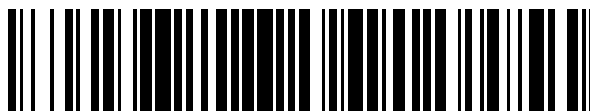


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 561**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/82** (2006.01)

**A61K 31/353** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04790231 .7**

96 Fecha de presentación: **08.10.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1684780**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.08.2006**

54 Título: **Uso de un polifenol para el tratamiento de una lesión cancerosa o pre-cancerosa de la piel**

30 Prioridad:  
**09.10.2003 US 510101 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**27.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**27.11.2012**

73 Titular/es:  
**MEDIGENE AG (100.0%)**  
**LOCHHAMER STRASSE 11**  
**82152 MARTINSRIED, DE**

72 Inventor/es:  
**STOCKFLETH, EGGERT**

74 Agente/Representante:  
**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

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).

ES 2 391 561 T3

## DESCRIPCIÓN

Uso de un polifenol para el tratamiento de una lesión cancerosa o pre-cancerosa de la piel

La presente invención se refiere a una cantidad farmacéuticamente eficaz de una mezcla de polifenoles para el tratamiento de una lesión pre-cancerosa de la piel, en donde dicha lesión se selecciona entre queratosis actínica, queratosis solar, enfermedad de Bower, queilitis actínica y/o leucoplasia de un paciente, y en donde dicha mezcla de polifenoles es una mezcla de catecoles que contiene 2-20% (p/p) de epicatecol, 2-20% (p/p) de galato de epicatecol, 1-25% (p/p) de epigallocatecol, 40-75% (p/p) de galato de epigallocatecol, 0,05-5% (p/p) de galocatecol y/o 0,5-20% (p/p) de galato de galocatecol.

El cáncer de piel es una enfermedad en la cual se forman células malignas (cancerosas) en los tejidos de la piel. La piel es el órgano más grande del cuerpo. Protege contra el calor, la luz solar, heridas e infecciones, ayuda a controlar la temperatura del cuerpo y almacena agua, grasa y vitamina D. La piel tiene varias capas, pero las dos capas principales son la epidermis (capa superior o exterior) y la dermis (capa inferior o interna). El cáncer de piel generalmente empieza a crecer en la epidermis, que está compuesta por tres tipos de células. Las células escamosas son las células delgadas, planas que forman la capa superior de la epidermis. Las células basales son células redondas por debajo de las células escamosas y los melanocitos se encuentran en la parte inferior de la epidermis. Estas células producen melanina, el pigmento que es responsable del color natural de la piel. Cuando la piel se expone al sol, los melanocitos son inducidos a producir más pigmento haciendo que la piel se broncee u oscurezca.

El cáncer de piel puede ocurrir en cualquier lugar, pero es más común en la piel que ha sido expuesta a la luz solar, como la cara, las orejas, el cuello, el cuero cabelludo calvo, las manos, los hombros, los brazos y/o la espalda. Hay varios tipos de cáncer que comienzan en la piel. Los tipos más comunes son el carcinoma de células basales y el carcinoma de células escamosas, que son cánceres de piel no melanómicos. La queratosis actínica es una afección de la piel que a veces se convierte en carcinoma de células escamosas.

El carcinoma de células basales o basalioma es la forma más común de cáncer que afecta a la piel de 800.000 estadounidenses cada año. De hecho, es el más común de todos los cánceres. Uno de cada tres cánceres nuevos es un cáncer de la piel y la gran mayoría son carcinomas de células basales a menudo mencionados por la abreviatura, BCC. Estos cánceres surgen en las células basales que se encuentran en la parte inferior de la epidermis (capa de piel exterior). Hasta hace poco, las personas que fueron afectadas con mayor frecuencia, eran personas mayores, particularmente hombres que habían trabajado al aire libre. Aunque el número de casos nuevos se ha incrementado drásticamente cada año en las últimas décadas, la edad media de comienzo de la enfermedad ha disminuido constantemente. Más mujeres están teniendo BCC que en el pasado. Sin embargo, los hombres todavía les superan en número grandemente. La exposición crónica a la luz del sol es la causa de casi todos los carcinomas de células basales que se producen con más frecuencia en las partes expuestas del cuerpo. Raramente, sin embargo, los tumores se desarrollan en las zonas no expuestas. En algunos casos, el contacto con arsénico, la exposición a la radiación y las complicaciones de las quemaduras, cicatrices, vacunas o incluso tatuajes son factores contribuyentes.

El carcinoma de células escamosas (SCC), el segundo cáncer de piel más común después del carcinoma de células basales, afecta a más de 200.000 estadounidenses cada año. Surge de la epidermis y se asemeja a las células escamosas que comprenden la mayoría de las capas superiores de la piel. Los cánceres de células escamosas pueden ocurrir en todas las zonas del cuerpo, incluyendo las membranas mucosas, pero son más comunes en zonas expuestas al sol. Aunque los carcinomas de células escamosas suele limitarse exclusivamente a la epidermis durante algún tiempo, eventualmente penetran en los tejidos subyacentes si no se trata. En un pequeño porcentaje de los casos se extienden (metástasis) a los tejidos y órganos distantes lo cual puede ser fatal para la persona afectada. Los carcinomas de células escamosas en metástasis con frecuencia se originan en los sitios de las afecciones crónicas inflamatorias de la piel o en las membranas mucosas o los labios. La exposición crónica a la luz solar causa la mayoría de los casos de carcinoma de células escamosas porque los tumores aparecen con más frecuencia en las partes expuestas al sol del cuerpo. El borde de la oreja y el labio inferior son especialmente vulnerables al desarrollo de estos tipos de cáncer. Los carcinomas de células escamosas también puede ocurrir cuando la piel ha sufrido ciertos tipos de lesiones como quemaduras, cicatrices, úlceras de larga duración, sitios previamente expuestos a los rayos X y/o ciertos productos químicos como el arsénico y productos derivados del petróleo. Además, la inflamación crónica de la piel o estados médicos que suprimen el sistema inmune durante un período prolongado de tiempo puede estimular el desarrollo de carcinoma de células escamosas. Ocasionalmente, el carcinoma de células escamosas surge espontáneamente en lo que parece ser piel normal, sana o no dañada. Algunos investigadores creen que la tendencia a desarrollar este tipo de cáncer puede ser hereditaria.

