(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 617 485**

(51) Int. CI.:

A61K 31/38 (2006.01)
A61K 31/39 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2012 PCT/EP2012/067980**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013 WO2013037905**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2012 E 12759430 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2755649**

(54) Título: **Utilización de la 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina para la prevención y/o el tratamiento de los efectos cardiotóxicos debidos a la quimioterapia y/o a las radiaciones**

(30) Prioridad:

13.09.2011 FR 1158155

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2017

(73) Titular/es:

PIERRE FABRE MÉDICAMENT (100.0%)
45, Place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR

(72) Inventor/es:

VACHER, BERNARD y
LE GRAND, BRUNO

(74) Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

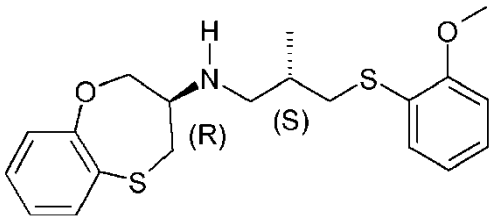
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Utilización de la 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina para la prevención y/o el tratamiento de los efectos cardiotóxicos debidos a la quimioterapia y/o a las radiaciones

La invención se refiere a la 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización en la prevención y/o el tratamiento de los efectos cardiotóxicos debidos a la quimioterapia o a las radiaciones anticancerosas.

La 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina representada por la fórmula:



sus sales farmacéuticamente aceptables así como su utilización en el tratamiento de la angina de pecho, de la insuficiencia cardiaca, del infarto del miocardio y de los trastornos del ritmo cardiaco se describen en la patente WO 02/081464.

El cáncer se puede definir de manera muy amplia como una enfermedad relacionada con la proliferación y con la difusión incontrolada de células del organismo que se han vuelto anormales. Es una de las primeras causas de mortalidad en los países desarrollados y el número de nuevos casos está en constante aumento. Sin embargo, gracias, entre otros, a los progresos de los tratamientos anticancerosos, el porcentaje de mortalidad por cáncer ha disminuido significativamente. Los tratamientos anticancerosos incluyen, según el tipo y el grado de evolución de la enfermedad, la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. En la mayoría de los casos, se requiere una combinación de dos o tres enfoques.

La radioterapia es un método de tratamiento loco-regional de los cánceres, que utiliza unas radiaciones ionizantes para destruir las células cancerosas protegiendo en la medida de lo posible los tejidos sanos circundantes. Se entiende por "radiación ionizante", las partículas cargadas o no cargadas o las radiaciones energéticas capaces de transmitir a la célula irradiada su energía. Las radiaciones ionizantes alteran la estructura de las macromoléculas y perturban las principales funciones de la vida celular.

La quimioterapia consiste en la utilización de sustancias sintéticas o naturales susceptibles de matar o limitar la proliferación de las células cancerosas. Por "quimioterapia convencional" se entiende una quimioterapia basada en la utilización de agentes citotóxicos. Por "quimioterapia dirigida" se entiende la utilización de agentes activos en una diana biológica precisa que interviene en el proceso de cancerogénesis.

Las quimioterapias anticancerosas, ya sean dirigidas o convencionales, interfieren con unos mecanismos presentes en la mayoría de los tipos celulares e implicados en el crecimiento, la supervivencia y/o la multiplicación de las células. Comprometen así la homeostasis celular no solamente en los tejidos cancerosos, sino también en los tejidos no cancerosos del organismo. Esta falta de selectividad de acción frente a las células cancerosas tiene por consiguiente una importante toxicidad.

El corazón es particularmente sensible a la acción sistémica de las sustancias quimioterapéuticas y de las radiaciones ionizantes. En efecto, como el tejido cardiaco no se renueva o se renueva muy poco, las células musculares cardiacas (cardiomiocitos) están protegidas naturalmente contra la apoptosis. Ahora bien, los mecanismos utilizados por los principales medicamentos anticancerosos, así como por las radiaciones ionizantes, se basan precisamente en la reactivación/estimulación de las vías pro-apoptóticas y/o en la inhibición de las vías anti-apoptóticas.

Así, en los pacientes curados o en aquellos en recuperación prolongada, se desprende que la mortalidad por enfermedades cardiovasculares debida a los tratamientos anticancerosos supera a la asociada con una recidiva o con la aparición de un nuevo cáncer.

Los medicamentos anticancerosos pueden ser clasificados esquemáticamente en varias categorías según sus dianas celulares y/o su mecanismo de acción.

- los agentes citotóxicos:
    - los agentes alquilantes y similares: poseen unas funciones capaces de unirse a numerosos sustratos

nucleófilos. Estos grupos reactivos se fijan en particular en el ADN y forman unos puentes intra o intercatenarios que bloquean así su replicación. Se pueden citar por ejemplo como agentes alquilantes la alteramina, el busulfano, el carboplatino, la carmustina, el clorambucil, la clormetina, el cisplatino, la ciclofosfamida, la dacarbazina, la estramustina, la fotemustina, la isofosfamida, la lomustina, la mecloretamina, el melfalán, la mitomicina C, el oxaliplatino, el pipobromano, la procarbazina, la estreptozocina, la temozolomida, la tiotepa, la trabectedina, la trofosfamida, la uramustina.

