

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 292**

51 Int. Cl.:
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)
A61P 33/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06744739 .1**
96 Fecha de presentación: **15.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1879656**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.01.2008**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende un agente antitumoral y un agente activo elegido especialmente entre carveol, timol y carvacrol**

30 Prioridad:
13.05.2005 WO PCT/IB2005/001314

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2012

73 Titular/es:
**ADVANCED SCIENTIFIC DEVELOPEMENTS
10 RUE LOUKSOUS, QUARTIER LONGCHAMPS
20200 CASABLANCA, MA**

72 Inventor/es:
REMMAL, Adnane

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 386 292 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende un agente antitumoral y un agente activo elegido especialmente entre carveol, timol y carvacrol

5 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende dos sustancias terapéuticamente activas de las que una ejerce una acción de potenciación sobre la otra, así como a la utilización de esta composición.

10 Se sabe que la eficacia de los agentes terapéuticos depende de las dosis utilizadas, lo que requiere, en el caso de resistencias parciales a aumentar las dosis de agentes terapéuticos para lograr la eficacia buscada. Este aumento de la dosis da lugar a problemas de aparición de efectos secundarios indeseables y a toxicidad aguda o crónica, pudiendo complicar considerablemente el estado de los pacientes tratados.

15 Esta resistencia parcial puede convertirse en una resistencia total. En este caso, el aumento de las dosis no tiene ningún efecto terapéutico beneficioso, sólo se observan efectos de toxicidad. El tratamiento consiste entonces en cambiar el agente terapéutico.

Esta sucesión de episodios puede repetirse y conducir a la situación más grave: la resistencia total a múltiples agentes terapéuticos (multiresistencia).

20 Así, en particular, los enfermos inmunodeprimidos, particulares, son cada vez más difíciles de tratar, e incluso se reduce su esperanza de vida. Además, su calidad de vida en gran medida se ve afectada por la administración a altas dosis de agentes terapéuticos.

25 La invención tiene por objeto aliviar estos problemas, proponiendo para ello asociar al menos dos sustancias terapéuticamente activas, de las cuales una potencia la actividad de la otra, que permite no sólo reducir las dosis de cada sustancia terapéuticamente activa sino igualmente tratar los pacientes aquejados de enfermedades resistentes.

Para ello, la invención propone una composición farmacéutica caracterizada por que comprende:

30 - al menos una primera sustancia terapéuticamente activa elegida entre carveol, timol, carvacrol y mezclas de los mismos, y

- al menos una segunda sustancia terapéuticamente activa que es un agente antitumoral, es decir la doxorubicina.

35 La primera sustancia terapéutica puede obtenerse por síntesis química o a partir de una fuente vegetal.

Una composición antitumoral especialmente preferida es una composición en la que dicha primera sustancia terapéuticamente activa es el carvacrol y el agente antitumoral es la doxorubicina.

Otra composición antitumoral especialmente preferida es una composición en la que dicha primera sustancia terapéuticamente activa es el timol y el agente antitumoral es la doxorubicina.

40 Incluso otra composición antitumoral especialmente preferida es una composición en la que dicha primera sustancia terapéuticamente activa es el carveol y el agente antitumoral es la doxorubicina.

45 La invención propone así mismo un kit caracterizado por que contiene al menos un primer recipiente que contiene una primera sustancia terapéuticamente activa seleccionada entre carveol, timol, carvacrol y las mezclas de éstos, y al menos un segundo recipiente que contiene una segunda sustancia terapéuticamente activa que es un agente antitumoral, es decir la doxorubicina.

La invención propone por último un tratamiento de una afección debida a un tumor caracterizado por que se administra, a un paciente aquejado de una afección debida un tumor, simultánea o sucesivamente al menos una primera sustancia terapéuticamente activa seleccionada entre carveol, timol, carvacrol y mezclas de éstos, y al menos una segunda sustancia terapéuticamente activa que es un agente antitumoral, es decir la doxorubicina.

