включают снижение запасов гликогена у субъекта. В этом аспекте описания «уменьшение» (или «снижение») относится к количественному уменьшению количества гликогена, хранящегося в клетках пациента, по сравнению с исходным состоянием. Исходным состоянием является уровень гликогена в клетках пациента на момент начала выполнения способов изобретения. В некоторых вариантах осуществления способов по настоящему изобретению уменьшение запасов гликогена в клетках пациента может быть продемонстрировано путем демонстрации уменьшения запасов гликогена в ткани печени пациента. В других вариантах осуществления способов по настоящему изобретению уменьшение запасов гликогена в клетках пациента может быть продемонстрировано путем демонстрации уменьшения запасов гликогена в мышечной ткани пациента.

В способах по настоящему изобретению запасы гликогена можно уменьшить с использованием любых известных способов, влияющих на снижение гликогена. Примеры известных способов снижения запасов гликогена включают соблюдение кетогенной диеты, соблюдение диеты с низким содержанием углеводов, соблюдение диеты с ограничением калорий и соблюдение периода голодания.

В некоторых вариантах осуществления, снижение запасов гликогена у субъекта достигается за счет соблюдения субъектом кетогенной диеты. В данном контексте «кетогенная диета» относится к диете, состоящей из массового соотношения жира к белку плюс углеводы в диапазоне от 3:1 до 4:1. Это массовое соотношение означает, что калорийная композиция составляет примерно 90% жира, примерно 8% белка и примерно 2% углеводов.

В других вариантах осуществления, снижение запасов гликогена у субъекта достигается за счет соблюдения субъектом низкоуглеводной диеты. Министерство сельского хозяйства США рекомендует диету, имеющую калорийную композицию из 45-65% углеводов, 20-35% жиров и 10-15% белков. Используемый в настоящем документе термин «низкоуглеводная диета» относится к любой диете, в которой менее 45% калорий поступает из углеводов. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления низкоуглеводная диета представляет собой диету, в которой менее 45% калорий поступает

из углеводов.

В некоторых вариантах осуществления низкоуглеводная диета представляет собой диету, в которой менее 40% калорий поступает из углеводов. В других вариантах осуществления низкоуглеводная диета представляет собой диету, в которой менее 35% калорий поступает из углеводов. В других вариантах осуществления низкоуглеводная диета представляет собой диету, в которой менее 30% калорий поступает из углеводов. В других вариантах осуществления низкоуглеводная диета представляет собой диету, в которой менее 25% калорий поступает из углеводов. В других вариантах осуществления низкоуглеводная диета представляет собой диету, в которой менее 20% калорий поступает из углеводов. В других вариантах осуществления низкоуглеводная диета представляет собой диету, в которой менее 15% калорий поступает из углеводов. В других вариантах осуществления низкоуглеводная диета представляет собой диету, в которой менее 10% калорий поступает из углеводов. В других вариантах осуществления низкоуглеводная диета представляет собой диету, в которой менее 5% калорий поступает из углеводов.

Пример низкоуглеводной диеты, диета Аткинса®, состоит из калорийной композиции, состоящей из примерно 64% жиров, 32% белков и 4% углеводов.

В других вариантах осуществления снижение запасов гликогена у субъекта достигается за счет соблюдения субъектом диеты с ограничением калорий. Используемый в настоящем документе термин “диета с ограничением калорий” относится к диете, при которой ежедневное потребление калорий составляет 1000 калорий или меньше. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, диеты с ограничением калорий приводит к ежедневному потреблению 1000 калорий меньше.

В других вариантах осуществления диета с ограничением калорий приводит к ежедневному потреблению примерно 900 калорий или меньше. В других вариантах осуществления диета с ограничением калорий приводит к ежедневному потреблению примерно 800 калорий или меньше. В еще других вариантах осуществления диета с ограничением калорий приводит к ежедневному потреблению примерно 700 калорий или меньше. В еще других вариантах осуществления диета с ограничением калорий приводит к ежедневному потреблению примерно 600 калорий или меньше. В еще других вариантах осуществления диета с ограничением калорий приводит к ежедневному потреблению примерно 500 калорий или меньше.

В некоторых вариантах осуществления снижение запасов гликогена у субъекта достигается за счет соблюдения субъектом периода голодания в течение по меньшей мере 8 часов. Используемый в настоящем документе термин «голодание» относится к воздержанию от приема пищи, имеющей калорийность, или напитка, имеющего калорийность. В некоторых вариантах осуществления период голодания продлится по меньшей мере 8 часов. В других вариантах осуществления период голодания длится по меньшей мере 10 часов. В еще других вариантах осуществления период голодания длится по меньшей мере 12 часов. В еще других вариантах осуществления период голодания длится по меньшей мере 15 часов. В еще других вариантах осуществления период

голодания длится по меньшей мере 18 часов. В еще других вариантах осуществления период голодания длится по меньшей мере 20 часов. В еще других вариантах осуществления период голодания длится по меньшей мере 22 часов. В еще других вариантах осуществления период голодания длится по меньшей мере 24 часов.

В некоторых вариантах осуществления запасы гликогена у субъекта уменьшаются по меньшей мере на 10%. В других вариантах осуществления запасы гликогена у субъекта уменьшаются по меньшей мере на 20%. В других вариантах осуществления запасы гликогена у субъекта уменьшаются по меньшей мере на 30%. В других вариантах осуществления запасы гликогена у субъекта уменьшаются по меньшей мере на 40%. В других вариантах осуществления запасы гликогена у субъекта уменьшаются по меньшей мере на 50%. В других вариантах осуществления запасы гликогена у субъекта уменьшаются по меньшей мере на 60%. В других вариантах осуществления запасы гликогена у субъекта уменьшаются по меньшей мере на 70%. В других вариантах осуществления запасы гликогена у субъекта уменьшаются по меньшей мере на 80%. В других вариантах осуществления запасы гликогена у субъекта уменьшаются по меньшей мере на 90%. В еще других вариантах осуществления запасы гликогена у субъекта уменьшаются более чем на 90%.

В некоторых аспектах запасы гликогена у субъекта уменьшаются одновременно с введением субъекту эффективного количества производного тирозина.

