

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 879**

21 Número de solicitud: 201130900

51 Int. Cl.:

**A61K 31/404** (2006.01)

**A61K 31/205** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

**31.05.2011**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**14.12.2012**

Fecha de la concesión:

**22.10.2013**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**04.11.2013**

73 Titular/es:

**SERVICIO ANDALUZ DE SALUD (50.0%)  
Avda. de la Constitución, 18  
41071 Sevilla (Sevilla) ES y  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ARAMBURU BODAS, Óscar;  
RUIZ ARMENTA, María Victoria;  
BLANCA LOBATO, Antonio Jesús;  
ZAMBRANO SEVILLA, Sonia;  
MIGUEL CARRASCO, José Luis;  
MONSERRAT GARCIA, María Teresa;  
ARIAS JIMÉNEZ, José Luis;  
MATE BARRERO, Alfonso y  
VÁZQUEZ CUETO, Carmen María**

74 Agente/Representante:

**ILLESCAS TABOADA, Manuel**

54 Título: **COMPOSICIONES Y PREPARACIONES COMBINADAS DE SUNITINIB Y L-CARNITINA**

57 Resumen:

Composición farmacéutica y preparación combinada que comprende Sunitinib y L-carnitina, para su uso en la elaboración de un medicamento útil en el tratamiento de carcinoma de células renales, de tumores del estroma gastrointestinal, y de tumores sólidos, en particular cánceres de seno, pulmón y colorectales.

ES 2 392 879 B1

## DESCRIPCIÓN

Composiciones y preparaciones combinadas de Sunitinib y L-carnitina.

La presente invención se encuentra dentro del campo de la Medicina y la Farmacia, y se refiere a una composición que comprende Sunitinib y L-carnitina, y a una preparación combinada de Sunitinib y L-carnitina, para evitar los efectos laterales negativos derivados de la administración de Sunitinib.

## ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

El Sunitinib es un fármaco inhibidor de la tirosina kinasa administrado por vía oral, cuya indicación actual comprende el tratamiento del carcinoma renal avanzado (Motzer *et al.*, 2006. *JAMA* 295: 2516-2524), y de los tumores gastrointestinales estromales (GIST) como alternativa al Imatinib (Demetri *et al.*, 2006. *Lancet* 368:1329-1338).

Las tirosinas kinasas (TKs) regulan diferentes procesos celulares, entre ellos la proliferación celular, de forma que la sobreexpresión de las mismas, de sus receptores o mutaciones que produzcan una activación permanente, pueden provocar el desarrollo de neoplasias (Yvonne *et al.*, 2008. *Toxicol Sci* 106(1):153-161).

Publicaciones recientes han mostrado que el uso de Sunitinib se asocia con descensos en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) (entre el 10 y el 21% de los pacientes), y dentro de éstos, del 3 al 15% desarrollan insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) (Motzer *et al.*, 2007. *N Engl J Med.* 11;356(2):115-24). Por otro lado, el tratamiento con inhibidores de la tirosina kinasa, y a través de mecanismos fisiopatológicos que no se conocen en profundidad, se relaciona claramente con la aparición o descompensación de hipertensión arterial (HTA) en la totalidad de los pacientes tratados, lo que nos lleva a sugerir que este factor podría tener un peso importante en el desarrollo de insuficiencia cardiaca (IC) (Faivre *et al.*, 2006. *J Clin Oncol* 24:25-35).

Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar la cardiotoxicidad del Sunitinib, entre los que se encuentran la toxicidad mitocondrial y el consecuente daño sobre el tejido cardiaco, pero en la actualidad hay pocos datos al respecto (Yvonne *et al.*, 2008. *Toxicol Sci* 106(1):153-161). Estudios experimentales con ratas tratadas con Sunitinib han mostrado lesiones estructurales en los miocardiocitos, con alteración de la función mitocondrial y aumento de apoptosis (Tammy *et al.*, 2007. *Lancet* 370:2011-2019). Aunque inicialmente se creyó que esta IC tenía un carácter reversible al abandonar el tratamiento, estudios de cohortes con seguimientos más prolongados han demostrado que no siempre esto es así.