Ciertas condiciones precursoras, algunas de las cuales resultan del daño solar extenso, algunas veces están asociadas con el desarrollo posterior de carcinoma de células escamosas. Estas incluyen queratosis actínica, queilitis actínica, leucoplasia y enfermedad de Bowen.

La queratosis actínica (AK), también conocida como queratosis solar, surge en la superficie de la piel. La AK aparece como crecimientos ásperos, escamosos, con costra y/o ligeramente prominentes que varían en color desde

marrón a rojo y pueden ser de hasta una pulgada de diámetro. Aparece con mayor frecuencia en las personas mayores. La base puede ser clara u oscura, bronceada, rosa, rojiza o una combinación de estas o tiene el mismo color que la propia piel. La escama o costra es dura, seca y áspera y es muy reconocida al tacto más que a la vista. De vez en cuando, pica o produce un pinchazo o sensación de blandura. También se puede inflamar y estar rodeada de enrojecimiento. En raras ocasiones, la queratosis actínica puede incluso sangrar. La anomalía de la piel o la lesión se desarrolla lentamente y generalmente alcanza un tamaño de un octavo a un cuarto de pulgada. Al principio, puede desaparecer para reaparecer más tarde. AKs a menudo se pueden ver a la vez y son más probable que aparezcan en las partes del cuerpo más a menudo expuestas a la luz del sol. Los crecimientos pueden ser planos y rosados o prominentes y ásperos. La AK puede ser el primer paso en el desarrollo de cáncer de piel. Por tanto, es un precursor de un cáncer o pre-cáncer. Si se trata pronto, casi todas las AK se puede eliminar sin convertirse en cáncer de piel. Pero si no se trata, alrededor de dos a cinco por ciento de estas lesiones pueden progresar a carcinoma de células escamosas. De hecho, algunos científicos creen ahora que la AK es la forma más temprana del Carcinoma de Células Escamosas (SCC). Estos cánceres no suelen ser peligrosos para la vida, siempre que se detecten y se traten en las primeras fases. Sin embargo, si esto no se hace, pueden aumentar de tamaño e invadir los tejidos circundantes y, en raras ocasiones, producir metástasis o propagarse a los órganos internos.

La queilitis actínica es otra forma de queratosis actínica que ocurre en los labios y hace que los mismos se sequen, agrieten, escamen, palidezcan o blanqueen. Afecta principalmente al labio inferior, que normalmente recibe más exposición al sol que el labio superior, y puede evolucionar hacia un tipo de SCC que puede propagarse rápidamente a otras partes del cuerpo.

La exposición crónica al sol es la causa de casi todas las AKs. El daño solar a la piel se acumula con el tiempo, por lo que incluso una breve exposición se suma al total de por vida. La probabilidad de desarrollar AK es más alta en las regiones cercanas al ecuador. Sin embargo, independientemente del clima, todo el mundo está expuesto al sol. Alrededor del 80 por ciento de los rayos UV solares pueden atravesar las nubes. Estos rayos también pueden rebotar en la arena, la nieve y otras superficies reflectantes aportando así una exposición extral. Las AKs también pueden aparecer en la piel que ha sido frecuentemente expuestas a fuentes artificiales de luz ultravioleta, como los dispositivos de bronceado. Más raramente, las AKs pueden ser causadas por una amplia exposición a los rayos X o productos químicos industriales específicos. Las personas cuyo sistema inmunitario está debilitado como resultado de la quimioterapia contra el cáncer, el SIDA o el trasplante de órganos, también pueden estar en mayor riesgo. La AK es el tipo más común de lesión precancerosa de la piel. Las personas mayores son más propensas que las más jóvenes a desarrollar estas lesiones debido a que la exposición solar acumulada aumenta con los años. Algunos expertos creen que la mayoría de las personas que viven hasta los 80 años AK.

La leucoplasia, otra condición precursora, consiste en manchas blancas en la lengua o en el interior de la boca que tienen el potencial de convertirse en carcinoma de células escamosas.

La enfermedad de Bowen es generalmente considerada como un cáncer de células escamosas superficial que todavía no se ha extendido. Aparece como una mancha escamosa marrón-rojiza persistente que puede parecerse a la psoriasis o al eccema. Si no se trata, puede invadir estructuras más profundas.

Las terapias convencionales utilizadas en las lesiones precancerosas o cancerosas de la piel pueden no ser aplicables en todos los pacientes, por ejemplo, en pacientes con graves enfermedades concomitantes, o tienen efectos secundarios graves y pueden resultar en la rotura de la piel, decoloración, irritación, daños en la piel normal circundante, hinchazón y/o cicatrices.

Por consiguiente, el problema subyacente a la presente invención reside en proporcionar una terapia alternativa para lesiones precancerosas o cancerosas de la piel para por lo menos la mayor parte del grupo de pacientes.