В других аспектах уменьшение запасов гликогена у субъекта происходит в течение периода времени до введения производного тирозина. В некоторых вариантах осуществления уменьшение происходит в течение периода по меньшей мере 8 часов до введения производного тирозина. В других вариантах осуществления уменьшение происходит в течение периода по меньшей мере 24 часов до введения производного тирозина. Например, уменьшение может происходить в течение периода 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, или 24 часов до введения производного тирозина. В других вариантах осуществления уменьшение происходит в течение периода по меньшей мере за одну неделю до введения производного тирозина. В других вариантах осуществления уменьшение происходит в течение периода по меньшей мере за две недели до введения производного тирозина. В других вариантах осуществления уменьшение происходит в течение периода по меньшей мере за три недели до введения производного тирозина.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта, включающему определение, соблюдал ли субъект диеты, которая влияет на уменьшение запасов гликогена, и назначение субъекту терапии рака, которая включает эффективное количество производного тирозина. В некоторых вариантах осуществления, диета, которая влияет на уменьшение запасов гликогена, представляет собой кетогенную диету, низкоуглеводную диету, диету с ограничением калорий или период голодания, как описано ранее. В некоторых вариантах осуществления, определение соблюдал ли субъект диеты, влияющей на уменьшение запасов гликогена, включает просмотр пищевой

дневник, который ведет субъект. В некоторых вариантах осуществления, определение придерживался ли субъект диеты, влияющей на уменьшение запасов гликогена, включает применение опросника для опрашивания субъекта, что он или она ел в течение определенного периода времени. В еще других вариантах осуществления, определение придерживался ли субъект диеты, которая влияет на уменьшение запасов гликогена, включает оценку уровня гликогена в клетках субъекта, как описано ранее, и сравнение этого уровня с уровнем гликогена в клетках субъекта, определенным в более ранний момент времени.

Введение производного тирозина в соответствии со способами настоящего изобретения может осуществляться различными путями, в том числе перорально, назально, подкожно, внутривенно, внутримышечно, трансдермально, вагинально, ректально или в любой их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления производное тирозина может существовать в различных изомерных формах, включая стереоизомеры и энантиомеры. Производное тирозина может, например, существовать как в L-форме, так и в D-форме. Производное тирозина может, например, также существовать в рацемической форме. Репрезентативные производные тирозина включают одно или более из метил(2R)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорида этилового эфира D-тирозина, гидрохлорида метил(2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата, гидрохлорида H-D-тирозина(tBu)-аллилового эфира, метил(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)пропаноата, метил(2R)-2-амино-3-(2-хлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропаноата, метил(2R)-2-амино-3-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)метокси]фенил)пропаноата, метил(2R)-2-амино-3-(2-хлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата, метил(2R)-2-амино-3-(3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенил)пропаноата, диэтил 2-(ацетиламино)-2-(4-[(2-хлор-6-фторбензил)окси]бензилмалоната, метил(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-метоксифенил)пропаноата, метил(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидрокси-5-метоксифенил)пропаноата, метил(2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропаноата, метил(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорида метилового эфира H-DL-тирозина, гидрохлорида метилового эфира H-3,5-дииодо-тирозина, гидрохлорида метилового эфира H-D-тирозина, гидрохлорида метилового эфира D-тирозина, гидрохлорида метилового эфира D-тирозина, гидрохлорида метил D-тирозината, гидрохлорида метилового эфира H-D-тирозина, гидрохлорида метилового эфира D-тирозина, гидрохлорида метилового эфира H-D-тирозина, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)метилового эфира гидрохлорида, гидрохлорида метил(2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорида метил(2R)-2-азанил-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, 3-хлор-L-тирозина, 3-нитро-L-тирозина, гидрохлорида этилового эфира 3-нитро-L-тирозина, DL-m-тирозина, DL-o-тирозина, Вос-тирозин(3,5-I2)-OSu, Fmoc-тирозин(3-NO₂)-OH, α-метил-L-тирозина, α-метил-D-тирозина, α-метил-

DL-тирозина и C₁-C₁₂ алкилэфирных солей α -метил-DL-тирозина, таких как гидрохлорид метилового эфира α -метил-DL-тирозина. В некоторых вариантах осуществления изобретения производное тирозина представляет собой α -метил-L-тирозин. В других вариантах осуществления производное тирозина представляет собой α -метил-D-тирозин. В других вариантах осуществления производное тирозина представляет собой α -метил-DL-тирозин в рацемической форме.

Производное тирозина можно вводить в течение цикла, состоящего из пяти-семи дней введения производного тирозина и одного-двух дней без введения производного тирозина. Производное тирозина можно вводить в течение по меньшей мере шести указанных циклов. В одном подходящем варианте осуществления изобретения производное тирозина вводят ежедневно. В другом соответствующем варианте осуществления изобретения производное тирозина вводят несколько раз в день. В некоторых вариантах осуществления, производное тирозина вводят три раза в день.

В некоторых аспектах примерно 10-2000 мг производного тирозина (например, α -метил-DL-тирозина) вводят ежедневно, предпочтительно 100-1200 мг производного тирозина вводят ежедневно, наиболее предпочтительно 300-900 мг производного тирозина (например, α -метил-DL-тирозина) вводят ежедневно. Производное тирозина (например, α -метил-DL-тирозин) предпочтительно вводят перорально. Суточные дозы можно вводить в виде однократной дозы или в основном равных разделенных дозах в течение дня. Особенно предпочтительны три, по существу, равные суточные дозы производного тирозина (например, α -метил-DL-тирозина).

В некоторых вариантах осуществления производное тирозина вводят в практически равных, разделенных дозах.

Предпочтительные аспекты изобретения относятся к способам лечения рака у пациента путем введения пациенту эффективного количества α -метил-DL-тирозина.

В некоторых вариантах осуществления настоящих способов производное тирозина вводят пациенту в комбинации с другими лекарствами. В контексте настоящего документа введение лекарственных средств в комбинации не подразумевает какой-либо конкретной схемы дозирования, а скорее означает, что оба препарата присутствуют в организме пациента или на теле одновременно. Таким образом, лекарственные средства, вводимые в комбинации, можно вводить одновременно или последовательно (например, в разное время в течение дня).