La IC supone en la actualidad un gran problema de salud para la población, que además presenta una tendencia a ir incrementándose a lo largo de los años. Es una enfermedad grave, con deterioro de la calidad de vida, frecuentes hospitalizaciones y alta mortalidad. Una de las etiologías de IC es la miocardiopatía por fármacos, cuyo mayor exponente es el grupo de las antraciclinas, y donde se incluyen los inhibidores de las TKs, que emergen como nuevo grupo de fármacos cardiotóxicos. Sin embargo, y a diferencia de lo que sucede con las antraciclinas, la IC causada por Sunitinib suele aparecer precozmente tras el inicio del tratamiento, lo que sugiere que los mecanismos fisiopatológicos son distintos (Aarif *et al.*, 2008. *Cancer* 112: 2500-2508).

La L-carnitina (LC) es un nutriente, derivado aminoácido (amina cuaternaria) que actúa como cofactor esencial en el metabolismo de los ácidos grasos. Interviene en el transporte de los ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria, donde tiene lugar el catabolismo de los mismos mediante la beta-oxidación, para la producción de energía metabólica (Yucel *et al.*, 1998. *Clin Chem* 44: 148-154). La mayor parte de la LC existente en el organismo se encuentra en el músculo esquelético y miocardio, en forma libre o esterificada (acilcarnitina), desempeñando un papel muy importante como fuente de energía metabólica para el miocardio y la musculatura esquelética (Hulsmann & Dubelaar ML. In: L-carnitine and its role in medicine: from function to therapy. Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G, eds. London NW1 7DX: Academic Press Limited, 1992: 345-358). Por tanto, una deficiencia de LC en estos tejidos puede alterar su funcionalidad (Arsenian 1997. *Prog Cardiovasc Dis* 40: 265-286; Martin *et al.*, 2000. *Biochim Biophys Acta* 15: 330-336). Estudios previos de nuestro grupo de investigación han demostrado el efecto antihipertensivo, antioxidante, antiinflamatorio y cardioprotector de la LC en la HTA (Miguel-Carrasco *et al.*, 2008. *Am J Hypertens* 21:1231- 1237; Mate *et al.*, 2010. *Drug Discovery Today* 11: 484-492).

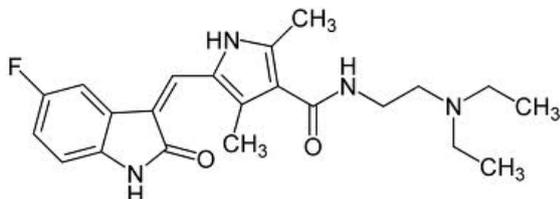
Ya que el Sunitinib no solo es uno de los fármacos más importantes para el tratamiento del carcinoma de células renales y tumores del estroma gastrointestinal resistentes al imatinib, sino que además está siendo evaluado actualmente para una amplia variedad de tumores sólidos, incluyendo cánceres de seno, pulmón y colorectales, resulta esencial encontrar un medio de impedir o paliar en gran medida sus efectos secundarios.

## DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una composición y una terapia combinada que disminuye los efectos secundarios del Sunitinib. Los autores de la presente invención demuestran en esta memoria que la LC podría actuar paliando o evitando la cardiotoxicidad del Sunitinib, mejorando las cifras de tensión arterial (TA) y los parámetros de estrés oxidativo ejerciendo, a su vez, un carácter cardioprotector que previene el desarrollo de insuficiencia cardiaca.

Así pues, un primer aspecto de la invención se refiere a una composición, en adelante composición de la invención, que comprende Sunitinib y L-carnitina. En una realización preferida de este aspecto, la composición es una composición farmacéutica. En otra realización más preferida, la composición comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización preferida, la composición además comprende otro principio activo.

5 En esta memoria se entiende por Sunitinib, un compuesto de fórmula (I):



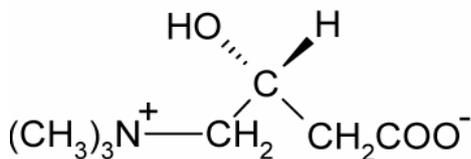
(I)

o cualquiera de sus sales, profármacos, derivados o análogos, o cualquiera de sus combinaciones.