- los antimetabolitos: son unos análogos estructurales de los metabolitos naturales, interfieren con la síntesis de los ácidos nucleicos y son por lo tanto principalmente activos durante la fase S del ciclo celular. Estos medicamentos actúan inhibiendo unas vías enzimáticas implicadas en la síntesis *de novo* de las bases púricas o pirimídicas o incorporándose en su sitio en el ADN. Se pueden citar por ejemplo como antimetabolitos la azatioprina, la capecitabina, la cladribina, la citarabina, la citosina arabinosida, la floxuridina, la fludarabina, el 5-fluoro-uracilo, la gemcitabina, la 6-mercapto-purina, el metotraxato, el pemetrexed, la pentostatina, el raltitrexed, el tegafur, la tio-guanina.

- los modificadores del ADN: en esta clase, se encuentran los inhibidores de las topoisomerasas que son unas enzimas que provocan unos cortes provisionales a nivel del ADN. Las topoisomerasas I y II provocan, respectivamente, unas rupturas bicatenarias y monocatenarias. Los inhibidores de las topoisomerasas se unen al complejo topoisomerasa-ADN en fase de escisión e impiden la etapa de religadura. Los inhibidores de las topoisomerasas I comprenden el irinotecán y el topotecán. Como inhibidor de las topoisomerasas II, se puede citar el etopósido, el mitopodósido, el tenipósido. Entre los modificadores del ADN, se encuentran también los agentes intercalantes tales como las antraciclinas como por ejemplo la aclarubicina, la daunorubicina, la epirubicina, la idarubicina, la pirarubicina, la zorubicina y las antracenodionas como por ejemplo la mitoxantrona. Estas moléculas presentan una estructura plana que les permiten intercalarse dentro de la doble hélice de ADN, lo cual provoca su deformación y bloquea la transcripción y la replicación. Estos derivados poseen además una actividad sobre las topoisomerasas que inhibirán.

  Las antraciclinas pertenecen también a la familia de los antibióticos antitumorales que agrupa a su vez unos compuestos tales como, por ejemplo, la bleomicina, la dactinomicina o actinomicina D.

- los derivados túbulo-afines: en esta clase están representados dos grupos de moléculas. El primer grupo se refiere a los vinca-alcaloides tales como la vinblastina, la vincaleucoblastina, la vincristina, la vindesina, la vinflunina, la vinorelbina y más recientemente la eribulina, un análogo sintérico de un producto natural, la halicondrina B, extraída de esponjas. El segundo grupo comprende los taxanos, por ejemplo el docetaxol, el paclitaxel y las epotilonas tal como la ixabepilona aprobada para el tratamiento de los cánceres de mama resistentes a los taxanos. Su diana molecular común es la tubulina citoplásmica necesaria para la construcción del huso mitótico. Sus efectos son, sobre todo, evidentes en las células en división. Sin embargo, cualquier otra actividad celular que se basa en la actividad microtubular será también bloqueada.

- los inhibidores de factores de crecimiento: los factores de crecimiento son unos polipéptidos o proteínas que estimulan la multiplicación celular de los tejidos. Estos factores de crecimiento son reconocidos por unos receptores membranarios específicos. Lo más frecuentemente, se trata de receptores de tirosina quinasa. Se distinguen los receptores de una sola cadena de aminoácidos con, por ejemplo, la familia de los receptores de EGF (factor de crecimiento epitelial) y los receptores de dos cadenas de aminoácidos con, por ejemplo, los receptores del factor de crecimiento vascular (VEGF) y derivado de las plaquetas (PDGF), ambos muy implicados en la angiogénesis. Se entiende por angiogénesis, el conjunto de los procesos que llegan a la formación de nuevos capilares sanguíneos a partir de la red vascular pre-existente. Los inhibidores de la angiogénesis se denominan también medicamentos anti-angiogénicos. Para inhibir estos factores de crecimiento de manera específica, se encontrarán dos clases de medicamentos:

  - los anticuerpos monoclonales: son grandes moléculas activas por vía inyectable. Bloquean o bien el campo extracelular del receptor y provocan su internalización en la célula, o bien fijándose en el ligando endógeno e impidiendo su reconocimiento por el receptor. Se puede citar por ejemplo el alemtuzumab, el panitumumab, el bevacizumab, el cetuximab, el ibritumomab, el panitumumab, el pertuzumab, el rituximab, el trastuzumab.

  - los inhibidores de tirosina quinasa: son pequeñas moléculas generalmente activas por vía oral y que actúan sobre el dominio intracelular del receptor. Siguen activas cuando se fija un ligando en el receptor. Se puede citar por ejemplo el dasatinib, el erlotinib, el gefitinib, el imatinib, el nicrotinib, el sunitinib, el sorafenib.