В некоторых вариантах осуществления производное тирозина вводят в комбинации с промотором цитохрома р450 3А4. «Цитохром р450 3А4» (который может быть сокращен как «СРУ 3А4»)) является членом суперсемейства ферментов цитохрома р450 и представляет собой оксидазу со смешанными функциями, которая участвует в метаболизме ксенобиотиков в организме. Репрезентативные промоторы СРУ 3А4 представляют собой 5,5-дифенилгидантоин (продается как, например, дилантин), вальпроевую кислоту и карбамазепин, которые, как считается, индуцируют экспрессию фермента СРУ 3А4. В некоторых вариантах осуществления промотор СРУ 3А4

представляет собой 5,5-дифенилгидантоин, вальпроевую кислоту или карбамазепин.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предоставляет способы лечения рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного тирозина и промотора СРУ 3А4. В некоторых вариантах осуществления производное тирозина представляет собой α -метил-DL-тирозин и промотор СРУ 3А4 представляет собой 5,5-дифенилгидантоин, вальпроевую кислоту или карбамазепин.

В других вариантах осуществления, производное тирозина вводят в комбинации с меланином, метоксаленом, меланотаном II или их комбинацией. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предоставляет способы лечения рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного тирозина и меланина, метоксалена, меланотана II или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, α -метил-DL-тирозин вводят в комбинации с меланином, метоксаленом, меланотаном II или их комбинацией.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет способы лечения рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного тирозина, промотора СРУ 3А4 и меланина, метоксалена, меланотана II, или их комбинации. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, α -метил-DL-тирозин вводят в комбинации 5, 5-дифенилгидантоином, вальпроевой кислотой или карбамазепином, и с меланином, метоксаленом, меланотаном II, или их комбинацией.

В других вариантах осуществления производное тирозина вводят в комбинации с соединением, которое ингибирует сигнальный путь PI3K/mTOR. Активация пути PI3K/mTOR приводит к контролю роста и выживания клеток таким образом, чтобы раковые клетки имели преимущество в росте, метастатическую компетентность, ангиогенез и лекарственную резистентность. Примеры соединений, которые деактивируют передачу сигналов PI3K/mTOR, включают ингибиторы лейцинаминопептидазы (также известные как ингибиторы лейциламинопептидазы), рапамицин, темсиrolimus (CCI-779), эверолимус (RAD001) и ридафоролимус (AP-23573).

В некоторых вариантах осуществления соединение, которое ингибирует сигнальный путь PI3K/mTOR, представляет собой ингибитор лейцинаминопептидазы. Лейцинаминопептидазы представляют собой ферменты, которые предпочтительно катализируют гидролиз остатков лейцина на N-конце пептидов и/или белков. Репрезентативные ингибиторы лейцинаминопептидазы представляют собой N-[(2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-лейцин и рапамицин.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления α -метил-DL-тирозин вводят в комбинации с соединением, которое ингибирует сигнальный путь PI3K/mTOR.

В других вариантах осуществления, метил-DL-тирозин вводят в комбинации с ингибиторами лейцинаминопептидазы, рапамицином, темсиrolимусом, эверолимусом или ридафоролимусом.

В некоторых вариантах осуществления α -метил-DL-тирозин вводят в комбинации с N-[(2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-лейцином или рапамицином. В некоторых вариантах осуществления α -метил-DL-тирозин вводят в комбинации с N-[(2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-лейцином. В других вариантах осуществления α -метил-DL-тирозин вводят в комбинации с рапамицином.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет способы лечения рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного тирозина, промотора C/EBP β 3A4, меланина, метоксалена, меланотана II, или их комбинации; и соединения, которое ингибирует сигнальный путь PI3K/mTOR.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предоставляет способы лечения рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества производного тирозина, промотора C/EBP β 3A4, меланина, метоксалена, меланотана II, или их комбинации; и N-[(2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-лейцина или рапамицина.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет способы лечения рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества α -метил-DL-тирозина; 5,5-дифенилгидантоина, вальпроевой кислоты, или карбамазепина; меланина, метоксалена, меланотана II, или их комбинации; и N-[(2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-лейцина или рапамицина.

В некоторых вариантах осуществления способы по изобретению необязательно включают введение ингибитора гормона роста. Гормон роста (такой как, например, гормон роста поджелудочной железы) индуцирует репликацию клеток. Репрезентативные ингибиторы гормона роста представляют собой октреотид, соматостатин и сеглитид.

В некоторых вариантах осуществления способы изобретения необязательно включают введение D-лейцина. D-лейцин представляет собой стереоизомер встречающегося в природе L-лейцина, формы лейцина, включенного 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, имитирующую нехватку лейцина. Таким образом, присутствие D-лейцина позволяет использовать более низкие дозы ингибитора лейцинаминопептидазы в фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления способы включают одновременное или по меньшей мере одновременное введение по меньшей мере двух из: (1) производного тирозина, (2) меланина или промотора меланина, (3) промотора C/EBP β 3A4, и (4) соединения, которое ингибирует сигнальный путь PI3K/mTOR. В других вариантах осуществления способы включают одновременное или по меньшей мере одновременное введение по меньшей мере двух из: (1) производного тирозина, (2) меланина или промотора меланина, (3) промотора C/EBP β 3A4, и (4) ингибитора лейцинаминопептидазы. В других вариантах осуществления способы включают одновременное или по меньшей мере

одновременное введение по меньшей мере трех из: (1) производного тирозина, (2) меланина или промотора меланина, (3) промотора СРУ 3А4 и (4) ингибитора лейцинаминопептидазы. В других вариантах осуществления способы включают одновременное или по меньшей мере одновременное введение каждого из: (1) производного тирозина, (2) меланина или промотора меланина, (3) промотора СРУ 3А4, и (4) ингибитора лейцинаминопептидазы.