10 La L-carnitina (L-3-hidroxi-4-N,N,N-trimetilaminobutirato) (LC) es un derivado aminoacídico presente en la mayoría de las especies animales y en muchos microorganismos y plantas. Se encuentra ampliamente distribuido por todo el organismo, aunque se presenta en mayores cantidades en el corazón y en el músculo esquelético (Rebouche 1992. *J. FASEB* 6: 3379-3386). La función principal de este derivado aminoacídico consiste en actuar como cofactor en el transporte de ácidos grasos al interior de la mitocondria, donde se produce la  $\beta$ -oxidación de los mismos, para la obtención de energía metabólica (Bremer J. *Physiol Rev* 1983; 63: 1420-1480), desempeñando un papel crucial en el metabolismo de los ácidos grasos. El 75% de la cantidad de LC requerida por el organismo proviene de la dieta. El resto se sintetiza endógenamente en el hígado, riñón y cerebro, a partir de los aminoácidos lisina y metionina (Tanphaichitr et al., 1973. *J Biol Chem* 248: 2176-2181).

15

En el contexto de la presente invención, se entiende como L-carnitina, un compuesto de fórmula (II):



20

(II)

o cualquiera de sus sales, profármacos, derivados o análogos, o cualquiera de sus combinaciones.

25 Tal como aquí se utiliza, el término "derivado" incluye tanto a compuestos farmacéuticamente aceptables, es decir, derivados del compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) que pueden ser utilizados en la elaboración de una composición farmacéutica o de un medicamento, como derivados farmacéuticamente no aceptables, ya que éstos pueden ser útiles en la preparación de derivados farmacéuticamente aceptables.

25

30 Asimismo, dentro del alcance de esta invención se encuentran los profármacos de los compuestos de fórmula (I) y/o de fórmula (II). El término "profármaco" tal como aquí se utiliza incluye a cualquier compuesto derivado de un compuesto de fórmula (I) y/o fórmula (II), por ejemplo, ésteres, incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, etc., carbamatos, amidas, etc., que, cuando se administra a un individuo es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, dicho compuesto de fórmula (I) y/o (II) en dicho individuo. Ventajosamente, dicho derivado es un compuesto que aumenta la biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I) y/o (II) cuando se administra a un individuo o que potencia la liberación del compuesto de fórmula (I) y/o (II) en un compartimento biológico. La naturaleza de dicho derivado no es crítica siempre y cuando pueda ser administrado a un individuo y proporcione el compuesto de fórmula (I) y/o (II) en un compartimento biológico de un individuo. La preparación de dicho profármaco puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

30

35

Otro aspecto de la invención se refiere a la composición de la invención para su uso como medicamento, o alternativamente, al uso de la composición de la invención para la elaboración de un medicamento.

40 Otro aspecto se refiere a la composición de la invención para el tratamiento de carcinoma de células renales, o alternativamente al uso de la composición de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de carcinoma de células renales.

40

Otro aspecto se refiere a la composición de la invención para el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal, o alternativamente al uso de la composición de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal.

5 Otro aspecto se refiere a la composición de la invención para el tratamiento de tumores sólidos, o alternativamente al uso de la composición de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de tumores sólidos. En una realización preferida de este aspecto de la invención, los tumores sólidos se seleccionan de la lista que comprende: cánceres de seno, pulmón y colorectales.

Otro aspecto de la invención se refiere a una preparación combinada que comprende Sunitinib y L-carnitina.

10 Debe enfatizarse que el término “preparación combinada” o también denominada “yuxtaposición”, en esta memoria, significa que los componentes de la preparación combinada no necesitan encontrarse presentes como unión, por ejemplo en una composición, para poder encontrarse disponibles para su aplicación separada o secuencial. De esta manera, la expresión “yuxtapuesta” implica que no resulta necesariamente una combinación verdadera, a la vista de la separación física de los componentes.