- la terapia hormonal: el crecimiento de los tumores en algunos cánceres tales como los de mama, de endometrio, de próstata, de tiroides, depende de la presencia de hormonas tales como, por ejemplo, la 5-hidroxitestosterona, la progesterona, los estrógenos. La hormonoterapia utiliza por lo tanto unos inhibidores

de la producción de estas hormonas o de la acción de estas últimas. En esta clase, se encuentran las anti-aromatasas, se puede citar por ejemplo el anastrozol, el letrozol, el exemestano, formestano; los moduladores selectivos del receptor de los estrógenos como, por ejemplo, el tamoxifeno, el toremifeno; los reguladores negativos del receptor de los estrógenos como, por ejemplo, el fulvestrant; los anti-andrógenos con, por ejemplo, la bicalutamida, la flutamida, la nilutamida; los agonistas LH-RH como por ejemplo la buserelina, la goserelina, la leuprorelina, la nafarelina, la troptorelina.

- los modificadores de la respuesta inmune: estas sustancias tienen como objetivo estimular la respuesta inmune anticancerosa. Estos productos comprenden esencialmente la interleucina 2 que es una citoquina que tiene un papel importante en la regulación del sistema inmunitario, producida por ingeniería genética, la interleucina 2 recombinante ha mostrado su eficacia en inmunoterapia, y el interferón α, que es una glicoproteína producida por unas células parasitadas por un virus.

Los mecanismos de acción de los medicamentos anticancerosos no son, sin embargo, siempre conocidos con precisión y son a veces múltiples. Así, algunos medicamentos citados anteriormente pueden ser clasificados en varias categorías.

Se entiende por "cardiotoxicidad" una toxicidad que afecta al corazón y/o a los vasos. Así, por "efectos cardiotóxicos" se entienden unos efectos tóxicos que afectan al corazón y/o a los vasos.

La cardiotoxicidad inducida por las quimioterapias y/o las radiaciones ionizantes, pueden revestir varios aspectos clínicos, muy diferentes en sus síntomas y sus consecuencias. Se han descrito cuatro formas clínicas en función de su plazo de aparición con respecto a la introducción del tratamiento anticanceroso:

- la cardiotoxicidad aguda: las manifestaciones inmediatas de la cardiotoxicidad de los tratamientos anticancerosos están representadas principalmente por unas taquicardias sinusales o unas anomalías del electrocardiograma, como unas alteraciones de la repolarización que se transporta sobre el segmento ST y la onda T. Estas manifestaciones son muy frecuentes e independientes de la dosis. Pueden aparecer durante el tratamiento, pero aparecen más frecuentemente en las horas que siguen a la administración del tratamiento. Esta forma de toxicidad, raramente grave en el plano clínico, no permite habitualmente predecir la aparición de toxicidad crónica y no es generalmente una causa de abandono del tratamiento.

- la cardiotoxicidad sub-aguda: esta forma de toxicidad se puede observar algunos días o algunas semanas después de la última administración del tratamiento anticanceroso. Algunas de estas complicaciones, como los trastornos del ritmo ventricular (por ejemplo, fibrilación ventricular), las pericarditis y/o miocarditis pueden ser particularmente graves y comprometer el pronóstico vital. Sin embargo, es posible la mejora sin secuelas de estas manifestaciones.

- la cardiotoxicidad crónica: esta forma de toxicidad crónica aparece clínicamente lo más frecuentemente varias semanas o varios meses después de la última cura de quimioterapia. Se observa, según los estudios, del 0,4 al 23% de los pacientes tratados por un cáncer y se traduce por una insuficiencia cardiaca congestiva, con predominancia izquierda, cuya mortalidad es elevada.

La insuficiencia cardiaca se define clínicamente como "un estado en el que el corazón ya no es capaz de perfundir suficientemente los órganos periféricos en reposo y en esfuerzo". Se pueden objetivar o no a través de la fracción de eyección ventricular o de la fracción de eyección ventricular izquierda definida como la relación entre el volumen de eyección sistólica en el volumen diastólico.

- la cardiotoxicidad tardía: el seguimiento a largo plazo de los enfermos tratados por quimioterapia ha mostrado, en particular en los niños, que una forma de toxicidad cardiaca podía ser diagnosticada varios años, incluso decenios después de la última administración de agente(s) anticanceroso(s), incluso en pacientes que han recibido unas dosis acumuladas más bajas que las reportadas habitualmente como tóxicas. En efecto, en el niño, la expresión clínica de la cardiotoxicidad es menos clara que en el adulto, aparentemente debido a las reservas contráctiles importantes. Por este motivo, los pacientes jóvenes pueden permanecer asintomáticos durante años antes de que se manifieste una insuficiencia cardiaca. En estas insuficiencias cardiacas, el 20% sufre un trasplante cardiaco y más del 40% de ellos muestran unas descompensaciones muy tardías que se traducen por unas anomalías eléctricas y ecográficas de contractilidad miocárdica. El mecanismo particular de esta cardiotoxicidad está relacionado con el hecho de que el número de cardiomiocitos se establece de manera definitiva a partir de la edad de 6 meses, realizándose el crecimiento cardiaco después por la única hipertrofia de las fibras.