Желаемое количество ингибиторов и промоторов может быть предоставлено в одной лекарственной форме или в любом количестве желаемых лекарственных форм, в том числе в индивидуальных лекарственных формах. Репрезентативные лекарственные формы включают таблетки, капсулы, капли, стерильные водные или органические растворы, восстанавливаемые порошки, эликсиры, жидкости, коллоидные или другие типы суспензий, эмульсии, шарики, мелкие гранулы, гранулы, микрочастицы, наночастицы и их комбинации. Количество вводимой композиции, конечно, будет зависеть от субъекта, подлежащего лечению, массы субъекта, тяжести состояния, подлежащего лечению, способа введения и заключения лечащего врача.

Введение меланина, промоторов и/или ингибиторов может происходить различными путями, в том числе перорально, назально, подкожно, внутривенно, внутримышечно, трансдермально, вагинально, ректально или в любой их комбинации. Трансдермальное введение может осуществляться с использованием, например, олеиновой кислоты, 1-метил-2-пирролидона или моноэфира додецилнанооксиэтиленгликоля.

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. Для облегчения усвоения может быть желательно вводить эти компоненты примерно через два часа между приемами пищи.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция или комбинированная терапия могут вводиться пациенту-человеку в течение 5 дней в неделю в течение периода 6 недель, создавая один цикл лечения из 30 дней. В зависимости от результата после 6 недель или одного цикла лечения могут быть назначены дополнительные циклы фармацевтической композиции или комбинированной терапии.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят суточную дозу 230 мг α -метил-DL тирозина, 0,5 мг рапамицина, 50 мг фенитоина, и 10 мг метоксалена.

В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят суточную дозу 300 мг α -метил-DL тирозина, 0,5 мг рапамицина, 50 мг фенитоина и 10 мг метоксалена.

В некоторых вариантах осуществления способов 60 мг производного тирозина вводят перорально и 0,25 мл суспензии 2 мг/мл производного тирозина вводят подкожно.

В других вариантах осуществления, 10 мг метоксалена вводят перорально и 0,25 мл

суспензии 1 мг/мл метоксалена вводят подкожно.

В других вариантах осуществления 30 мг 5,5-дифенилгидантоина вводят перорально. Промотор CRY 3A4 также может быть вальпроевой кислотой или карбамазепином.

В еще других вариантах осуществления 20 мг N-[(2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-лейцина вводят перорально. В других вариантах осуществления вводят 0,5 мг рапамицина. В одном репрезентативном способе 60 мг производного тирозина вводят перорально и 0,25 мл суспензии 2 мг/мл производного тирозина вводят подкожно; 10 мг метоксалена вводят перорально и 0,25 мл суспензии 1 мг/мл метоксалена вводят подкожно; 30 мг 5,5-дифенилгидантоина вводят перорально; и 20 мг N-[(2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-лейцина вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает: (i) лекарственную форму, содержащую меланин 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), меланотана II (10 мкг) и 5,5-дифенилгидантоин (2 мг); и (v) лекарственную форму, содержащую α -метил-DL-тирозин (5 мг) в бактериостатической воде 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 NaCl. Дозы, которые в два раза превышают указанную, и даже в четыре раза больше указанной, считаются безопасными и эффективными.

Настоящие способы могут включать не только стадии уменьшения запасов гликогена пациента или определения придерживается ли субъект диеты, которая влияет на уменьшение запасов гликогена, и стадию введения, но также стадию оценки прогрессирования указанного рака у указанного субъекта и/или степень клеточной пролиферации. Стадия оценки может быть выполнена до или после стадии введения.

Также предложены способы уменьшения пролиферации клеток у субъекта, включающие уменьшение запасов гликогена у субъекта или определение придерживается ли субъект диеты, которая влияет на уменьшение запасов гликогена, и введение эффективного количества производного тирозина субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение одного или нескольких из меланина и/или промотора меланина; промотора CRY 3A4; и соединения, которое ингибирует сигнальный путь PI3k/mTor, субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение

одного или нескольких из меланина и/или промотора меланина; промотора СРУ 3А4; и ингибитора лейцинаминопептидазы, субъекту, нуждающемуся в этом.

В некоторых аспектах способы по настоящему изобретению используются для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой метастатический рак, немелкоклеточный рак легкого, такой как немелкоклеточный рак легкого IV стадии, рак яичников, рак молочной железы, рак шейки матки, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак мозга, такой как глиобластома или глиома, рак печени, рак яичек, лейкоз, лимфому, неходжкинскую лимфому, рак аппендикса, рак желчных протоков, холангиокарциному, рак толстой кишки, колоректальный рак, герминогенную опухоль, глиому, лимфому Ходжкина, рак легких, нейробластома, рак предстательной железы, рак почки, саркому, рак щитовидной железы, рак языка, саркому Юинга, саркому мягких тканей, рак головы и шеи, плоскоклеточный рак миндалин, плоскоклеточный рак горла, рак желчного пузыря, рак щитовидной железы или рак уротелия.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой метастатический рак. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, такой как немелкоклеточный рак легкого IV стадии. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак яичников. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак шейки матки. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак желудка. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак мозга, такой как глиобластома. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак печени. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак яичек. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой лейкоз. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак аппендикса. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак желчных протоков. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой холангиокарциному. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой герминогенную опухоль. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой лимфома Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак легких. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой нейробластома. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак почки. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой саркому. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак щитовидной железы. В некоторых вариантах

осуществления, рак представляет собой рак языка. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой плоскоклеточный рак миндалин. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак уретеля.

В других вариантах осуществления, рак представляет собой аденокистозную карциному, рак надпочечников, амилоидоз, рак анального канала, атаксию-телеангиэктазию, синдром атипичных родинок, базальноклеточную карциному, рак желчных протоков, синдром Берта-Хогга-Дьюба, рак мочевого пузыря, рак костей, рак грудной железы у мужчин, карциноидную опухоль, протоковый рак, рак эндометрия, рак пищевода, рак желудка, гастроинтестинальная стромальная опухоль-ГИСО, HER2-положительный рак молочной железы, опухоль островков поджелудочной железы, синдром ювенильного полипоза, рак почки, рак гортани, лейкоз - острый лимфобластный лейкоз, лейкоз - острый лимфоцитарный (ALL), лейкоз - острый миелоидный AML, лейкоз - взрослый, лейкоз - детский, лейкоз - хронический лимфоцитарный - ХЛЛ, лейкоз - хронический миелоидный - ХМЛ, лобулярная карцинома, рак легких - мелкоклеточный, лимфома - Ходжкина, лимфома - неходжкинская, злокачественная глиома, меланома, менингиома, множественная миелома, миелодиспластический синдром (МДС), рак носоглотки, нейроэндокринная опухоль, рак полости рта, остеосаркома, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, рак парашитовидной железы, рак полового члена, перитонеальный рак, синдром Пейтца-Еггерса, опухоль гипофиза, истинную полицитемию, почечно-клеточную карциному, ретинобластому, рак слюнных желез, саркому, саркому - Капоши, рак кожи, рак тонкой кишки, тимому, рак матки (эндометрия), рак влагалища или опухоль Вильмса.