De manera sorprendente, se ha comprobado que el tratamiento de la piel con al menos un polifenol, en particular con al menos una catequina ejerce un efecto positivo sobre lesiones precancerosas o cancerosas de la piel.

Un objeto de la presente invención consiste, por tanto, en una cantidad farmacéuticamente eficaz de una mezcla de polifenoles para el tratamiento de una lesión pre-cancerosa de la piel, en donde dicha lesión se selecciona entre queratosis actínica, queratosis solar, enfermedad de Bower, queilitis actínica y/o leucoplasia de un paciente, y en donde dicha mezcla de polifenoles es una mezcla de catecoles que contiene 2-20% (p/p) de epicatecol, 2-20% (p/p) de galato de epicatecol, 1-25% (p/p) de epigalocatecol, 40-75% (p/p) de galato de epigalocatecol, 0,05-5% (p/p) de galocatecol y/o 0,5-20% (p/p) de galato de galocatecol.

El término "cantidad farmacéuticamente eficaz" significa una cantidad de al menos un polifenol que causa un efecto positivo sobre la lesión de la piel del paciente, por ejemplo, causa una reducción o desaparición de la lesión, en particular con el objetivo de mejorar o curar la enfermedad del paciente. Las cantidades farmacéuticamente eficaces son, por ejemplo, formulaciones, con preferencia ungüentos, que contienen alrededor de 2% (p/p) a 50% (p/p) especialmente alrededor de 5% (p/p) a 20% (p/p), en particular alrededor de 10% (p/p) a 15% (p/p) y con suma preferencia alrededor de 10% (p/p) o alrededor de 15% (p/p) de al menos un polifenol o de una mezcla de varios

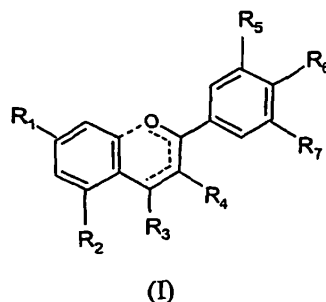
polifenoles (diferentes). Estas cantidades se pueden aplicar una o varias veces, por ejemplo 3 a 5 veces a la semana durante 6 a 12 semanas, hasta que se presenta el efecto positivo sobre la lesión de la piel del paciente.

El término "alrededor de" significa de acuerdo con la invención un intervalo de error general de +/-20%, especialmente de +/-10% y en particular de +/-5%.

- 5 Los polifenoles son compuestos fenólicos de origen natural, preferentemente con 1, 2 o 3 anillos aromáticos, en particular con 2 anillos aromáticos, que portan al menos dos grupos hidroxilo, tales como catecoles, flavonas, flavonoides y/o antocianidinas, por ejemplo, pelargonidina, cianidina, delphinidina, paonidina, petunidina, malvidina y/o hirsutidina, mientras que los catecoles son polifenoles de origen natural normalmente encontrados en resinas y/o ligninas. Nombres alternativos empleados en la literatura para catecoles son catequinas, pirocatecoles o 1,2-
- 10 dihidroxibencenos.

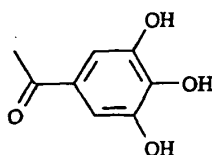
- Los polifenoles, en particular los catecoles empleados en la presente invención se pueden obtener bien de forma sintética o bien a partir de fuentes naturales. Las fuentes naturales que pueden ser especialmente mencionadas son plantas de té, en particular té verde. En este contexto, los constituyentes naturales pueden estar presentes en diferentes concentraciones dependiendo de la especie y variedad. A este respecto, los polifenoles, en particular los catecoles que pueden emplearse son preferentemente aislado o extraídos a partir de *Camellia sinensis*, *Camellia*
- 15 *asamica*, *Camellia bohea*, *Camellia chinensis* y/o *Camellia oleosa*. Se pueden emplear todos los componentes de las plantas de té, en particular las hojas, para aislar o extraer los polifenoles, en particular los catecoles. Los polifenoles, en particular los catecoles que son empleados se aíslan preferentemente a partir de un extracto de té, en particular a partir de un extracto de té verde o se extraen fácilmente a partir de un té, en particular a partir de un té verde.
- 20 Métodos adecuados para el aislamiento o extracción de polifenoles, en particular catecoles, se describen, por ejemplo, en US 4.613.672, US 4.673.530, US 4.913.909, US 6.096.359 o US 4.248.789.

Generalmente, los polifenoles tienen la fórmula (I)



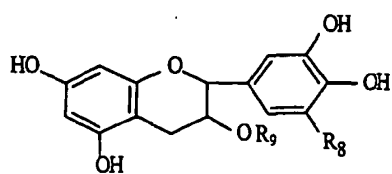
en donde

- 25  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_6$  son independientemente entre sí -H o -OH,  
 $R_3$  es -H o =O,  
 $R_4$  es independientemente entre sí -H, -OH o un grupo de fórmula (III)



(III)

- 30  $R_5$  y  $R_7$  son independientemente entre sí -H, -OH o -OCH<sub>3</sub> y ---- representa opcionalmente un enlace,  
 y los catecoles tienen la fórmula (II)

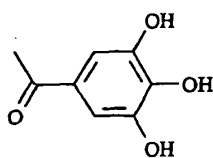


(II),

en donde

R<sub>8</sub> es -H o -OH, y

5 R<sub>9</sub> es -H o un grupo de fórmula (III)

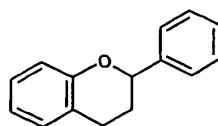


(III)