A pesar de que los efectos cardiovasculares varían en función de los tratamientos anticancerosos utilizados, coexisten frecuentemente, aparentemente debido a mecanismos comunes. Esquemáticamente, pueden ser clasificados en diferentes categorías de síntomas (Hong *et al.* 2010, Clin. Cardiol. 33, 733-737).

1/ las disfunciones cardiacas sistólicas: se entiende por "disfunción cardiaca sistólica" una anomalía de la

función sistólica que conduce a un defecto de expulsión de la sangre. Aparecen progresivamente debido a una pérdida celular del miocardio consecuencia de los efectos citotóxicos directos de los medicamentos anticancerosos tales como las antraciclinas, las antraquinonas, los anticuerpos monoclonales, los inhibidores de tirosinaquinasa, los agentes alquilantes, el interferón α.

2/ La isquemia cardiaca: se entiende por "isquemia cardiaca" un defecto de aportación sanguínea al corazón. La isquemia cardiaca se ha descrito en pacientes que recibían unos antimetabolitos, unos intercalantes o unos antibióticos antitumorales. En los pacientes que tienen antecedentes cardiacos, los eventos cardiacos pueden incluso llegar hasta el infarto del miocardio. También se han descrito unos episodios isquémicos severos durante la utilización de agentes túbulo-afines, de inhibidores de factores de crecimiento. Es posible que todos los agentes antimitóticos puedan dañar los endotelios vasculares que conducen a unas isquemias cardiacas.

3/ las arritmias cardiacas: se entiende por "arritmias cardiacas" un ritmo desajustado con unos latidos cardiacos irregulares. Estos trastornos del ritmo pueden resultar de una cardiotoxicidad directa, pero pueden también tener una causa indirecta. Por ejemplo la administración de cisplatina o de interleucina 2 incrementa la permeabilidad capilar e induce una disminución del volumen intravascular que puede conducir a unas arritmias ventriculares. Numerosos agentes anticancerosos alargan el espacio QT y la asociación de tales medicamentos puede tener consecuencias dramáticas.

4/ las pericarditis: se entiende por pericarditis, una inflamación del pericardio. Se describen en pacientes en terapia de agente alquilante o de antimetabolito.

5/ las complicaciones tromboembólicas: están asociadas principalmente a la utilización de inhibidores de factores de crecimiento, unos moduladores del receptor de los estrógenos y de la progesterona.

6/ la utilización de las radiaciones ionizantes durante una radioterapia torácica aumenta el riesgo de pericarditis constrictivas, de fibrosis miocárdica, pero también de lesiones valvulares y de las arterias coronarias.

Los problemas cardiovasculares se agravan, además, cuando se utilizan varios medicamentos anticancerosos en combinación y/o asociados con radioterapia torácica. Asimismo, los pacientes con cáncer jóvenes o, por el contrario, mayores, o los que acumulan unos factores de riesgo cardiovascular son particularmente sensibles. Por ejemplo, las antraciclinas o el 5-fluoro-uracilo están contra-indicados en los pacientes con cáncer que tienen unos antecedentes cardiovasculares. Se entiende por "pacientes con cáncer jóvenes" unos pacientes de menos de 30 años y preferentemente de menos de 20 años. Asimismo, se entiende por "paciente con cáncer mayores" unos pacientes de más de 60 años y preferentemente de más de 70 años. Se entiende por "que padecen una enfermedad cardiovascular" cualquier enfermedad que afecta al sistema cardiovascular, se puede citar por ejemplo la hipertensión arterial, la angina de pecho, la insuficiencia cardiaca, los trastornos del ritmo cardiaco, las enfermedades venosas y/o arteriales, la diabetes. Se entiende por "que acumulan unos factores de riesgo cardiovascular" unos pacientes que presentan por lo menos 2 factores de riesgos cardiovasculares, de entre todos los factores de riesgo cardiovascular existentes, se puede citar como ejemplo de factor, la hipertensión arterial, la obesidad, la diabetes, un porcentaje demasiado elevado de colesterol o la inactividad física.

Algunos medicamentos adyuvantes, como por ejemplo los inhibidores de COX, utilizados muy frecuentemente para combatir los dolores asociados a los cánceres, tienen por su parte unos efectos nefastos sobre el sistema cardiovascular que se añaden a los de los tratamientos anticancerosos (Senkus y Janssem 2011, Cancer Treatment Reviews 37, 300-311).

Finalmente, al ser la cardiotoxicidad generalmente acumulativa, un tratamiento anticanceroso de larga duración, incluso a baja dosis, puede volverse cardiotóxico a largo plazo.