15 La L-carnitina, o sus sales, profármacos, derivados o análogos, pueden administrarse en una forma substancialmente pura a un mamífero, y preferiblemente un humano, o puede administrarse como parte de una composición más compleja. Cuando se administra formando parte de una composición, la cantidad de L-carnitina, o sus sales, profármacos, derivados o análogos, es tal que alcanza el efecto deseado, siendo por tanto una cantidad efectiva. Ejemplos de mezclas que pueden contener estos compuestos son, pero sin limitarse, extractos desecados de plantas, polvo de cacao, comida deshidratada, etc. Una persona que necesite L-carnitina, o sus sales, profármacos, derivados o análogos, puede consumirlos, por tanto, como un compuesto farmacéutico, o como parte de una composición que contiene alguno de estos compuestos, o sus combinaciones, por ejemplo como un suplemento dietético, o como una matriz alimentaria en el que alguno de estos compuestos o sus mezclas se añaden en una cantidad efectiva. Ejemplos de matrices alimentarias son, pero sin limitarse: leche, yogurt, queso, leche fermentada, leche de soja, cereales precocinados, galletas, pan, bollos, mantequilla, margarina, salchichas, aceites de freír, aceites vegetales, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de soja, aceite de girasol, condimentos, zumos de frutas, siropes, helados, productos congelado, gomas de mascar, y alimentos intermedios.

Otro aspecto de la invención se refiere a la preparación combinada de la invención para su uso por separado, simultáneo o secuencial como medicamento, o al uso por separado, simultáneo o secuencial de la preparación combinada de la invención, que comprende Sunitinib y L-carnitina, en la elaboración de un medicamento.

30 Otro aspecto de la invención se refiere a la preparación combinada de la invención para su uso por separado, simultáneo o secuencial en el tratamiento de carcinoma de células renales, o alternativamente, al uso por separado, simultáneo o secuencial de la preparación combinada de la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de carcinoma de células renales

35 Otro aspecto de la invención se refiere a la preparación combinada de la invención para su uso por separado, simultáneo ó secuencial en el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal, o alternativamente, al uso por separado, simultáneo o secuencial de la preparación combinada de la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal.

40 Otro aspecto de la invención se refiere a la preparación combinada de la invención para su uso por separado, simultáneo o secuencial en el tratamiento de tumores para el tratamiento de tumores sólidos, o alternativamente, al uso por separado, simultáneo o secuencial de la preparación combinada de la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de tumores sólidos.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, los tumores sólidos se seleccionan de la lista que consiste en: cánceres de seno, pulmón y colorectales.

45 Como se emplea aquí, el término “principio activo”, “sustancia activa”, “sustancia farmacéuticamente activa”, “ingrediente activo” ó “ingrediente farmacéuticamente activo” significa cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una enfermedad, o que afecta a la estructura o función del cuerpo del hombre u otros animales. El término incluye aquellos componentes que promueven un cambio químico en la elaboración del fármaco y están presentes en el mismo de una forma modificada prevista que proporciona la actividad específica o el efecto.

50 Tanto las composiciones de la presente invención, así como la preparación combinada de la invención pueden formularse para su administración a un animal, y más preferiblemente a un mamífero, incluyendo al hombre, en una variedad de formas conocidas en el estado de la técnica. Así, pueden estar, sin limitarse, en disolución acuosa estéril o en fluidos biológicos, tal como suero. Las disoluciones acuosas pueden estar tamponadas o no tamponadas y tienen componentes activos o inactivos adicionales. Los componentes adicionales incluyen sales para modular la fuerza iónica, conservantes incluyendo, pero sin limitarse a, agentes antimicrobianos, antioxidantes, quelantes, y similares, y nutrientes incluyendo glucosa, dextrosa, vitaminas y minerales. Alternativamente, las composiciones pueden prepararse para su administración en forma sólida. Las composiciones pueden combinarse con varios

vehículos o excipientes inertes, incluyendo pero sin limitarse a; aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto, o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa; agentes dispersantes tales como ácido algínico o almidón de maíz; lubricantes tales como estearato de magnesio, deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; o agentes aromatizantes tales como menta o salicilato de metilo.

Tales composiciones o preparaciones combinadas y/o sus formulaciones pueden administrarse a un animal, incluyendo un mamífero y, por tanto, al hombre, en una variedad de formas, incluyendo, pero sin limitarse a, intraperitoneal, intravenoso, intramuscular, subcutáneo, intracecal, intraventricular, oral, enteral, parenteral, intranasal o dérmico.