Ejemplos de polifenoles son:

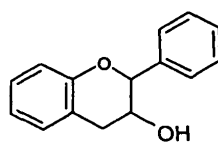
Derivados polifenólicos de flavano con la fórmula (IV):

10



(IV)

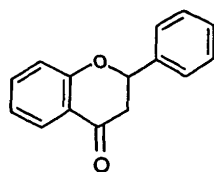
Derivados polifenólicos de flavan-3-ol con la fórmula (V):



(V)

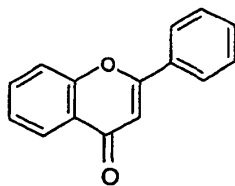
15

Derivados polifenólicos de flavonona con la fórmula (VI):



(VI)

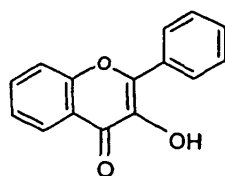
Derivados polifenólicos de flavona con la fórmula (VI):



(VII)

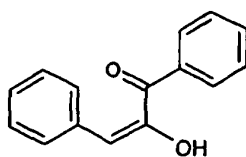
5

Derivados polifenólicos de flavonol con la fórmula (VIII):



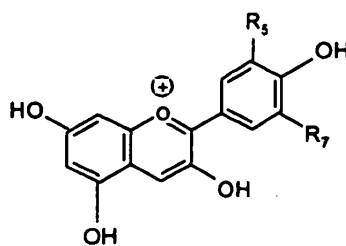
(VIII)

10 Derivados polifenólicos de calcona con la fórmula (IX):



(IX)

y antocianidinas con la fórmula (X):



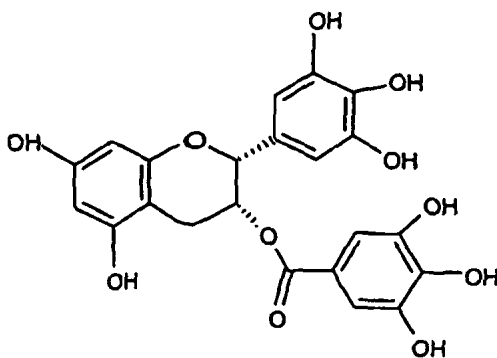
(X)

en donde  $R_5$  y  $R_7$  son independientemente entre sí -H, -OH o -OCH<sub>3</sub>, tal como, por ejemplo, pelargonidina, cianidina, delphinidina, paonidina, petunidina, malvidina o hirsutidina.

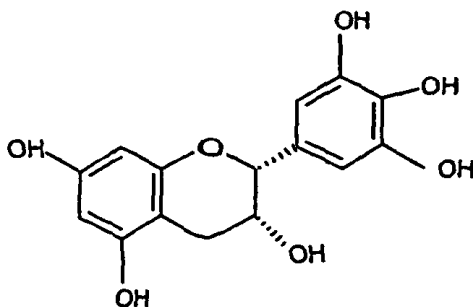
5 Con preferencia, el catecol se elige entre epicatecol, galato de epicatecol, epigallocatecol, galato de epigallocatecol, galocatecol y/o galato galocatecol y, en particular, entre (+)-epicatecol, (-)-epicatecol, galato de (+)-epicatecol, galato de (-)-epicatecol, (+)-epigallocatecol, (-)-epigallocatecol, galato de (+)-epigallocatecol, galato de (-)-epigallocatecol, (+)-galocatecol, (-)-galocatecol, galato de (+)-galocatecol y galato de (-)-galocatecol.

La fórmula estructural de los catecoles sumamente preferidos son:

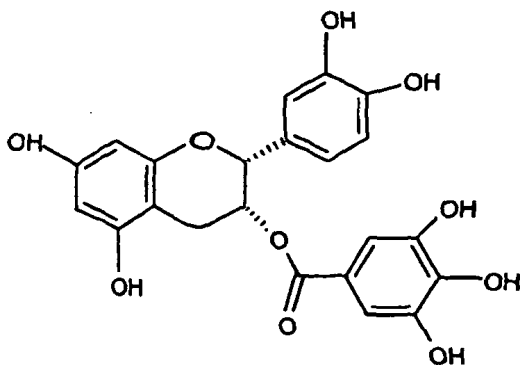
Para galato de (-)-epigallocatecol (-)-EGCG:



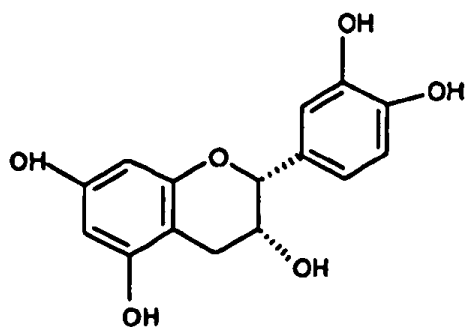
10 Para (-)-epigallocatecol (-)-EGC:



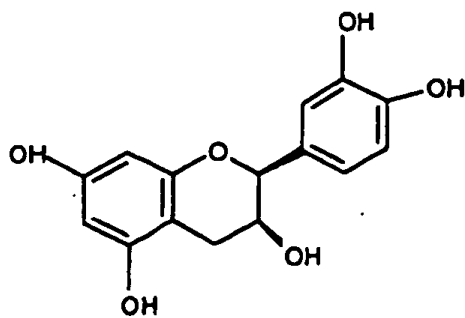
Para galato de (-)-epicatecol (-)-ECG:



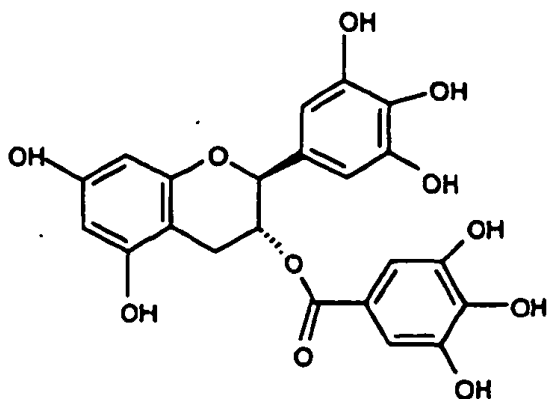
Para (-)-epicatecol (-)-EC:



Para (+)-epicatecol (+)-EC:

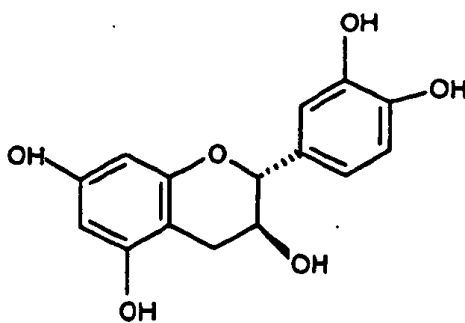


Para galato de (-)-galocatecol (-)-GCG:

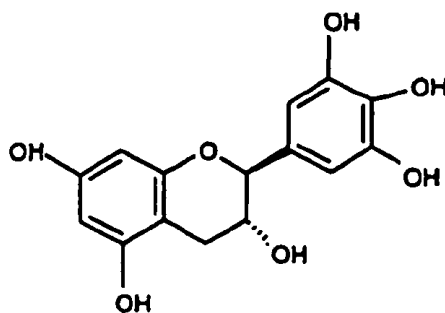


5

Para (+)-galocatecol (+)-GC:



Para (-)-galocatecol (-)-GC:



De acuerdo con la presente invención, la mezcla de polifenoles es una mezcla de catecoles, especialmente conteniendo epicatecol, galato de epicatecol, epigallocatecol, galato de epigallocatecol, galocatecol y/o galato de galocatecol, preferentemente en la estereoquímica definida anteriormente. Los catecoles preferidos son en particular los galatos de epicatecol, epigallocatecol o de galocatecol. En particular, la presente invención está dirigida a mezclas de los galatos particulares que contienen más de alrededor de 40% (p/p), preferentemente más de alrededor de 50% (p/p), especialmente más de alrededor de 60% (p/p) y en particular más de 65% (p/p) de los galatos particulares. Los galatos pueden ser estereoisómeros (-) o (+) en donde se prefieren los estereoisómeros (-).

Catecoles preferidos empleados en la presente invención son (-)-epicatecol, galato de (-)-epicatecol, (-)-epigallocatecol, galato de (-)-epigallocatecol, (-)-galocatecol, y/o galato de (-)-galocatecol, en particular en forma de una mezcla que contiene alrededor de 2-20% (p/p) de epicatecol, alrededor de 2-20% (p/p) de galato de epicatecol, alrededor de 1-25% (p/p) de epigallocatecol, alrededor de 40-75% (p/p) de galato de epigallocatecol, alrededor de 0,05-5% (p/p) de galocatecol y/o alrededor de 0,5-20% (p/p) de galato de galocatecol, especialmente una mezcla que contiene alrededor de 10,8% (p/p) de epicatecol, alrededor de 6,5% (p/p) de galato de epicatecol, alrededor de 9,2% (p/p) de epigallocatecol, alrededor de 54,8% (p/p) de galato de epigallocatecol, y/o alrededor de 4,0% (p/p) de galato de galocatecol, todos ellos preferentemente en la estereoquímica anteriormente definida, en particular en forma de una mezcla que contiene alrededor de 10,8% (p/p) de (-)-epicatecol, alrededor de 6,5% (p/p) de galato de (-)-epicatecol, alrededor de 9,2% (p/p) de (-)-epigallocatecol, alrededor de 54,8% (p/p) de galato de (-)-epigallocatecol, y/o alrededor de 4,0% (p/p) de galato de (-)-galocatecol.

Alternativamente, la mezcla de catecoles contiene alrededor de 2-12% (p/p), preferentemente alrededor de 5-8% (p/p) de epicatecol, alrededor de 4-15% (p/p), preferentemente alrededor de 5-7% (p/p), en particular alrededor de 5-6% (p/p) de galato de epicatecol, alrededor de 1-8% (p/p), preferentemente alrededor de 2-3% (p/p), en particular alrededor de 6-8% (p/p) de epigallocatecol, alrededor de 60-68% (p/p), preferentemente alrededor de 61-65% (p/p) de galato de epigallocatecol, alrededor de 0,05-1% (p/p) de galocatecol y alrededor de 1-7% (p/p), preferentemente alrededor de 2-4% (p/p) de galato de galocatecol.

En consecuencia, los catecoles se pueden emplear en forma de mezclas que tienen diferentes composiciones como se ha especificado anteriormente. Por ejemplo, una composición conocida con el nombre comercial Polyphenon® 100 está compuesta de alrededor de 5,9% (p/p) de (-)-epicatecol, alrededor de 12,6% (p/p) de galato de (-)-epicatecol, alrededor de 17,6% (p/p) de (-)-epigallocatecol, alrededor de 53,9% (p/p) de galato de (-)-epigallocatecol, y/o alrededor de 1,4% (p/p) de (-)-galocatecol. Según otro ejemplo, una composición conocida con el nombre comercial Polyphenon® E está compuesta de alrededor de 10,8% (p/p) de (-)-epicatecol, alrededor de 6,5% (p/p) de galato de (-)-epicatecol, alrededor de 9,2% (p/p) de (-)-epigallocatecol, alrededor de 54,8% (p/p) de galato de (-)-epigallocatecol, y/o alrededor de 4,0% (p/p) de galato de (-)-galocatecol.