Globalmente, los medicamentos anticancerosos, sea cual sea su mecanismo de acción, causan unas complicaciones cardiovasculares muy evidentemente indeseables. La calidad de vida de una proporción significativa de los pacientes, tanto como aquellos en curso de tratamiento como los de remisión prolongada o curados de su cáncer, se ve altamente disminuida. La extensión del problema es tal que es objeto de una nueva especialidad médica: la onco-cardiología (Eschenhagen *et al.* 2011, Eur. J. Heart Fail. 13, 1-10). Para ello, es claramente más ventajoso desde todos los puntos de vista prevenir la aparición de los problemas/enfermedades cardiovasculares provocados por los tratamientos anticancerosos que intentar tratarlos después de su aparición.

La prevención de los efectos cardiotóxicos consiste en evitar su aparición en el paciente que no sufre de ningún signo/síntoma de orden cardiovascular (prevención primaria), pero consiste también en impedir su agravación en el paciente en el que ya están presentes (prevención secundaria).

Se entiende por tratamientos de los efectos cardiotóxicos, la desaparición o la mejora de dichos efectos.

Se elaboran diversas estrategias para reducir la incidencia y/o la gravedad de los efectos secundarios de los

medicamentos anticancerosos, y por lo tanto de los efectos cardiovasculares que forman parte de ellos. Se puede, por ejemplo, aumentar la concentración del o de los principios activos a nivel del tumor y/o del órgano diana por unos medios físicos, fisicoquímicos, galénicos o un direccionamiento selectivo. Otro enfoque más específicamente dirigido hacia la protección del sistema cardiovascular utiliza el dexrazoxano, único medicamento aprobado para las cardiotoxicidades inducidas por la doxorrubicina (Ewer *et al*., 2010, Nature Reviews. Cardiology, 564-575; Singal *et al*., 1998, New England Journal of Medicine, 900-905). Sin embargo, su utilización es cada vez más controvertida. Otros medicamentos tales como la eritropoyetina, la trombopoyetina y el iloprost han demostrado ser potencialmente útiles en la prevención de la cardiotoxicidad debido a las antraciclinas en modelos animales, pero no se han evaluado en clínica humana (Li *et al*. 2006, Circulation 113, 535-543; Li *et al*. 2006, Circulation 113, 2211-2220).

Según este último enfoque, está claro que el agente protector debe actuar sólo a nivel de las células del sistema cardiovascular y no debe oponerse de ninguna manera a la acción antitumoral del tratamiento. La selectividad de acción del agente protector es por lo tanto un criterio esencial que no es satisfactorio en el caso de los agentes existentes tales como el dexrazoxano y otros quelantes de hierro y/o antioxidantes, cuyos mecanismos de acción tienden a interferir con el de los tratamientos anticancerosos y perjudicar así a su eficacia en el plano cancerológico.

Por lo tanto, existe una necesidad en el estado de la técnica para la identificación de sustancias capaces de proteger selectivamente el sistema cardiovascular de los efectos tóxicos de los medicamentos anticancerosos y/o de las radiaciones ionizantes.

De manera inesperada, los inventores han descubierto que la 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es capaz de proteger selectivamente el sistema cardiovascular de los efectos tóxicos de los medicamentos anticancerosos y/o de las radiaciones ionizantes. Para ello, la 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina responde por lo tanto a una necesidad médica importante.

En la presente invención, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a unas entidades moleculares y a unas composiciones que no producen ningún efecto adverso, alérgico o ninguna reacción indeseable cuando se administran a un ser humano. Cuando se utiliza en la presente memoria, la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier diluyente, adyuvante o excipiente, tales como unos agentes conservantes, unos agentes de relleno, unos agentes desintegrantes, humectantes, emulsionantes, dispersantes, antibacterianos o antifúngicos, o también unos agentes que permitirían retardar la absorción y la resorción intestinal y digestiva. La utilización de estos medios o vectores es bien conocida por el experto en la materia.

Se designa por "sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto, las sales definidas en la presente memoria y que poseen la actividad farmacológica del compuesto parental. Dichas sales comprenden: las sales de adición de ácido formadas con unos ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares o formados con unos ácidos orgánicos tales como el ácido acético, el ácido bencenosulfónico, el ácido benzoico, el ácido alcanforsulfónico, el ácido cítrico, el ácido etano-sulfónico, el ácido fumárico, el ácido glucoheptónico, el ácido glucónico, el ácido glutámico, el ácido glicólico, el ácido hidroxinaftoico, el ácido 2-hidroxietanosulfónico, el ácido láctico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido mucónico, el ácido 2-naftalenosulfónico, el ácido propiónico, el ácido salicílico, el ácido succínico, el ácido dibenzoil-L-tártrico, el ácido tártrico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido trimetilacético, el ácido trifluoroacético y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables comprenden también las formas de adición de disolventes (solvatos) o las formas cristalinas (polimorfas) tales como se definen en el presente documento, de la misma sal de adición de ácido.

La 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina es un bloqueante selectivo de la corriente sódica lenta producida por el canal voltaje dependiente Nav1.5, abreviado en la presente memoria como corriente sódica Nav1.5 lenta. Es importante anotar que este compuesto no es citotóxico y no está dotado de propiedades antioxidantes.

