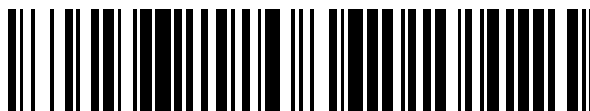


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 496 669**

51 Int. Cl.:

A61K 31/473 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2009** **E 09712902 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014** **EP 2242492**

54 Título: **Agentes antitumorales con una estructura de benzofenantridina y formulaciones que los contienen**

30 Prioridad:

22.02.2008 IT MI20080284

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.09.2014

73 Titular/es:

INDENA S.P.A. (100.0%)
Via Ortles, 12
20139 Milano, IT

72 Inventor/es:

BOMBARDELLI, EZIO;
FONTANA, GABRIELE;
MORAZZONI, PAOLO y
RIVA, ANTONELLA

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 496 669 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

Agentes antitumorales con una estructura de benzofenantridina y formulaciones que los contienen

5 La presente invención se refiere al uso de sales de alcaloides de benzofenantridina para la preparación de medicamentos para el tratamiento de tumores.

La invención se refiere además a las nuevas sales de dichos alcaloides y composiciones que los contienen.

10 Estado de la técnica

El primer objetivo de la oncología es la erradicación completa del tumor por cualquier medio, incluso cuando esto conlleva efectos secundarios graves; el lema *primum non nocere* ("primero, no hacer daño") no se utiliza como guía en el tratamiento de tumores, sino que preferentemente se sustituye por *primum succerere* ("primero, se apresuran a ayudar").

15 El tratamiento oncológico generalmente consiste en una cirugía radical, radioterapia dirigida incluida la terapia fotodinámica, altas dosis de medicamentos de quimioterapia, la radioterapia y el tratamiento con citocinas (IL-2) y anticuerpos monoclonales. A pesar del gran número constantemente creciente de tratamientos disponibles, la tasa de éxito en términos de cura es aún insatisfactoria, especialmente en el caso de la quimioterapia, debido a la aparición de resistencia a los medicamentos.

20 En tumores sólidos, la quimioterapia reduce la masa tumoral rápidamente, pero no completamente; unas pocas células particularmente resistentes pueden mantener el tumor activo y luego se desarrolla, a menudo con resultados fatales. Estas células se clasificaron recientemente como células madre tumorales, que poseen un gran potencial de proliferación y adaptabilidad. Dichas células constituyen aprox. 5% de la masa tumoral, y son resistentes a todos los agentes quimioterapéuticos conocidos actualmente en uso. La existencia de células madre tumorales se estableció por primera vez en la leucemia mieloide (Bonnet D, Dick JE. *Nature Medicine*, 3, 730-737 (1997)), y posteriormente se demostró en tumores de mama y de cerebro (Al-Hajj M, y otros, *Natl Acad Sci, USA*, 100. 3983-3988, 2003, Sing SK, y otros, 432, 396-401, *Nature* 2004).

30 Más recientemente, las células madres se aislaron de melanomas, tumores de colon y microtomas pulmonares (Ricci-Vitali, *Nature* 445, 111-115 (2007); Fang D., *Cancer Res.*, 65, 9328-9337 2005, Eramo, *Cell Death and Differentiation*, publicación en línea Nov 30. 2007 *Doi: 10.1038/sj.cdd.4402283*).

35 Estas células, como se mencionó anteriormente, no son controlados por el tratamiento estándar, y regeneran el tumor. En consecuencia, existe una clara necesidad de desarrollar compuestos capaces de inhibir las células madre tumorales, posiblemente mediante la inducción de procesos apoptóticos.

40 Descripción de la invención

Se encontró que las sales de alcaloides de benzofenantridina, especialmente sanguinarina, queleritrina, chelidonina con ácidos luteicos, fosfatídicos o hialurónicos tienen un efecto antiproliferativo sobre las células madre tumorales multirresistentes.

45 En particular, las sales con ácido luteico dan a las moléculas una potente acción citotóxica hacia las células cancerosas y una acción antiangiogénica, anti-inflamatoria y analgésica igualmente potente.

50 En un primer aspecto, la invención se refiere por tanto al uso de sales de alcaloides de benzofenantridina para la preparación de medicamentos para el tratamiento de tumores.

En un segundo aspecto, la invención proporciona nuevas sales de alcaloides de benzofenantridina con ácidos fosfatídicos o hialurónicos. Dichas sales son particularmente útiles para la administración tópica o sistémica dirigida.

55 Los ácidos fosfatídicos contienen residuos de ácidos grasos, que pueden ser iguales o diferentes, con cadenas lineales saturadas o insaturadas que comprenden de 12 a 22 átomos de carbono.

Se prefieren los ácidos fosfatídicos dipalmitoilo y diestearoilo que aumentan considerablemente la biodisponibilidad oral y tópica.

60 La sal de sanguinarina con un ácido fosfatídico es particularmente preferida.

Las sales según la invención son capaces de inducir la apoptosis de las células madre tumorales a concentraciones sub-micromolares.

5 La sal de sanguinarina con ácido luteico demostró *in vitro* una potente actividad inhibidora hacia las células madre de melanoma y colon a una concentración de 200 ng/ml. Su comportamiento hacia otras células madre oncológicas es idéntico. En consecuencia, estos alcaloides pueden considerarse agentes antitumorales de nueva generación, que son capaces de tratar eficazmente tumores humanos. Para los tumores de colon, hígado, páncreas y cuello uterino la forma más adecuada es la sal con ácido luteico dispersado en un vehículo adecuado, mientras que para el tratamiento de tumores de piel como el melanoma, la sal con un ácido fosfatídico puede ventajosamente ser administrada por vía tópica directamente a la zona afectada por el tumor.