Se emplean los métodos familiares de tecnología farmacéutica, del modo usual, para preparar productos farmacéuticos que comprenden uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención y/o para utilizar estos productos farmacéuticos en la aplicación de acuerdo con la invención. Para ello, los compuestos activos se elaboran, junto con uno o más aditivos adecuados farmacéuticamente aceptables, si es necesario, a las formas medicinales que son apropiadas para las diferentes indicaciones y sitios de administración. En este contexto los productos farmacéuticos pueden ser preparados de manera que se consiga la velocidad de liberación en cada caso deseada, por ejemplo una acumulación rápida y/o una liberación retardada o efecto depot.

En consecuencia, otra modalidad de la presente invención está dirigida al uso de una cantidad farmacéuticamente efectiva de una mezcla de polifenoles, en particular una mezcla de catecoles, como se ha especificado anteriormente, en la producción de un medicamento para el tratamiento de lesiones precancerosas de la piel, en donde dicha lesión se elige entre queratosis actínica, enfermedad de Bowen, queilitis actínica y/o leucoplasia de una paciente, preferentemente para la administración tópica del polifenol, en particular catecol, o como una mezcla particular de catecoles.

Ejemplos de aditivos adecuados son alginato sódico, como un agente gelatinizante para preparar una base adecuada, o derivados de celulosa, tales como goma guar o goma de xantano, agentes gelatinizantes inorgánicos, tal como hidróxido de aluminio o bentonitas (que son denominados formadores de gel tixotrópicos), derivados de ácido poliacrílico, tal como Carbopol® polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa. También

son adecuados los compuestos anfífilos de bajo peso molecular y de peso molecular más elevado, así como los fosfolípidos. Los geles pueden estar presentes bien como hidrogeles a base de agua o bien como organogeles hidrófobos, por ejemplo a base de mezclas de hidrocarburos parafinicos de bajo y alto peso molecular y vaselina. Los organogeles hidrófilos se pueden preparar por ejemplo, a base de polietilenglicoles de alto peso molecular. Estas formas gelatinosas son lavables. Sin embargo, los organogeles preferidos son los organogeles hidrófobos. Se da una preferencia particular a los aditivos hidrófobos, tales como petrolato, cera, alcohol oleílico, monoestearato de propilenglicol y/o monopalmitoestearato de propilenglicol, en particular miristato de isopropilo. Como es lógico, también es posible añadir aditivos sedantes para la piel y/o aditivos inhibidores de la inflamación de la piel ya conocidos todos ellos por el experto en la materia, tales como compuestos y/o extractos activos preparados sintéticamente y/o compuestos activos a partir de plantas medicinales, en particular bisobolol y pantenol. Además también es posible añadir colorantes, por ejemplo óxido de hierro amarillo y/o rojo y/o dióxido de titanio con la finalidad de lograr un color compaginado.

En general, la mezcla de polifenoles, en particular catecoles, está contenida en un vehículo, por ejemplo en forma de una emulsión, un gel, una crema o un ungüento.

Para una aplicación convencional a la piel se pueden mencionar emulsiones, geles, cremas y ungüentos usuales de los sistemas de emulsión de fase mixta o anfífilos (fase mixta aceite/agua-agua/aceite) y también liposomas y transfersomas o emplastos, preferentemente ungüentos y cremas, en particular preferentemente un ungüento. El catecol se aplica preferentemente por vía local en la región en la cual se encuentra la lesión precancerosa de la piel.

Los emulsionantes que pueden ser utilizados son surfactantes aniónicos, catiónicos o neutros, por ejemplo, jabones de metales alcalinos, jabones metálicos, jabones de aminas, compuestos sulfurados y sulfonados, jabones invertidos, alcoholes grasos superiores, ésteres de ácidos grasos parciales de sorbitán y polioxietilensorbitán, por ejemplo, de los tipos de lanette, cera de lana, lanolina u otros productos sintéticos para preparar las emulsiones de aceite/agua y/o agua/aceite.

Es posible utilizar vaselina, ceras naturales o sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, por ejemplo como monoglicéridos, diglicéridos o triglicéridos, aceite de parafina o aceites vegetales, aceite de ricino hidrogenado o aceite de coco, grasa de cerdo, grasas sintéticas, por ejemplo a base de ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico o ácido esteárico, tal como Softisan®, o mezclas de triglicéridos, tal como Miglyol®, como lípidos en forma de componentes grasos y/u oleaginosos y/o céreos para preparar los ungüentos, cremas o emulsiones.

Es posible el uso, por ejemplo, de ácidos osmóticamente activos y soluciones alcalinas, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido cítrico, solución de hidróxido sódico, solución de hidróxido potásico, bicarbonato sódico y, además, sistemas tampón, tales como citrato, fosfato, tris-tampón o trietanolamina, para ajustar el pH. Es posible añadir también conservantes, tal como benzoato de metilo o benzoato de propilo (parabenos) o ácido ascórbico, para incrementar la estabilidad.