50 Preferentemente, se administra, simultánea o sucesivamente, a un paciente aquejado de una afección debida a un tumor entre 10 y 200 mg/kg de peso del paciente/día de dicha primera sustancia terapéuticamente activa y entre 2 y 100 mg/kg de peso del paciente/día de dicha segunda sustancia terapéuticamente activa que es un agente antitumoral, es decir la doxorubicina.

55 Dicha primera sustancia terapéuticamente activa se selecciona entre carvacrol y carveol y dicha segunda sustancia terapéuticamente activa es la doxorubicina.

La invención se entenderá mejor y otros objetivos y ventajas de la misma aparecerá más claramente en la lectura de la descripción explicativa siguiente.

La composición farmacéutica de la invención comprende como primera sustancia terapéuticamente activa, timol, carvacrol, carveol, sus mezclas opcionales.

5 La primera sustancia terapéuticamente activa debe ser pura.

Estos compuestos poseen propiedades antitumorales muy conocidas en si mismos.

Timol, carvacrol y carveol se encuentran en proporciones variadas en diferentes extractos de plantas aromáticas, es decir, que pueden ser purificados a partir de dichas plantas. Sin embargo, pueden ser obtenidos fácilmente por síntesis química.

10 De hecho, los inventores han descubierto ahora que estos compuestos tienen un efecto de potenciación sobre numerosas sustancias terapéuticamente activas, incluyendo agentes antitumorales conocidos y ya utilizados como medicamentos específicos de esta especialidad.

15 La segunda sustancia terapéuticamente activa comprendida en la composición farmacéutica de la invención, es por lo tanto, un agente antitumoral que es ya conocido como tal y ya utilizado como medicamento específico de esta especialidad, y cuya actividad se potencia.

Entre los agentes alquilantes utilizados en la composición farmacéutica de la invención, se pueden citar mecloroetamina, ciclofosfamida, ifosfamida, mefalán y clorambucilo.

20 Asimismo se pueden citar las aziridinas tales como tiotepa, mitomicina C y aziridinilbenzoquinona (AZQ), los sulfonatos alquilados tales como busulfán y las nitrosoureas tales como carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU) y fotemustina.

Las sales de platino útiles en la invención son cisplatino y carboplatino.

La antraciclina útil en la composición farmacéutica de la invención es la doxorubicina (o adriamicina).

25 La segunda sustancia terapéuticamente activa comprendida en la composición farmacéutica de la invención, es por lo tanto, un agente antitumoral que es ya conocido como tal y cuya actividad está potenciada por la primera sustancia terapéuticamente activa.

La composición farmacéutica según la invención puede formularse para que se adapte a una administración simultánea o sucesiva de al menos dichas primera y segunda sustancias terapéuticamente activas.

30 La forma galénica de la composición farmacéutica de la invención deberá adaptarse a su utilización. Por ejemplo, podrá utilizarse en forma de solución, suspensión, sello o de otro tipo. Las composiciones para administración parenteral son generalmente soluciones o suspensiones estériles farmacéuticamente aceptables que opcionalmente pueden prepararse improvisadamente en el momento del empleo.

35 Para la preparación de soluciones o suspensiones no acuosas, se puede utilizar aceites vegetales naturales como el aceite de oliva, el aceite de sésamo o el aceite de parafina o los ésteres orgánicos inyectables tales como el oleato de etilo. Las soluciones acuosas estériles pueden estar constituidas por una solución de sustancias terapéuticamente activas en el agua. Las soluciones acuosas son adecuadas para la administración intravenosa en la medida en que el pH se ajuste adecuadamente y/o se hagan isotónicas, por ejemplo, añadiendo una cantidad suficiente de cloruro sódico o glucosa.