La dosificación para obtener una cantidad terapéuticamente efectiva depende de una variedad de factores, como por ejemplo, la edad, peso, sexo, tolerancia,... del mamífero. En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de Sunitinib y L-carnitina, profármacos, derivados o análogos del Sunitinib y de la L-carnitina que produzcan el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de dichos profármacos, derivados o análogos y el efecto terapéutico a conseguir. Los "adyuvantes" y "vehículos farmacéuticamente aceptables" que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los vehículos conocidos por los técnicos en la materia.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

#### EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que ponen de manifiesto la especificidad y efectividad de la L-carnitina para paliar los efectos secundarios no deseados de Sunitinib.

La invención se llevó a cabo diseñando un estudio de tipo experimental prospectivo, en el que se utilizaron ratas de la cepa Wistar, asignadas aleatoriamente a los siguientes grupos:

- 1.- Grupo control (que representaremos como WISTAR).
- 2.-Tratadas con Sunitinib a dosis de 25 mg/Kg de peso corporal y día disuelto en el agua de bebida (grupo WSU).
- 3- Tratadas con L-carnitina (LC) a dosis de 400 mg/Kg de peso corporal y día disuelta en el agua de bebida (grupo WLC).
- 4.-Tratadas con Sunitinib + LC a las mismas dosis antes descritas (grupo WSULC).

El efecto cardioprotector de la LC en el tratamiento con Sunitinib se estudió durante 10 semanas. La LC se administró desde el primer día. Por el contrario, el Sunitinib se administró en las últimas 8 semanas. Durante todo el periodo experimental se ha realizado un seguimiento semanal de las cifras de presión arterial y frecuencia cardiaca. Esta medida se ha llevado a cabo mediante el método indirecto de oclusión en la cola. Para ello se utiliza un medidor de presión acoplado a un sistema de recogida de datos con soporte informático.

Al finalizar el tratamiento, se procede a la obtención del peso del animal y a su sacrificio con una dosis letal de pentobarbital. Se extrae la sangre mediante punción cardiaca directa y se recoge en tubos con heparina. Esta sangre se usa para la determinación de hemoglobina y actividad de las enzimas antioxidantes, que se expresan en unidades/gramos de hemoglobina (U/g). Posteriormente, se extirpa el corazón, se limpia con suero fisiológico frío y se pesa. Las muestras se congelan por inmersión en nitrógeno líquido y se mantienen a -80° C hasta el momento de su uso. Posteriormente, los órganos se homogeneizan para el estudio de la determinación de las actividades enzimáticas y de la peroxidación lipídica, expresándose los resultados por gramos o miligramos de proteína, respectivamente.

En la **tabla I** se muestran los valores finales del peso corporal de los animales, la ganancia/pérdida de peso observada como consecuencia del tratamiento, así como el peso del corazón en valor absoluto y referido al peso del animal, en los cuatro grupos experimentales de animales.

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una  $p < 0.0084$  para el peso corporal final. Aplicando el análisis por test de Tukey se obtuvieron las siguientes significaciones:

- WISTAR-WSU:  $p < 0.05$

Analizando la ganancia/pérdida de peso de los animales obtenemos mediante el test de ANOVA una  $p < 0.0001$ , y aplicando el análisis por test de Tukey se obtuvieron las siguientes significaciones:

- WISTAR-WSU:  $p < 0.001$
- WISTAR-WSULC:  $p < 0.001$
- WSU-WSULC:  $p < 0.001$

5 En cuanto al peso del corazón, expresado en valor absoluto y en valor relativo, y una vez realizado el test de ANOVA, se obtuvo una  $p < 0.0001$  para los dos parámetros analizados. Aplicando el análisis por test de Tukey se obtuvieron las siguientes significaciones para el peso del corazón expresado en valor absoluto:

- WISTAR-WSU:  $p < 0.001$
- WSU-WSULC:  $p < 0.001$

Para la expresión en valor relativo:

- 10
- WISTAR-WSU:  $p < 0.001$
  - WSU-WSULC:  $p < 0.001$

En la **tabla II** se muestran las presiones arteriales diastólicas y sistólicas, así como la frecuencia cardiaca al finalizar el tratamiento en los cuatro grupos experimentales de animales.