Se pueden mencionar pastas, polvos y soluciones como formas adicionales que pueden ser aplicadas localmente. Como bases que imparten consistencia, las pastas frecuentemente contienen sustancias auxiliares hidrófobas e hidrófilas, preferentemente, sin embargo, sustancias auxiliares hidrófobas que contienen una proporción muy elevada de sólidos. Con el fin de incrementar la dispersidad, y también la capacidad de flujo y deslizamiento, así como para evitar aglomerados, los polvos o polvos aplicables localmente pueden contener, por ejemplo, especies de maíz, tal como almidón de trigo o arroz, dióxido de silicio dispersado a la llama o tierra silíceas, cuyos componentes sirven también como diluyente.

Las formas medicinales que en cada caso son adecuadas pueden ser producidas en base a principios farmacéutico-físicos de conformidad con las normas de formulación y métodos ya conocidos para el experto en la materia.

Según otro ejemplo, el producto farmacéutico empleado en la presente invención comprende preferentemente alrededor de 35% (p/p) de miristato de isopropilo, alrededor de 15% (p/p) de al menos un catecol, alrededor de 24,5% (p/p) de petrolato, alrededor de 20% (p/p) de cera, alrededor de 5% (p/p) de monoestearato de propilenglicol o monopalmitatoestearato de propilenglicol y alrededor de 0,5% (p/p) de alcohol oleílico.

Una modalidad alternativa de la presente invención está dirigida a una terapia de combinación.

Por tanto, la presente invención también abarca dicho tratamiento, como se ha especificado anteriormente, en combinación con un tratamiento anticáncer diferente y la preparación del correspondiente medicamento. La administración del agente anticáncer diferente puede ser al mismo tiempo, con anterioridad o después de la administración de la mezcla de polifenoles, en particular, catecoles.

De acuerdo con la presente invención, el término "tratamiento anticáncer diferente" se refiere preferentemente a cirugía, electrodesecación, limpieza de tejidos enfermos, escisión, cirugía micrográfica Mohs, radiación, terapia protónica, quimioterapia, terapia fotodinámica, criocirugía, láser, inmunoterapia, terapia con vacunas y/o terapia biológica. Los tratamientos quimioterapéuticos preferidos incluyen el uso de podofilina, 5-fluoruracilo, bleomicina,

interferon o imiquimod, y mezclas de los anteriores. Una radioterapia preferida es radiación con rayos X y/o radiación  $\gamma$ .

Las lesiones de la piel referidas en la presente invención son preferentemente queratosis actínica o solar, enfermedad de Bowen, queilitis actínica y/o leucoplasia de un paciente.

- 5 Tomadas de manera conjunta, una de las modalidades sumamente preferidas de la presente invención es el uso de una formulación farmacéutica que contiene una mezcla de diferentes polifenoles como se han descrito anteriormente en una cantidad de alrededor de 10% (p/p) a 15% (p/p) en la formulación farmacéutica para el tratamiento de queratosis actínica y/o queratosis solar.

- 10 La mezcla de diferentes polifenoles contiene en particular más de 60% (p/p), especialmente más de 65% (p/p) de galatos de epicatecol, epigallocatecol o de galocatecol. Las mezclas preferidas de diferentes polifenoles son Polyphenon® 100 o Polyphenon® E como se ha especificado anteriormente. Por último, una formulación farmacéutica preferida comprende alrededor de 35% (p/p) de miristato de isopropilo, alrededor de 15% (p/p) de al menos una mezcla de diferentes polifenoles como se ha especificado en este párrafo, en particular Polyphenon® 100 o Polyphenon® E, alrededor de 24,5% (p/p) de petrolato, alrededor de 20% (p/p) de cera, alrededor de 5% (p/p) de monoestearato de propilenglicol o monopalmitoestearato de propilenglicol y alrededor de 0,5% (p/p) de alcohol oleílico, la cual se puede emplear en el tratamiento de queratosis actínica y/o queratosis solar.

Los siguientes ejemplos intentan clarificar la invención.

#### **Ejemplo 1:**

Paciente: 65 años de edad, varón con queratosis actínica conocida desde 10 años.

- 20 El paciente fue tratado con Polyphenon® E (ungüento al 15% conteniendo 35% (p/p) de miristato de isopropilo, 15% (p/p) de extracto de catecol, 24,5% (p/p) de petrolato, 20% (p/p) de cera, 5% (p/p) de monoestearato de propilenglicol y 0,5% (p/p) de alcohol oleílico):

Zona tratada: alrededor de 5 cm<sup>2</sup> en la frente

Plan de tratamiento: 5 veces a la semana (cada vez durante 10 horas)

- 25 Periodo de tratamiento: 6 semanas

Progresión del tratamiento:

- Después de alrededor de 13 días de tratamiento apareció irritación de la piel de la zona tratada (más precisamente zonas tratadas afectadas por queratosis actínica)
- También apareció una sobre-regulación de lesiones subclínicas
- 30 ➤ La irritación de la piel mejoró durante el tratamiento adicional
- Después de 12 semanas de tratamiento las queratosis actínicas habían desaparecido por completo.

#### **Ejemplo 2:**

Paciente: 73 años de edad, varón con queratosis actínicas conocidas desde alrededor de 15 años, múltiplemente pre-tratadas.

- 35 El paciente fue tratado con Polyphenon® E (ungüento al 15% conteniendo 35% (p/p) de miristato de isopropilo, 15% (p/p) de extracto de catecol, 24,5% (p/p) de petrolato, 20% (p/p) de cera, 5% (p/p) de monoestearato de propilenglicol y 0,5% (p/p) de alcohol oleílico):

Zona tratada: alrededor de 5 cm<sup>2</sup> en la cabeza

Plan de tratamiento: 3 veces a la semana

- 40 Periodo de tratamiento: 12 semanas.