40 En efecto, considerando la estructura química del agente antitumoral, y por otra parte, considerando la estructura química del carveol, carvacrol o timol, se piensa, sin querer estar ligado por esta teoría, que el carveol, el carvacrol o el timol, y sus mezclas, interactúan con los agentes antitumorales para formar complejos que tienen una estructura que se difunde más fácilmente en los líquidos fisiológicos del organismo y que se difunde más fácilmente en el citoplasma de las células diana infectadas.

45 Sin embargo, se ha demostrado que cuando los diferentes componentes de la composición farmacéutica de la invención se mezclan en presencia de detergentes tales como Tween o Triton o disolventes tales como etanol o DMSO (sulfóxido de dimetilo), las moléculas activas de la primera y segunda sustancia terapéuticamente activas se asocian con las moléculas de los detergentes y disolventes y no forman complejos de potenciación.

Ahora se ha descubierto que el complejo de potenciación se forma cuando se utiliza una suspensión acuosa de agar-agar, como medio de dispersión por viscosidad.

Así, la composición farmacéutica de la presente invención se preparará preferentemente sin detergente y sin disolvente. Por ejemplo, se pondrá en suspensión acuosa hecha viscosa mediante la adición de agar-agar a una concentración no gelificante, por ejemplo de 1 a 5 gramos de agar-agar por litro de la suspensión.

5 La composición farmacéutica de la invención permite tratar afecciones localizadas o generalizadas resistentes a los tratamientos con dosis más bajas de cada una de dichas sustancias terapéuticamente activas que las dosis necesarias para el tratamiento de las mismas afecciones, con una u otra de estas mismas dichas primera y segunda sustancias terapéuticamente activas solas. De hecho, la composición de la invención permite utilizar dosis de dicha primera sustancia terapéuticamente activa, cuando se combina con dicha segunda sustancia terapéuticamente activa, alrededor de dos a cinco veces inferiores a las necesarias cuando dicha primera sustancia terapéuticamente activa se utiliza sola y dosis de dicha segunda sustancia terapéuticamente activa, cuando se combina con dicha primera sustancia terapéuticamente activa, que son de 2 a 5 veces inferiores a las necesarias cuando dicha segunda sustancia terapéuticamente activa se utiliza sola.

Esto da como resultado ofrecer un tratamiento que presenta las ventajas siguientes:

- eficacia contra las afecciones sensibles en dosis muy bajas,
- 15 - eficacia contra las afecciones resistentes a un agente terapéutico,
- eficacia contra las afecciones resistentes a varios agentes terapéuticos,
- lucha contra los fenómenos de recidiva,
- lucha contra los los fenómenos de selección resistente.

20 En todos estos casos, hay una reducción notable de los riesgos de toxicidad y/o de aparición de efectos secundarios indeseables, bien conocidos por los expertos en la materia, gracias a la potenciación que permite la administración de dosis muy bajas.

Además, de ello resulta una disminución de los costes de producción del tratamiento debido a la pequeña cantidad de principios activos utilizados.

25 Las composiciones farmacéuticas según la invención puede presentarse en forma de liposomas o asociados con soportes tales como las ciclodextrinas o los polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de la invención representan un medio sencillo y eficaz para combatir los problemas relacionados con las afecciones tumorales en general que son esencialmente la resistencia a los agentes terapéuticos y la toxicidad de estos últimos como resultado de la utilización de altas dosis.

30 En efecto, carveol, timol, carvacrol y sus mezclas son moléculas sencillas que nunca se ha descritos que tienen toxicidad alguna y su adición que tiene un efecto potenciador sobre la segunda sustancia terapéuticamente activa permite utilizar dosis mucho más bajas de esta segunda sustancia terapéuticamente activa.

35 En una primera variante, el procedimiento para el tratamiento de pacientes aquejados de una afección tumoral consistirá por lo tanto en administrar a estos pacientes la dosis, determinada por el médico, de la composición farmacéutica de la invención que contiene las dosis apropiadas de al menos dicha primera sustancia terapéuticamente activa, combinadas con las dosis adecuadas de al menos dicha segunda sustancia terapéuticamente activa, es decir, el agente antitumoral apropiado.