В некоторых вариантах осуществления, способы по изобретению дополнительно включают лучевую терапию субъекта.

В настоящем документе также представлены наборы, включающие производное тирозина вместе с упаковкой для него, которые полезны для осуществления способов по настоящему изобретению. Производное тирозина может включать производные тирозина, способные существовать в изомерной форме. Производные тирозина могут включать производные тирозина в его L-форме или в его D-форме. Производное тирозина может, например, также существовать в рацемической форме. Репрезентативные производные тирозина включают один или несколько из метил(2R)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорида этилового эфира D-тирозина, гидрохлорида метил(2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата, гидрохлорида H-D-тирозина(tBu)-аллилового эфира, метил(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)пропаноата, метил(2R)-2-амино-3-(2-хлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропаноата, метил(2R)-2-амино-3-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)метокси]фенил)пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(2-хлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата, метил(2R)-2-амино-3-(3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенил)пропаноата, диэтил 2-(ацетиламино)-2-(4-[(2-хлор-6-фторбензил)окси]бензилмалоната, метил(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-метоксифенил)пропаноата, метил(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидрокси-5-

метоксифенил)пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропаноата, метил(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорида метилового эфира Н-DL-тирозина, гидрохлорида метилового эфира Н-3,5-дииодо-тирозина, гидрохлорида метилового эфира Н-D-тирозина, гидрохлорида метилового эфира D-тирозина, гидрохлорида метилового эфира D-тирозина, гидрохлорида метил D-тирозината, гидрохлорида метилового эфира Н-D-тирозина, гидрохлорида метилового эфира D-тирозина, гидрохлорида метилового эфира Н-D-тирозина, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)метилового эфира гидрохлорида, гидрохлорида метил(2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, гидрохлорида метил(2R)-2-азанил-3-(4-гидроксифенил)пропаноата, 3-хлор-L-тирозина, 3-нитро-L-тирозина, гидрохлорида этилового эфира 3-нитро-L-тирозина, DL-m-тирозина, DL-o-тирозина, Вос-тирозин(3,5-I₂)-OSu, Fmoc-тирозин(3-NO₂)-ОН, α-метил-L-тирозина, α-метил-D-тирозина, α-метил-DL-тирозина и C₁-C₁₂ алкилэфирных солей α-метил-DL-тирозина, таких как гидрохлорид метилового эфира α-метил-DL-тирозина. В некоторых вариантах осуществления изобретения производное тирозина представляет собой α-метил-L-тирозин. В других конкретных вариантах осуществления изобретения, производное тирозина представляет собой α-метил-D-тирозин. В других вариантах осуществления производное тирозина представляет собой α-метил-DL-тирозин в рацемической форме.

В настоящем документе также представлены наборы, включающие комбинированную терапию с упаковкой для нее, которые полезны при выполнении способов по настоящему изобретению. Репрезентативные наборы включают производное тирозина, меланин и/или промотор меланина, промотор СРУ 3А4, соединение, которое ингибирует сигнальный путь PI3K/mTог (например, ингибитор лейцинаминопептидазы) и, необязательно, ингибитор гормона роста, вышеописанного типа, вместе с упаковкой для него. Набор может включать один или несколько отдельных контейнеров, перегородок или отделений и, необязательно, информационный материал, такой как инструкции по применению. Например, каждый ингибитор или промотор (или их различные комбинации) могут содержаться во флаконе, ампуле или шприце, и информационный материал может находиться в файле или упаковке или быть представлен на этикетке. В некоторых вариантах осуществления набор включает множество (например, упаковка) отдельных контейнеров, каждый из которых содержит одну или несколько стандартных лекарственных форм соединения, описанного в настоящем документе. Например, набор может включать множество шприцев, ампул, пакетов из фольги или блистерных упаковок, каждая из которых содержит одну стандартную дозу соединения, описанного в настоящем документе, или любую из их различных комбинаций. Контейнеры наборов могут быть воздухонепроницаемыми, водонепроницаемыми (например, непроницаемыми для изменений влажности или испарения) и/или светонепроницаемыми. Набор необязательно включает устройство, подходящее для введения композиции, например шприц, ингалятор, пипетку, пинцет, мерную ложку, тубик-капельницу (например, тубик-капельница для

глаз), тампон (например, ватный тампон или деревянную палочку с тампон) или любое другое устройство доставки.

Следующие ниже примеры представлены для дополнения предшествующего раскрытия и обеспечения лучшего понимания объекта изобретения, описанного в настоящем документе. Эти примеры не следует рассматривать как ограничивающие описанный объект изобретения. Следует понимать то, что примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и что различные модификации или изменения в их свете будут очевидны специалистам в данной области и должны быть включены в объем настоящего изобретения и могут быть выполнены без отступления от объема настоящего изобретения.

Пример 1 Кетогенная диета (соотношение по массе жиров к белку+углеводы 3:1 в течение 8 ч)

Образец опухоли, взятый у человека-субъекта с диагнозом рака поджелудочной железы, анализируют на содержание гликогена. Субъект принимает кетогенную диету, состоящую из соотношения по массе жиров к белку+углеводы 3:1 в течение 8 часов, после чего у субъекта берут второй образец опухоли и анализируют на содержание гликогена. Второй образец опухоли имеет более низкое содержание гликогена, чем первый образец опухоли. Затем субъекту вводят суточную дозу 230 мг α -метил-DL тирозина, 0,5 мг рапамицина, 50 мг фенитоина и 10 мг метоксалена в течение 6 недель, в течение которых субъект продолжает принимать только кетогенную диету. По окончании 6 недель опухоль уменьшилась в размерах по сравнению с контрольной популяцией, которая получала ту же химиотерапию, но не придерживалась кетогенной диеты.