El bloqueo de la corriente sódica Nav1.5 lenta no pertenece a los mecanismos utilizados por los medicamentos anticancerosos y las radiaciones ionizantes para destruir y/o limitar el crecimiento de los tumores.

El canal Nav1.5 está esencialmente distribuido a nivel de las células musculares del corazón y de los vasos sanguíneos. Además, la corriente sódica Nav1.5 lenta no tiene un papel en el funcionamiento normal de las células cardiacas y vasculares. Para ello, los inventores han demostrado ya que la 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina, incluso en altas concentraciones, no afecta al funcionamiento normal del sistema cardiovascular.

Teniendo en cuenta su modo de acción particular, los inventores han demostrado de manera sorprendente que la 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables previene o atenúa en gran medida la cardiotoxicidad inducida por la doxorrubicina sin limitar por ello su toxicidad frente a las células cancerosas.

En base a esta observación, los inventores consideran que la corriente sódica Nav1.5 lenta se produce o se amplifica cuando las células cardiacas y/o vasculares son sometidas a la acción de la doxorrubicina, o más generalmente de uno o varios medicamentos anticancerosos y/o unas radiaciones ionizantes.

Los inventores consideran también que la corriente sódica Nav1.5 lenta producida o amplificada en los cardiomiocitos en respuesta a la exposición a los medicamentos anticancerosos y/o a las radiaciones ionizantes es responsable de su cardiotoxicidad.

Así, el bloqueo selectivo de la corriente sódica Nav1.5 lenta permite prevenir la cardiotoxicidad de los medicamentos anticancerosos y/o de las radiaciones ionizantes sin disminuir por ello su eficacia en el plano cancerológico.

De este modo, la 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, poseen la selectividad de acción requerida e indispensable para ser útil como agente protector del sistema cardiovascular, en particular en los tratamientos anticancerosos.

La presente invención se refiere a la utilización de la 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como medicamento para la prevención y/o el tratamiento de los efectos cardiotóxicos debidos a los medicamentos anticancerosos y/o a las radiaciones ionizantes.

La presente invención se refiere a la utilización de la 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como medicamento para la prevención y/o el tratamiento de los efectos cardiotóxicos debidos a los medicamentos anticancerosos seleccionados de entre los agentes alquilantes, los antimetabolitos, los modificadores del ADN, los antibióticos antitumorales, los derivados túbulo-afines, los inhibidores de factores de crecimiento, los modificadores de la respuesta inmune y hormonal y/o las asociaciones posibles de estas diferentes categorías de medicamentos, en particular la doxorrubicina.

La presente invención se refiere también a la utilización de la 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como medicamento para la prevención y/o el tratamiento de los efectos cardiotóxicos debidos a las radiaciones ionizantes y/o a la asociación de radiaciones ionizantes con las diferentes clases de medicamentos anticancerosos.

Según la presente invención, los efectos cardiotóxicos debidos a los medicamentos anticancerosos y/o a las radiaciones ionizantes se traducen preferentemente o bien por unos trastornos del ritmo, una isquemia cardiaca, unas disfunciones cardiacas sistólicas, una pericarditis, una trombofilia, o también por una insuficiencia cardiaca.

La presente invención se refiere a pacientes con cáncer tratados que tienen una fracción de eyección ventricular o una fracción de eyección ventricular izquierda inferior a la normal al inicio del tratamiento anticanceroso, o a los que tienen una fracción de eyección ventricular que disminuye durante este tratamiento.

La presente invención se refiere también a pacientes con cáncer tratados que son jóvenes, o mayores, que padecen una enfermedad cardiovascular o también que acumulan unos factores de riesgo cardiovascular.

La 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede administrar simultáneamente con los tratamientos anticancerosos o de manera separada o escalonada. Puede también ser utilizada durante toda la duración o sobre una duración más corta o más larga que la del tratamiento anticanceroso.

La presente invención tiene también por objeto la utilización de la 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de la cardiotoxicidad que aparece durante o después de uno o varios tratamientos anticancerosos.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende la 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden ser formuladas para la administración al ser humano. Las composiciones según la invención pueden ser administradas por vía oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal o también intranasal. En este caso, el principio activo se puede administrar en formas unitarias de administración, en mezcla con unos soportes farmacéuticos clásicos, a los seres humanos. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas duras, los polvos, los granulados y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual y bucal, las formas de administración subcutánea o transdérmica, tópica, intramuscular, intravenosa, intranasal o intraoculares y las formas de administración rectal.

Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un vehículo farmacéutico tal como la gelatina, el almidón, la lactosa, el estearato de magnesio, el talco, la goma arábiga, la sílice o análogos. Se pueden recubrir los comprimidos con sacarosa o con otras materias adecuadas o también se pueden tratar de tal manera que tengan una actividad prolongada o retardada y que liberen de manera continua una cantidad predeterminada de principio activo.

Se obtiene una preparación en cápsulas mezclando el ingrediente activo con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en cápsulas blandas o duras.

Una preparación en forma de jarabe o de elixir puede contener el ingrediente activo conjuntamente con un edulcorante, un antiséptico, así como un agente saborizante y un colorante adecuado.