40 En una segunda variante, el procedimiento para el tratamiento de pacientes aquejados de una afección tumoral consistirá en administrar a estos pacientes sucesivamente la dosis determinada por el médico de al menos dicha primera sustancia terapéuticamente activa, seguida de la dosis apropiada de al menos una segunda sustancia terapéuticamente activa, es decir, el agente antitumoral apropiado o viceversa.

A este respecto, la invención propone un kit que contiene, al menos un primer recipiente que contiene una de dichas primeras sustancias terapéuticamente activas, y al menos un segundo recipiente que contiene uno de dichas segundas sustancias terapéuticamente activas.

45 Este kit permitirá preparar al personal de atención médica bajo demanda ya sea una mezcla, de dosis apropiadas, de la(s) primera(s) sustancia(s) terapéutica(s) deseada(s) y del agente(s) antitumoral(es) deseado(s), para una administración simultánea o sucesiva y por separado la dosis apropiada de al menos dicha primera sustancia terapéuticamente activa, seguida de la dosis apropiada de al menos dicha segunda sustancia terapéuticamente activa, es decir, el agente antitumoral apropiado, o viceversa. Sin embargo, se preferirá una mezcla para la utilización simultánea, a fin de permitir que se forme el complejo de potenciación y actuar inmediatamente después de la administración al paciente.

50

Para una mejor comprensión de la invención, se describirá a continuación a modo de ejemplo una forma de realización.

Ejemplo 1

Tratamiento de células tumorales con doxorubicina

5 Se han llevado a cabo ensayos *in vitro* con estirpes celulares HEP (carcinoma de laringe humano), BSR (carcinoma renal de hámster) y P815 (mastocitoma murino) cultivadas en medio de cultivo DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco) enriquecido con 5% de suero fetal bovino (Gibco BRL, Francia), 1% de penicilina-estreptomocina-neomicina, 0,2% de bicarbonato de sodio. Estos porcentajes se expresan en masa con relación al volumen total del medio.

10 Para determinar la concentración capaz de provocar una citotoxicidad del 50% de las células tumorales tratadas, es decir CI_{50} , por una parte de doxorubicina (nombre comercial de la adriamicina) sola, de carvacrol solo, de timol solo y de carveol solo, y por otra parte, de composiciones según la invención que contienen diferentes concentraciones de doxorubicina mezclada con 0,012% (12 mg/100 ml de solución de excipiente) ya sea de carvacrol o timol, y 0,016% (16 mg/100 ml de solución de excipiente) de carveol.

15 En estas composiciones, el excipiente es una solución de agar-agar.

La actividad citotóxica se ha medido por el método MTT según Mosmann T, 1983 (Rapid colorimetric assays for celular growth and survival: application to proliferation and citotoxicity assays. *J. Immunol. Methods* 1983).

Se han determinado las CI_{50} . Los resultados obtenidos se agrupan en la tabla 1 siguiente en la que las CI_{50} se dan en $\mu\text{g/ml}$ de cada una de dichas composiciones para cada estirpe celular.

20 Tabla 1

Estirpe celular	HEP	BSR	P815
Carvacrol	$CI_{50} = 0,03$	$CI_{50} = 0,03$	$CI_{50} = 0,03$
Timol	$CI_{50} = 0,03$	$CI_{50} = 0,03$	$CI_{50} = 0,03$
Carveol	$CI_{50} = 0,04$	$CI_{50} = 0,04$	$CI_{50} = 0,04$
Doxorubicina	$CI_{50} = 20$	$CI_{50} = 25$	$CI_{50} = 15$
Doxorubicina + 0,012% Carvacrol	$CI_{50} = 6$	$CI_{50} = 5$	$CI_{50} = 5$
Doxorubicina + 0,012% Timol	$CI_{50} = 6$	$CI_{50} = 6$	$CI_{50} = 5$
Doxorubicina + 0,016% Carveol	$CI_{50} = 8$	$CI_{50} = 8$	$CI_{50} = 6$