Пример 2 Кетогенная диета (соотношения по массе жиров к белку+углеводы 4:1 в течение 24 часов)

Образец опухоли, взятый у человека с диагнозом рака молочной железы, анализируют на содержание гликогена. Субъект принимает кетогенную диету, состоящую из соотношения по массе жиров к белку+углеводы 4:1 в течение 24 часов, после чего у субъекта берут второй образец опухоли и анализируют на содержание гликогена. Второй образец опухоли имеет более низкое содержание гликогена, чем первый образец опухоли. Затем субъекту вводят суточную дозу 230 мг α -метил-DL тирозина, 0,5 мг рапамицина, 50 мг фенитоина и 10 мг метоксалена в течение 6 недель, в течение которых субъект продолжает принимать только кетогенную диету. По окончании 6 недель опухоль уменьшилась в размерах по сравнению с контрольной популяцией, которая получала ту же химиотерапию, но не придерживалась кетогенной диеты.

Пример 3 Кетогенная диета (соотношение жиров к белку+углеводы 3:1 в течение одной недели)

Образец опухоли, взятый у человека с диагнозом рака толстой кишки, анализируют на содержание гликогена. Субъект принимает кетогенную диету, состоящую из соотношения по массе жиров к белку+углеводы 3:1 в течение одной недели, после чего у субъекта берут второй образец опухоли и анализируют на содержание гликогена. Второй

образец опухоли имеет более низкое содержание гликогена, чем первый образец опухоли. Затем субъекту вводят суточную дозу 230 мг α -метил-DL тирозина, 0,5 мг рапамицина, 50 мг фенитоина и 10 мг метоксалена в течение 6 недель, в течение которых субъект продолжает принимать только кетогенную диету. По окончании 6 недель опухоль уменьшилась в размерах по сравнению с контрольной популяцией, которая получала ту же химиотерапию, но не придерживалась кетогенной диеты.

Пример 4 Низкоуглеводная диета (менее 45% калорий из углеводов)

Образец опухоли, взятый у человека-субъекта с диагнозом рака поджелудочной железы, анализируют на содержание гликогена. Субъект принимает низкоуглеводную диету, в которой менее 45% калорий поступает из углеводов, в течение 8 часов, после чего у субъекта берут второй образец опухоли и анализируют на содержание гликогена. Второй образец опухоли имеет более низкое содержание гликогена, чем первый образец опухоли. Затем субъекту вводят суточную дозу 230 мг α -метил-DL тирозина, 0,5 мг рапамицина, 50 мг фенитоина и 10 мг метоксалена в течение 6 недель, в течение которых субъект продолжает принимать только низкоуглеводную диету. По окончании 6 недель опухоль уменьшилась в размере по сравнению с контрольной популяцией, которая получала ту же химиотерапию, но не придерживалась низкоуглеводной диеты.

Пример 5 Низкоуглеводная диета (менее 35% калорий из углеводов)

Образец опухоли, взятый у человека-субъекта с диагнозом рака поджелудочной железы, анализируют на содержание гликогена. Субъект принимает низкоуглеводную диету, в которой менее 35% калорий поступает из углеводов, в течение 8 часов, после чего у субъекта берут второй образец опухоли и анализируют на содержание гликогена. Второй образец опухоли имеет более низкое содержание гликогена, чем первый образец опухоли. Затем субъекту вводят суточную дозу 230 мг α -метил-DL тирозина, 0,5 мг рапамицина, 50 мг фенитоина и 10 мг метоксалена в течение 6 недель, в течение которых субъект продолжает принимать только низкоуглеводную диету. По окончании 6 недель опухоль уменьшилась в размере по сравнению с контрольной популяцией, которая получала ту же химиотерапию, но не придерживалась низкоуглеводной диеты.

Пример 6 Низкоуглеводная диета (менее 25% калорий из углеводов)

Образец опухоли, взятый у человека-субъекта с диагнозом рака поджелудочной железы, анализируют на содержание гликогена. Субъект принимает низкоуглеводную диету, в которой менее 25% калорий поступает из углеводов, в течение 8 часов, после чего у субъекта берут второй образец опухоли и анализируют на содержание гликогена. Второй образец опухоли имеет более низкое содержание гликогена, чем первый образец опухоли. Затем субъекту вводят суточную дозу 230 мг α -метил-DL тирозина, 0,5 мг рапамицина, 50 мг фенитоина и 10 мг метоксалена в течение 6 недель, в течение которых субъект продолжает принимать только низкоуглеводную диету. По окончании 6 недель опухоль уменьшилась в размере по сравнению с контрольной популяцией, которая получала ту же химиотерапию, но не придерживалась низкоуглеводной диеты.

Пример 7 Диета с ограничением калорий (1000 калорий/день)

Образец опухоли, взятый у человека-субъекта с диагнозом рака поджелудочной железы, анализируют на содержание гликогена. Субъект принимает диету с ограничением калорий, при которой субъект потребляет 1000 калорий или менее, в течение 24 часов, после чего у субъекта берут второй образец опухоли и анализируют на содержание гликогена. Второй образец опухоли имеет более низкое содержание гликогена, чем первый образец опухоли. Затем субъекту вводят суточную дозу 230 мг α -метил-DL тирозина, 0,5 мг рапамицина, 50 мг фенитоина и 10 мг метоксалена в течение 6 недель, в течение которых субъект продолжает принимать только диету с ограничением калорий, при которой субъект потребляет 1000 калорий в день. По окончании 6 недель опухоль уменьшилась в размере по сравнению с контрольной популяцией, которая получала ту же химиотерапию, но не придерживалась диеты с ограничением калорий.