15 Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una  $p < 0.0001$  para los tres parámetros analizados. Aplicando el análisis por test de Tukey se obtuvieron las siguientes significaciones para la presión sistólica final:

- WISTAR-WSU:  $p < 0.001$
- WSU-WSULC:  $p < 0.001$

Para la presión diastólica final:

- 20
- WISTAR-WSU:  $p < 0.001$
  - WSU-WSULC:  $p < 0.001$

Para la frecuencia cardiaca final:

- WISTAR-WSU:  $p < 0.001$
- WISTAR-WSULC:  $p < 0.05$
- WSU-WSULC:  $p < 0.001$

25 En la **tabla III** se muestra la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD) en eritrocitos de los cuatro grupos experimentales de animales.

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una  $p < 0.0001$ . Aplicando el análisis por test de Tukey se obtuvieron las siguientes significaciones para la SOD:

- 30
- WISTAR-WSU:  $p < 0.001$
  - WISTAR-WSULC:  $p < 0.05$
  - WSU-WSULC:  $p < 0.001$

En la **tabla IV** se muestra la actividad de la enzima glutatión peroxidasa (GPx) en eritrocitos de los cuatro grupos experimentales de animales.

35 Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una  $p < 0.0001$ . Aplicando el análisis por test de Tukey se obtuvieron las siguientes significaciones para la GPx:

- WISTAR-WSU:  $p < 0.001$
- WSU-WSULC:  $p < 0.001$

En la **tabla V** se muestra la actividad de la enzima glutatión reductasa (GR) en eritrocitos de los cuatro grupos experimentales de animales.

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una  $p < 0.0001$ . Aplicando el análisis por test de Tukey se obtuvieron las siguientes significaciones para la GR:

- WISTAR-WSU:  $p < 0.001$
- WSU-WSULC:  $p < 0.001$

5 En la **tabla VI** se muestra la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD) en el corazón de los cuatro grupos experimentales de animales.

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una  $p < 0.0001$ . Aplicando el análisis por test de Tukey se obtuvieron las siguientes significaciones para la SOD:

- WISTAR-WSU:  $p < 0.001$

10 • WISTAR-WSULC:  $p < 0.01$

- WSU-WSULC:  $p < 0.001$

En la **tabla VII** se muestra la actividad de la enzima glutatión peroxidasa (GPx) en el corazón de los cuatro grupos experimentales de animales.

15 Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una  $p < 0.009$ . Aplicando el análisis por test de Tukey se obtuvieron las siguientes significaciones para la GPx:

- WISTAR-WSU:  $p < 0.05$
- WSU-WSULC:  $p < 0.05$

En la **tabla VIII** se muestra la actividad de la enzima glutatión reductasa (GR) en el corazón de los cuatro grupos experimentales de animales.

20 Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una  $p = 0.4469$ , indicando que no existían diferencias significativas entre los cuatro grupos experimentales de animales.

En la **tabla IX** se muestra los valores de peroxidación lipídica observados en el corazón de los cuatro grupos experimentales de animales.

25 Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una  $p < 0.0001$ . Aplicando el análisis por test de Tukey se obtuvieron las siguientes significaciones:

- WISTAR-WSU:  $p < 0.001$
- WSU-WSULC:  $p < 0.001$

Estos resultados muestran que:

30 1. El peso corporal de los animales tratados con Sunitinib desciende significativamente, reducción que se aminora con el tratamiento simultáneo de LC. No se observaron diferencias significativas entre las ratas controles y las tratadas con LC.

35 2. El peso del corazón aumenta de forma significativa tras el tratamiento con Sunitinib, lo que demuestra la presencia de un corazón hipertrofiado en estas ratas. Esta hipertrofia cardíaca desaparece tras el tratamiento simultáneo con LC. No se apreciaron diferencias significativas entre los valores obtenidos en las ratas controles y las tratadas con LC.

3. La presión sistólica, diastólica y la frecuencia cardíaca aumentan significativamente tras el tratamiento con Sunitinib. La administración simultánea con LC llega a normalizar los valores de presiones sanguíneas y aminorar los de la frecuencia cardíaca. No existen diferencias significativas en estos parámetros entre las ratas controles y las tratadas con LC.