25 La tabla 1 muestra que la CI_{50} de carvacrol solo y timol solo es de 0,03% (30 mg/100 ml), que la CI_{50} de carveol solo es 0,04% (40 mg/100 ml solución excipiente). Así, en las composiciones de la invención ensayadas, carvacrol, timol y carveol están a una concentración que no ejerce ninguna citotoxicidad contra las estirpes celulares utilizadas en el ensayo.

La tabla 1 muestra que la CI_{50} de doxorubicina, cuando se utiliza sola, varía entre 15 y 25 $\mu\text{g/ml}$ en función de la estirpe celular ensayada.

Los resultados de la tabla 1 demuestran claramente que la composición según la invención permite dividir por tres la concentración capaz de provocar una citotoxicidad del 50% de las células tumorales ensayadas de doxorubicina.

30 Así, las composiciones según la invención presentan una actividad antitumoral notable en comparación con doxorubicina sola, timol solo, carvacrol solo o carveol solo.

Además, una CI_{50} de 8 $\mu\text{g/ml}$ de doxorubicina no presenta citotoxicidad frente a las estirpes celulares utilizadas en el ensayo.

Fuera del contexto de la invención reivindicada se han obtenido resultados similares con otras familias de agentes antitumorales conocidos utilizando como agentes potenciadores eugenol, borneol y sus isómeros y derivados.

5 De nuevo, sin querer estar ligados por la teoría, los inventores piensan que la estructura química de los agentes antitumorales y la estructura química de los agentes potenciadores, los agentes potenciadores que son carvacrol, timol, y carveol interactúan con los agentes antitumorales para formar complejos que tienen una estructura que se difunden fácilmente en los líquidos fisiológicos del organismo y que se difunden más fácilmente en el citoplasma de las células tumorales diana.

10

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica caracterizada por que comprende:
- al menos una primera sustancia terapéuticamente activa seleccionada entre carveol, timol, carvacrol, y
- 5 - al menos una segunda sustancia terapéuticamente activa que es un agente antitumoral, siendo dicho agente antitumoral la doxorubicina.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que dicha primera sustancia terapéuticamente activa es el timol.
3. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que dicha primera sustancia terapéuticamente activa es el carveol.
- 10 4. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que dicha primera sustancia terapéuticamente activa es el carvacrol.
5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que dichas primera y segunda sustancias terapéuticamente activas se ponen en suspensión en una disolución acuosa de agar-agar.
- 15 6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que no contiene detergente o disolvente.
7. Kit caracterizado por que contiene:
- al menos un primer recipiente que contiene una primera sustancia terapéuticamente activa seleccionada entre carveol, timol, carvacrol, y
- 20 - al menos un segundo recipiente que contiene una segunda sustancia terapéuticamente activa que es un agente antitumoral, siendo dicho agente antitumoral la doxorubicina.
8. Kit según la reivindicación 7, caracterizado por que dicha primera sustancia terapéuticamente activa es el timol.
9. Kit según la reivindicación 7, caracterizado por que dicha primera sustancia terapéuticamente activa es el carveol.
10. Kit según la reivindicación 7, caracterizado por que dicha primera sustancia terapéuticamente activa es el carvacrol.
- 25 11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o kit según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 para la utilización en el tratamiento de una afección debida a un tumor en un paciente.
12. Composición o kit para la utilización según la reivindicación 11, caracterizado por que las dosis que han de administrarse son:
- 30 - entre 10 y 200 mg/kg de peso del paciente/día para la primera sustancia terapéuticamente activa y
- entre 2 y 100 mg/kg de peso del paciente/día de dicha segunda sustancia terapéuticamente activa de dicha composición.