Пример 8 Диета с ограничением калорий (800 калорий/день)

Образец опухоли, взятый у человека-субъекта с диагнозом рака поджелудочной железы, анализируют на содержание гликогена. Субъект принимает диету с ограничением калорий, при которой субъект потребляет 800 калорий или менее, в течение 24 часов, после чего у субъекта берут второй образец опухоли и анализируют на содержание гликогена. Второй образец опухоли имеет более низкое содержание гликогена, чем первый образец опухоли. Затем субъекту вводят суточную дозу 230 мг α -метил-DL тирозина, 0,5 мг рапамицина, 50 мг фенитоина и 10 мг метоксалена в течение 6 недель, в течение которых субъект продолжает принимать только диету с ограничением калорий, при которой субъект потребляет 800 калорий в день. По окончании 6 недель опухоль уменьшилась в размере по сравнению с контрольной популяцией, которая получала ту же химиотерапию, но не придерживалась диеты с ограничением калорий.

Пример 9 Диета с ограничением калорий (500 калорий/день)

Образец опухоли, взятый у человека-субъекта с диагнозом рака поджелудочной железы, анализируют на содержание гликогена. Субъект принимает диету с ограничением калорий, при которой субъект потребляет 500 калорий или менее, в течение 24 часов, после чего у субъекта берут второй образец опухоли и анализируют на содержание гликогена. Второй образец опухоли имеет более низкое содержание гликогена, чем первый образец опухоли. Затем субъекту вводят суточную дозу 230 мг α -метил-DL тирозина, 0,5 мг рапамицина, 50 мг фенитоина и 10 мг метоксалена в течение 6 недель, в течение которых субъект продолжает принимать только диету с ограничением калорий, при которой субъект потребляет 500 калорий в день. По окончании 6 недель опухоль уменьшилась в размере по сравнению с контрольной популяцией, которая получала ту же химиотерапию, но не придерживалась диеты с ограничением калорий.

Пример 10 Голодание (8 часов)

Образец опухоли, взятый у человека-субъекта с диагнозом рака поджелудочной железы, анализируют на содержание гликогена. Субъект голодает в течение 8 часов, после чего у субъекта берут второй образец опухоли и анализируют на содержание гликогена. Второй образец опухоли имеет более низкое содержание гликогена, чем первый образец

опухоли. Затем субъекту вводят суточную дозу 230 мг α -метил-DL тирозина, 0,5 мг рапамицина, 50 мг фенитоина и 10 мг метоксалена в течение 6 недель, в течение которых субъект голодает в течение 8 часов перед каждой суточной дозой. По окончании 6 недель опухоль уменьшилась в размере по сравнению с контрольной популяцией, которая получала ту же химиотерапию, но не придерживалась диеты с ограничением калорий.

Пример 11 Голодание (10 часов)

Образец опухоли, взятый у человека-субъекта с диагнозом рака поджелудочной железы, анализируют на содержание гликогена. Субъект голодает в течение 10 часов, после чего у субъекта берут второй образец опухоли и анализируют на содержание гликогена. Второй образец опухоли имеет более низкое содержание гликогена, чем первый образец опухоли. Затем субъекту вводят суточную дозу 230 мг α -метил-DL тирозина, 0,5 мг рапамицина, 50 мг фенитоина и 10 мг метоксалена в течение 6 недель, в течение которых субъект голодает в течение 10 часов перед каждой суточной дозой. По окончании 6 недель опухоль уменьшилась в размере по сравнению с контрольной популяцией, которая получала ту же химиотерапию, но не голодала до лечения.

Пример 12 Голодание (12 часов)

Образец опухоли, взятый у человека-субъекта с диагнозом рака поджелудочной железы, анализируют на содержание гликогена. Субъект голодает в течение 12 часов, после чего у субъекта берут второй образец опухоли и анализируют на содержание гликогена. Второй образец опухоли имеет более низкое содержание гликогена, чем первый образец опухоли. Затем субъекту вводят суточную дозу 230 мг α -метил-DL тирозина, 0,5 мг рапамицина, 50 мг фенитоина и 10 мг метоксалена в течение 6 недель, в течение которых субъект голодает в течение 12 часов перед каждой суточной дозой. По окончании 6 недель опухоль уменьшилась в размере по сравнению с контрольной популяцией, которая получала ту же химиотерапию, но не голодала до лечения.

В вариантах осуществления раскрытие направлено на следующие аспекты:

Аспект 1. Способ лечения рака у субъекта, включающий уменьшение запасов гликогена у субъекта; и введение субъекту эффективного количества производного тирозина.

Аспект 2. Способ по п. 1, где указанное уменьшение достигается за счет соблюдения субъектом кетогенной диеты.

Аспект 3. Способ по п. 1, где указанное уменьшение достигается за счет соблюдения субъектом низкоуглеводной диеты.

Аспект 4. Способ по п. 1, где указанное уменьшение достигается за счет соблюдения субъектом диеты с ограничением калорий.

Аспект 5. Способ по п. 1, где указанное уменьшение достигается за счет соблюдения субъектом периода голодания в течение по меньшей мере 8 часов.

Аспект 6. Способ по любому из предшествующих пунктов, где указанное уменьшение происходит в течение периода по меньшей мере 8 часов до введения производного тирозина.

Аспект 7. Способ по любому из предшествующих пунктов, где указанное уменьшение происходит в течение по меньшей мере трех недель.

Аспект 8. Способ по любому из предшествующих пунктов, где производное тирозина представляет собой метил(2R)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропаноат, гидрохлорид этилового эфира D-тирозина, гидрохлорид метил(2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата, гидрохлорид H-D-тирозина(tBu)-аллилового эфира, метил(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)пропаноата, 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, гидрохлорид метилового эфира H-DL-тирозина, гидрохлорид метилового эфира H-3,5-дииодо-тирозина, гидрохлорид метилового эфира H-D-тирозина, гидрохлорид метилового эфира D-тирозина, гидрохлорид метилового эфира D-тирозина, гидрохлорида метил D-тирозината, гидрохлорид метилового эфира H-D-тирозина, гидрохлорид метилового эфира D-тирозина, гидрохлорид метилового эфира H-D-тирозина, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовую кислоту, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил) метилового эфира гидрохлорид, 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, Вос-тирозин(3,5-I₂)-OSu, Fmoc-тирозин(3-NO₂)-OH, α-метил-L-тирозин, α-метил-D-тирозин или α-метил-DL-тирозин.