Los polvos o los granulados dispersables en agua pueden contener el ingrediente activo en mezcla con unos agentes de dispersión o unos agentes humectantes, o unos agentes de puesta en suspensión, así como con potenciadores de sabor o edulcorantes.

Para una administración rectal, se recurre a supositorios preparados con aglutinantes fundentes a la temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles.

Para una administración parenteral (intravenosa, intramuscular, intradérmica, subcutánea), intranasal o intraocular, se utilizan unas suspensiones acuosas, unas soluciones salinas isotónicas o unas soluciones estériles e inyectables que contienen unos agentes de dispersión y/o unos agentes humectantes farmacológicamente compatibles.

El principio activo también se puede formular en forma de microcápsulas, eventualmente con uno o varios soportes aditivos.

Ventajosamente, la composición farmacéutica según la presente invención está destinada a una administración por vía oral o intravenosa.

La composición farmacéutica según la presente invención se puede administrar simultáneamente con los medicamentos anticancerosos o de manera separada o escalonada. Puede ser utilizada también durante todo el tiempo o en un tiempo más corto o más largo que el del tratamiento anticanceroso.

La composición farmacéutica según la presente invención puede comprender otros principios activos que conducen a un efecto complementario o eventualmente sinérgico.

Las dosificaciones de la 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en las composiciones de la invención se pueden ajustar con el fin de obtener una cantidad de sustancia que es eficaz para obtener la respuesta terapéutica deseada para una composición particular al método de administración. La dosis eficaz del compuesto de la invención varía en función de numerosos parámetros tales como, por ejemplo, la vía de administración seleccionada, el peso, la edad, el sexo, la naturaleza de la patología, el tipo del o de los tratamientos anticancerosos administrados y la sensibilidad del individuo a tratar. En consecuencia, la posología óptima será determinada por el especialista en la materia en función de los parámetros que juzgue pertinentes. A pesar de que las dosis eficaces puedan variar en amplias proporciones, las dosis diarias podrían escalonarse entre 1 mg y 1000 mg por 24 horas, y preferentemente entre 1 y 200 mg, para un adulto de un peso medio de 70 kg, en una o varias tomas.

La invención se entenderá mejor haciendo referencia al ejemplo y a la figura siguiente.

Se muestra según la invención que la 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepinaposee la propiedad notable e inesperada de preservar la viabilidad de los cardiomiocitos expuestos a concentraciones tóxicas de un medicamento anticanceroso: la doxorrubicina. En la presente invención, la doxorrubicina se ha seleccionado a título puramente ilustrativo en base a su cardiotoxicidad reconocida. Se entiende que la utilidad de la 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se extiende a los otros medicamentos o combinaciones de medicamentos anticancerosos así como a las radiaciones ionizantes.

Los efectos de la 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina se han evaluado en el modelo celular siguiente: unos cardiomiocitos de rata se cultivan en presencia o en ausencia de doxorrubicina. Después de 48 horas, el sufrimiento celular se cuantifica mediante la determinación de la concentración de la lactatodeshidrogenasa (LDH); la LDH es un marcador del glicolisis anaeróbico.

Se constata que la doxorrubicina a la concentración de 1 y 10 µM afecta a la viabilidad de los cardiomiocitos de manera significativa y comparable a la de un agente tóxico seleccionado como referencia: el Triton X-100 (véase la figura adjunta). Se constata por otro lado que la 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-

1,5-benzoxatiepina, a la concentración de 10 µM reduce significativamente los efectos tóxicos de la doxorrubicina y preserva así la viabilidad de los cardiomiocitos.

La doxorrubicina no es conocida por interactuar directamente con el canal sódico Nav1.5. Sin embargo, según los resultados del experimento, resulta evidente que dicho canal tiene un papel determinante en la cardiotoxicidad de la doxorrubicina. En base a esta observación sorprendente, y sin prejuzgar el detalle de los mecanismos de citotoxicidad implicados en la doxorrubicina y más generalmente en los tratamientos anticancerosos, los inventores avanzan que la corriente sódica Nav1.5 lenta producida por el cardiomiocito en respuesta a su exposición a la doxorrubicina es necesaria y suficiente para dar cuenta de su toxicidad y más generalmente de la de los tratamientos anticancerosos. En otras palabras, en las células cardiacas y vasculares, la expresión o la amplificación de la corriente sódica lenta producida por el canal Nav1.5 representa una respuesta común a los tratamientos anticancerosos y responsable de la aparición de las cardiotoxicidades.

Es importante señalar que en las líneas celulares cancerosas sensibles a la doxorrubicina, la mezcla doxorrubicina/3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina es por lo menos tan citotóxica frente a las células tumorales como la doxorrubicina sola. La 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina no interfiere por lo tanto con los mecanismos responsables de la citotoxicidad de la doxorrubicina frente a las células cancerosas.