40 4. Las actividades de las enzimas antioxidantes en sangre, SOD, GPx y GR, disminuyen de forma significativa tras el tratamiento con Sunitinib, llegando estos valores a normalizarse, en caso de las dos últimas enzimas, con el tratamiento simultáneo con LC. No se observaron diferencias significativas entre los valores encontrados en las ratas controles y tratadas con LC.

45 5. Las actividades cardíacas de las enzimas antioxidantes, SOD y GPx, disminuyen de forma significativa tras el tratamiento con Sunitinib, aumentando estas actividades con el tratamiento simultáneo con LC. La actividad GR no se ve modificada en el corazón de los cuatro grupos experimentales de animales. No se observaron diferencias significativas entre los valores encontrados en las ratas controles y tratadas con LC.

6. La peroxidación lipídica aumenta en las ratas tratadas con Sunitinib, normalizándose los valores en el grupo sometido a tratamiento simultáneo con LC. No se observaron diferencias significativas entre los valores encontrados en las ratas controles y tratadas con LC.

**Tabla I.- Determinación del peso corporal final, ganancia/pérdida del mismo y peso del corazón**

	WISTAR	WLC	WSU	WSULC
Peso final (g)	336 ± 3.0	336.0 ± 4.6	311 ± 7.0	324 ± 5.4
Ganancia/pérdida de peso corporal	24.7 ± 2.1	23.2 ± 1.3	-16.5 ± 1.1	-4.8 ± 0.8
Peso corazón (g)	1.08 ± 0.02	1.02 ± 0.03	1.27 ± 0.03	1.04 ± 0.01
Peso corazón/peso corporal (%)	0.30 ± 0.06	0.30 ± 0.09	0.37 ± 0.09	0.31 ± 0.09

- 5 **Tabla II.- Valores finales de presión arterial sistólica (PS) y diastólica (PD) y valores finales de la frecuencia cardiaca (FC) (mm Hg)**

	WISTAR	WLC	WSU	WSULC
PS	119 ± 0.2	119 ± 1.0	150 ± 0.70	120 ± 1.2
PD	97.3 ± 1.2	99.5 ± 0.43	124 ± 1.7	101.8 ± 0.6
FC	373 ± 6.9	374.5 ± 8.9	527 ± 6.8	411 ± 13

**Tabla III.- Actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD) en eritrocitos (U/g Hb)**

	WISTAR	WLC	WSU	WSULC
SOD	3941 ± 259.07	4384 ± 130.98	1947 ± 156.75	3159 ± 180.79

- 10 **Tabla IV.- Actividad de la enzima glutatión peroxidasa (GPx) en eritrocitos (U/g Hb)**

	WISTAR	WLC	WSU	WSULC
GPx	234.80 ± 18.70	265.80 ± 15.41	107 ± 5.59	257 ± 19.17

**Tabla V.- Actividad de la enzima glutatión reductasa (GR) en eritrocitos (U/g Hb)**

	WISTAR	WLC	WSU	WSULC
GR	406 ± 33	370 ± 17	236 ± 10	423 ± 29

**Tabla VI.- Actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD) en corazón (U/g proteína)**

	WISTAR	WLC	WSU	WSULC
SOD	3458 ± 108	3573 ± 128	2244 ± 43	2942 ± 104

**Tabla VII.- Actividad de la enzima glutatión peroxidasa (GPx) en corazón (U/g proteína)**

	WISTAR	WLC	WSU	WSULC
GPx	166 ± 13	174 ± 16	119 ± 3.3	170 ± 9.3

**Tabla VIII.- Actividad de la enzima glutatión reductasa (GR) en corazón (U/g proteína)**

	WISTAR	WLC	WSU	WSULC
GR	3032 ± 94	3183 ± 140	3297 ± 93	3127 ± 127

5 **Tabla IX.- Medida de la peroxidación lipídica (PL) en corazón (pmol malondialdehído,MDA/45 min/ mg proteína)**

	WISTAR	WLC	WSU	WSULC
PL	167 ± 6	165 ± 4	265 ± 11	193 ± 5

10 En conclusión, el tratamiento con Sunitinib produce una disminución en el peso corporal junto con una hipertrofia cardiaca y un aumento en las medidas de la presión arterial sistólica y diastólica y en los valores de frecuencia cardiaca, factores todos estos que se atenúan con la administración simultánea de LC. Esta terapia combinada permite reducir la pérdida de peso corporal, la hipertrofia cardiaca, así como los valores de presión arterial asociados a la ingesta de Sunitinib. Por otro lado, el tratamiento simultáneo con Sunitinib y LC ha mejorado el estrés oxidativo sistémico y cardiaco producido por el primero, lo que implica al estrés oxidativo como uno de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el daño cardiaco tóxico del Sunitinib.