Аспект 9. Способ по п. 8, где производное тирозина представляет собой α-метил-DL-тирозин.

Аспект 10. Способ по любому из предшествующих пунктов, где производное тирозина вводят перорально.

Аспект 11. Способ по любому из предшествующих пунктов, где 100-1200 мг производного тирозина вводят ежедневно.

Аспект 12. Способ по п. 11, где 300-900 мг производного тирозина вводят ежедневно.

Аспект 13. Способ по любому из предшествующих пунктов, где производное тирозина вводят в практически равных, разделенных дозах.

Аспект 14. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение эффективного количества промотора CPY 3A4.

Аспект 15. Способ по п. 14, где промотор CPY 3A4 представляет собой 5, 5-дифенилгидантоин, вальпроевую кислоту или карбамазепин.

Аспект 16. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение меланина, метоксалена, меланотана II или их комбинации.

Аспект 17. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение соединения, которое ингибирует сигнальный путь PI3K/mTor.

Аспект 18. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение ингибитора лейцинаминопептидазы.

Аспект 19. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение N-[(2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-лейцина или рапамицина.

Аспект 20. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий назначение субъекту лучевой терапии.

Аспект 21. Способ по любому из предшествующих пунктов, где рак представляет собой метастатический рак, немелкоклеточный рак легкого, такой как немелкоклеточный рак легкого IV стадии, рак яичников, рак молочной железы, рак шейки матки, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак мозга, такой как глиобластома, рак печени, рак яичек, лейкоз, лимфому, рак аппендикса, рак желчных протоков, холангиокарциному, рак толстой кишки, колоректальный рак, герминогенную опухоль, глиому, лимфому Ходжкина, рак легких, нейробластому, рак предстательной железы, рак почки, саркому, рак щитовидной железы, рак языка, плоскоклеточный рак миндалин или рак уротелия.

Аспект 22. Способ лечения рака у субъекта, включающий:
определение придерживался ли субъект диеты, которая влияет на уменьшение запасов гликогена; и

введение субъекту противораковой терапии, которая включает эффективное количество производного тирозина.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у субъекта, включающий уменьшение запасов гликогена у субъекта; и введение субъекту эффективного количества производного тирозина.
2. Способ по п. 1, где указанное уменьшение достигается за счет соблюдения субъектом кетогенной диеты.
3. Способ по п. 1, где указанное уменьшение достигается за счет соблюдения субъектом низкоуглеводной диеты.
4. Способ по п. 1, где указанное уменьшение достигается за счет соблюдения субъектом диеты с ограничением калорий.
5. Способ по п. 1, где указанное уменьшение достигается за счет соблюдения субъектом периода голодания в течение по меньшей мере 8 часов.
6. Способ по п. 1, где указанное уменьшение происходит в течение периода по меньшей мере 8 часов до введения производного тирозина.
7. Способ по п. 1, где указанное уменьшение происходит в течение по меньшей мере трех недель.
8. Способ по любому из предшествующих пунктов, где производное тирозина представляет собой метил(2R)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропаноат, гидрохлорид этилового эфира D-тирозина, гидрохлорид метил(2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата, гидрохлорид H-D-тирозина(tBu)-аллилового эфира, метил(2R)-2-амино-3-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)пропаноата, 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, гидрохлорид метилового эфира H-DL-тирозина, гидрохлорид метилового эфира H-3,5-дииодо-тирозина, гидрохлорид метилового эфира H-D-тирозина, гидрохлорид метилового эфира D-тирозина, гидрохлорид метилового эфира D-тирозина, гидрохлорид метил D-тирозината, гидрохлорид метилового эфира H-D-тирозина, гидрохлорид метилового эфира D-тирозина, гидрохлорид метилового эфира H-D-тирозина, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовую кислоту, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил) метилового эфира гидрохлорид, 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, Вос-тирозин(3,5-I₂)-OSu, Fmoc-тирозин(3-NO₂)-OH, α-метил-L-тирозин, α-метил-D-тирозин, α-метил-DL-тирозин и C₁-C₁₂ алкилэфирные соли α-метил-DL-тирозина, такие как гидрохлорид метилового эфира α-метил-DL-тирозина.

9. Способ по п. 8, где производное тирозина представляет собой α -метил-DL-тирозин.
10. Способ по п. 1, где производное тирозина вводят перорально.
11. Способ по п. 1, где 100-1200 мг производного тирозина вводят ежедневно.
12. Способ по п. 11, где 300-900 мг производного тирозина вводят ежедневно.
13. Способ по п. 1, где производное тирозина вводят в практически равных, разделенных дозах.
14. Способ по п. 1, дополнительно включающий введение эффективного количества промотора CPY 3A4.
15. Способ по п. 14, где промотор CPY 3A4 представляет собой 5,5-дифенилгидантоин, вальпроовую кислоту или карбамазепин.
16. Способ по п. 1, дополнительно включающий введение меланина, метоксалена, меланотана II или их комбинации.
17. Способ по п. 1, дополнительно включающий введение соединения, которое ингибирует сигнальный путь PI3K/mTor.
18. Способ по п. 1, дополнительно включающий введение ингибитора лейцинаминопептидазы.
19. Способ по п. 1, дополнительно включающий введение N-[(2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-лейцина или рапамицина.
20. Способ по п. 1, дополнительно включающий назначение субъекту лучевой терапии.
21. Способ по п. 1, где рак представляет собой метастатический рак, немелкоклеточный рак легкого, такой как немелкоклеточный рак легкого IV стадии, рак яичников, рак молочной железы, рак шейки матки, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак мозга, такой как глиобластома, рак печени, рак яичек, лейкоз, лимфому, рак аппендикса, рак желчных протоков, холангиокарциному, рак толстой кишки, колоректальный рак, герминогенную опухоль, глиому, лимфому Ходжкина, рак легких, нейробластома, рак предстательной железы, рак почки, саркому, рак щитовидной железы, рак языка, плоскоклеточный рак миндалин, или рак уротелия.
22. Способ лечения рака у субъекта, включающий:
определение придерживался ли субъект диеты, которая влияет на уменьшение запасов гликогена; и
введение субъекту противораковой терапии, которая включает эффективное количество производного тирозина.