15 El producto más adecuado para la administración oral y tópica es la sal de sanguinarina con ácido luteico. Dicha sal demostró ser particularmente eficaz en el tratamiento tumores de orofaringe, cabeza y cuello, melanoma y tumores de cuello uterino, a un mayor grado que el alcaloide no salificado, y también interactúa con cualquier tipo de virus asociados con el tumor.

20 Las sales con ácido hialurónico que aumentan la captación celular del alcaloide y permiten la erradicación del tumor son también ventajosas.

Las formulaciones se pueden preparar por procedimientos bien conocidos tales como los descritos en "Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., N.Y., USA, junto con excipientes adecuados.

25 Los ejemplos que figuran a continuación ilustran la invención en detalle.

Ejemplo I - Preparación de sal sanguinarina con ácido luteico

3.68 g de cloruro de sanguinarina se disuelven en 100 ml de etanol y se añaden bajo agitación con 3.6 g de luteato de potasio y la mezcla se hace reaccionar durante 3 horas. El cloruro de potasio formado se separa por filtración y la solución se concentra hasta un volumen pequeño. Se obtienen 5.6 g de sal.

Ejemplo II - Preparación de 1, 2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfo-rac - (1-glicerol) sal sanguinarina

35 3.7 g de cloruro de sanguinarina se disuelven en 50 ml de metanol; esta solución se añade bajo agitación con 7.5 g de 1,2-dipalmitoil - sn - glicero-3-fosfo - rac (1-glicerol) 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfo - rac (1 - glicerol) sal de sodio y la mezcla se deja en agitación durante 2 h. La solución resultante se diluye con un volumen igual de cloruro de metileno y la mezcla se deja en agitación durante 0.5 h. El cloruro de sodio precipitado se separa por filtración y el filtrado se concentra a sequedad bajo vacío a una temperatura no superior a 35 ° C. Se obtienen 10 g de un sólido rojizo que tiene un punto de fusión de 70°C.

40 Ejemplo III - 1 Gramos de tabletas masticables para el tratamiento de tumor de cabeza y cuello

45	Sanguinarina luteato	10.00 mg
	Lecitina de soya	30.00 mg
	Ácido cítrico anhidro	10.00 mg
	Lactosa	240.00 mg
50	Manitol	550.00 mg
	Metilcelulosa	40.00 mg
	Estearato de palmitoilo	50.00 mg
	Sabor arándano	40.00 mg
55	Glicirrizinato de amonio	0.5 mg
	Talco	10.00 mg

60

Ejemplo IV - Cápsulas de gelatina blanda para el tratamiento de tumor cervical

5	Sanguinarine luteato		10.00 mg
	Lecitina de soya		50.00 mg
	Cera de abejas		50.00 mg
	Glicirrizinato de amonio		10.00 mg
10	Aceite vegetal	csp	800.00 mg

Ejemplo V - Cápsulas de gelatina blanda para el tratamiento de tumor cervical

15	Sanguinarina luteato		10.00 mg
	Lecitina de soya		50.00 mg
	Cera de abejas		50.00 mg
20	Succinil-glicirrizinato de sodio		10.00 mg
	Aceite vegetal	csp	800.00 mg

25 Ejemplo VI - Emulsión de aceite-en-agua de la sal sanguinarina ácido fosfatídico para el tratamiento tópico del melanoma

30	Sal sanguinarina con ácido di-palmitoilfosfatídico		0.40 g
	Propilenglicol		10.00 g
	Miristato de isopropilo		5.00 g
	Alcohol cetílico		5.00 g
35	Polisorbato 80		3.00 g
	Carbómero		0.40 g
	Parahidroxibenzoato de metilo		0.10 g
	Parahidroxibenzoato de propilo		0.05 g
40	Agua purificada	csp	100 g

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** El uso de alcaloides de benzofenantridina o las sales de estos para la preparación de medicamentos para el tratamiento de tumores, en donde los alcaloides están en forma de sal con ácido luteico, con ácido hialurónico o con un ácido fosfatídico.
- 2.** El uso como se reivindica en la reivindicación 1 en donde los alcaloides de benzofenantridina se seleccionan de sanguinarina, queleritrina, chelidonina.
- 10 **3.** El uso como se reivindica en la reivindicación 2 en donde el alcaloide es sanguinarina.
- 4.** El uso como se reivindica en la reivindicación 1 de sanguinarina luteato.
- 15 **5.** El uso como se reivindica en la reivindicación 1 de una sal de sanguinarina con un ácido fosfatídico.
- 6.** Sal de alcaloides de benzofenantridina con ácido fosfatídico o ácido hialurónico.
- 7.** La sal como se reivindica en la reivindicación 6 con ácido fosfatídico.
- 20 **8.** La sal como se reivindica en la reivindicación 7 en donde el ácido fosfatídico es ácido di-palmitoil- o di-estearoil-fosfatídico.
- 9.** La sal sanguinarina como se reivindica en la reivindicación 7 u 8.
- 25 **10.** La sal de la reivindicación 7, 8 o 9 como un agente anti-melanoma.
- 11.** Composiciones farmacéuticas que comprenden una sal de las reivindicaciones 6 - 10 como el ingrediente activo.