**REIVINDICACIONES**

- 1- Composición que comprende Sunitinib y L-carnitina.
- 2- Composición según la reivindicación anterior, donde la composición es una composición farmacéutica.
- 3- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 4- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la composición además comprende otro principio activo.
- 5- Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la elaboración de un medicamento.
- 10 6- El uso de la composición de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de carcinoma de células renales.
- 7- El uso de la composición de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal.
- 8- El uso de la composición de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de tumores sólidos.
- 15 9- El uso de la composición según la reivindicación anterior, donde los tumores sólidos se seleccionan de la lista que consiste en: cánceres de seno, pulmón y colorectales.
- 10- Preparación combinada que comprende Sunitinib y L-carnitina.
- 11- El uso por separado, simultáneo o secuencial de la preparación combinada que comprende Sunitinib y L-carnitina, en la elaboración de un medicamento.
- 20 12- El uso de la preparación combinada según la reivindicación 11, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de carcinoma de células renales.
- 13- El uso de la preparación combinada según la reivindicación 11, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal.
- 25 14- El uso de la preparación combinada según la reivindicación 11, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de tumores sólidos.
- 15- El uso de la preparación combinada según la reivindicación anterior, donde los tumores sólidos se seleccionan e la lista que consiste en cánceres de seno, pulmón y colorectales.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201130900

②② Fecha de presentación de la solicitud: 31.05.2011

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/404** (2006.01)  
**A61K31/205** (2006.01)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 20070141175 A1 (GOSTINE ET AL) 21.06.2007, página 1, párrafos 4-9, tablas.	1-15
A	ALBINI,A. ET AL.: "Cardiotoxicity of anticancer drugs: The need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention". Journal Natl. Cancer Inst. 2010, vol. 102, páginas 14-25.página 22, columna 1.	1-15
A	WO 2010063696 A1 (SIGMA-TAU) 10.06.2010, reivindicaciones	1-15

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
29.08.2012

Examinador  
H. Aylagas Cancio

Página  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, REGISTRY, HCAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.08.2012

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-15	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-15	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 20070141175 A1 (GOSTINE et al)	21.06.2007
D02	ALBINI,A. ET AL.: "Cardiotoxicity of anticancer drugs: The need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention". Journal Natl. Cancer Inst. 2010, vol. 102, páginas 14-25.página 22, columna 1.	
D03	WO 2010063696 A1 (SIGMA-TAU)	10.06.2010

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La presente solicitud se refiere a una composición que comprende sunitinib y L-carnitina y su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de tumores. La administración de la composición puede ser separada, simultánea o secuencial.

El documento D1 se refiere a la utilización de composiciones útiles para reducir los efectos tóxicos que provocan los agentes quimioterápicos. Emplea combinaciones que llevan L-carnitina, selenio y vitamina C. Entre los agentes quimioterápicos que se usan están los taxanos, antraciclinas, platino, etc.

El documento D2 es un review sobre la cardiotoxicidad de las drogas contra el cáncer y la necesidad de una prevención cardio-oncológica. En la tabla 1, hacen referencia a los problemas cardiovasculares del sunitinib y en la página 22, primera columna, último párrafo se cita a la L-carnitina compuesto que se ha propuesto como suplemento para reducir la cardiotoxicidad de la epirubicina que es una antraciclina.

El documento D3 se refiere al uso de alcanoil L-carnitina como potenciador de la actividad quimioterápica de distintos agentes entre los que se citan los inhibidores de la tirosina kinasa y entre ellos el imatinib.

Por lo tanto, no se conoce la combinación de sunitinib y L-carnitina y a la vista de que en la presente solicitud se comprueba el efecto protector de los efectos secundarios del sunitinib por la L-carnitina, se considera que en consecuencia que la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-15 de la presente solicitud tiene novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.