REIVINDICACIONES

1. 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización como medicamento en la prevención y/o el tratamiento de los efectos cardiotóxicos debidos a los medicamentos anticancerosos y/o a las radiaciones ionizantes.

2. 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que los medicamentos anticancerosos se seleccionan de entre los agentes alquilantes, los antimetabolitos, los agentes modificadores del ADN, los antibióticos antitumorales, los derivados túbulo-afines, los inhibidores de factores de crecimiento, los modificadores de la respuesta inmune u hormonal y/o las asociaciones posibles de estas diferentes categorías de medicamentos.

3. 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que el medicamento anticanceroso es la doxorrubicina.

4. 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada por que los efectos cardiotóxicos se traducen por unos trastornos del ritmo, una isquemia cardiaca, unas disfunciones cardiacas sistólicas, una pericarditis, una trombofilia o una insuficiencia cardiaca.

5. 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en pacientes con cáncer tratados, jóvenes o mayores, y que padecen una enfermedad cardiovascular y/o que acumulan unos factores de riesgo cardiovascular.

6. 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 5 en pacientes con cáncer tratados que tienen una fracción de eyección ventricular o una fracción de eyección ventricular izquierda inferior a la normal al inicio del tratamiento anticanceroso o en los que tienen una fracción de eyección ventricular que disminuye durante este tratamiento.

7. Composición farmacéutica, caracterizada por que contiene, como principio activo la 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su utilización como medicamento en la prevención y/o el tratamiento de los efectos cardiotóxicos debidos a los medicamentos anticancerosos y/o a las radiaciones ionizantes.

8. Composición farmacéutica para su utilización según la reivindicación 7, caracterizada por que los medicamentos anticancerosos se seleccionan de entre los agentes alquilantes, los antimetabolitos, los agentes modificadores del ADN, los antibióticos antitumorales, los derivados túbulo-afines, los inhibidores de factores de crecimiento, los modificadores de la respuesta inmune u hormonal y/o las asociaciones posibles de estas diferentes categorías de medicamentos.

9. Composición farmacéutica para su utilización según la reivindicación 7, caracterizada por que el medicamento anticanceroso es la doxorrubicina.

10. Composición farmacéutica para su utilización según una de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizada por que los efectos cardiotóxicos se traducen por unos trastornos del ritmo, una isquemia cardiaca, unas disfunciones cardiacas sistólicas, una pericarditis, una trombofilia o una insuficiencia cardiaca.

11. Composición farmacéutica para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, para su utilización en pacientes cancerosos tratados que tienen una fracción de eyección ventricular o una fracción de eyección ventricular izquierda inferior a la normal al inicio del tratamiento anticanceroso o en los que tienen una fracción de eyección ventricular que disminuye durante este tratamiento.

12. Composición farmacéutica para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, para su administración por vía oral o intravenosa.

13. Composición farmacéutica para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, para su administración simultánea con unos medicamentos anticancerosos.

14. Composición farmacéutica para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, para su administración de manera separada o escalonada con unos medicamentos anticancerosos.

15. Composición farmacéutica para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, caracterizada por que se presenta en forma de una unidad de dosificación diaria de la 3-(R)-[3-(2-metoxifeniltio)-2-(S)-metil-propil]amino-3,4-dihidro-2H-1,5-benzoxatiepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables comprendida entre 1 y 1000 mg.

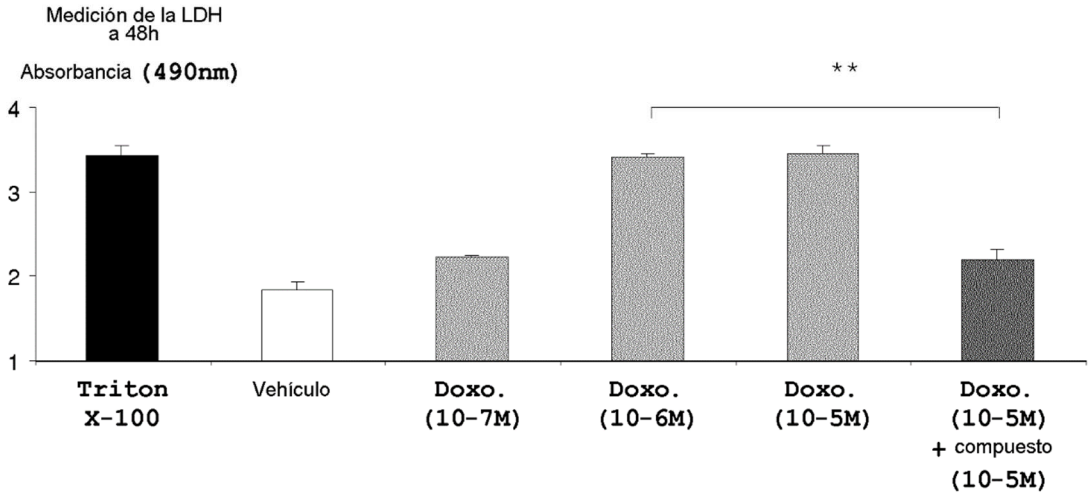


Figura única