Progresión del tratamiento:

- Después de 3,5 semanas de tratamiento apareció irritación en la piel de la zona tratada y afectada por queratosis actínica (pero menos intensa que en el caso del paciente del ejemplo 1)
- Después de 12 semanas de tratamiento habían permanecido solo queratosis actínicas simples y después de 16
- 45 semanas de tratamiento las queratosis actínicas habían desaparecido por completo.

## REIVINDICACIONES

1. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de una mezcla de polifenoles para su uso en el tratamiento de una lesión pre-cancerosa de la piel, en donde dicha lesión se selecciona entre queratosis actínica, queratosis solar, enfermedad de Bower, queilitis actínica y/o leucoplasia de un paciente, y en donde dicha mezcla de polifenoles es una mezcla de catecoles que contiene 2-20% (p/p) de epicatecol, 2-20% (p/p) de galato de epicatecol, 1-25% (p/p) de epigallocatecol, 40-75% (p/p) de galato de epigallocatecol, 0,05-5% (p/p) de galocatecol y/o 0,5-20% (p/p) de galato de galocatecol.
2. La mezcla para usar según la reivindicación 1, en donde el paciente es un ser humano.
3. La mezcla para usar según la reivindicación 1, en donde los polifenoles son aislados del té.
4. La mezcla para usar según la reivindicación 1, en donde los polifenoles son extractos de un té.
5. La mezcla para usar según la reivindicación 4, en donde el té es un té verde.
6. La mezcla para usar según la reivindicación 1, en donde los polifenoles son aislados de un extracto de té.
7. La mezcla para usar según la reivindicación 1, en donde el catecol se elige entre (+)-epicatecol, (-)-epicatecol, galato de (+)-epicatecol, galato de (-)-epicatecol, (+)-epigallocatecol, (-)-epigallocatecol, galato de (+)-epigallocatecol, galato de (-)-epigallocatecol, (+)-galocatecol, (-)-galocatecol, galato de (+)-galocatecol y galato de (-)-galocatecol.
8. La mezcla para usar según la reivindicación 1, en donde la mezcla de polifenoles es un extracto de té.
9. La mezcla para usar según la reivindicación 8, en donde el extracto de té es un extracto de té verde.
10. La mezcla para usar según la reivindicación 1, en donde la mezcla de catecoles contiene 10,8% (p/p) de epicatecol, 6,5% (p/p) de galato de epicatecol, 9,2% (p/p) de epigallocatecol, 54,8% (p/p) de galato de epigallocatecol, y/o 4,0% (p/p) de galato de galocatecol.
11. La mezcla para usar según la reivindicación 1, en donde la mezcla de catecoles contiene 10,8% (p/p) de (-)-epicatecol, 6,5% (p/p) de galato de (-)-epicatecol, 9,2% (p/p) de (-)-epigallocatecol, 54,8% (p/p) de galato de (-)-epigallocatecol, y/o 4,0% (p/p) de galato de (-)-galocatecol.
12. La mezcla para usar según la reivindicación 1, en donde la mezcla de catecoles contiene 2-12% (p/p) de epicatecol, 4-15% (p/p) de galato de epicatecol, 1-8% (p/p) de epigallocatecol, 60-68% (p/p) de galato de epigallocatecol, 0,05-1% (p/p) de galocatecol y/o 1-7% (p/p) de galato de galocatecol.
13. La mezcla para usar según la reivindicación 1, en donde la mezcla de catecoles contiene 5-8% (p/p) de epicatecol, 5-7% (p/p) de galato de epicatecol, 2-3% (p/p) de epigallocatecol, 61-65% (p/p) de galato de epigallocatecol, y/o 2-4% (p/p) de galato de galocatecol.
14. La mezcla para usar según la reivindicación 1, en donde la mezcla de catecoles contiene 5-8% (p/p) de epicatecol, 5-6% (p/p) de galato de epicatecol, 6-8% (p/p) de epigallocatecol, 61-65% (p/p) de galato de epigallocatecol, y/o 2-4% (p/p) de galato de galocatecol.
15. La mezcla para usar según la reivindicación 1, en donde el polifenol está combinado con un aditivo.
16. La mezcla para usar según la reivindicación 15, en donde el aditivo se elige entre petrolato, cera, alcohol olefílico, monoestearato de propilenglicol, monopalmitoestearato de propilenglicol y/o miristato de isopropilo.
17. La mezcla para usar según la reivindicación 1, en donde el polifenol es administrado por vía tópica.
18. La mezcla para usar según la reivindicación 1, en donde el polifenol está contenido en un vehículo seleccionado entre una emulsión, un gel, una crema y/o un ungüento.
19. La mezcla para usar según la reivindicación 1, en donde el tratamiento de dichas lesiones está combinado con un tratamiento anticáncer diferente.
20. La mezcla para usar según la reivindicación 19, en donde el tratamiento anticáncer diferente se elige entre cirugía, electrodesecación, limpieza de tejidos enfermos, escisión, cirugía micrográfica Mohs, radiación, terapia protónica, quimioterapia, terapia fotodinámica, criocirugía, láser, inmunoterapia, terapia con vacunas y/o terapia biológica.
21. La mezcla para usar según la reivindicación 20, en donde la quimioterapia se lleva a cabo con un agente seleccionado entre podofilina, 5-fluoruracilo, bleomicina, interferon, imiquimod y mezclas de los anteriores.

22. La mezcla para usar según la reivindicación 21, en donde la radiación se elige entre radiación por rayos X y radiación  $\gamma$ .