



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 305 215**

51 Int. Cl.:
A61K 31/015 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 36/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02708107 .4**
86 Fecha de presentación : **28.03.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1372677**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2004**

54 Título: **Uso de composiciones que comprenden derivados de sesquiterpeno para el tratamiento del cáncer.**

30 Prioridad: **28.03.2001 CA 2342403**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

73 Titular/es: **F.P.L. Pharma Inc.**
4030 St-Ambroise, Suite 352
Montréal, Québec H4C 2C7, CA

72 Inventor/es: **Pichette, André;**
Legault, Jean y
Madlmont, Jean-Claude

74 Agente: **Ruo, Alessandro**

ES 2 305 215 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

Uso de composiciones que comprenden derivados de sesquiterpeno para el tratamiento del cáncer.

5 Antecedentes de la invención**(a) Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevas composiciones antitumorales, y al uso de derivados de sesquiterpeno como agentes antitumorales.

(b) Descripción de la técnica anterior

Hasta la fecha, nunca se ha informado en la bibliografía de la actividad antitumoral del α -humuleno y del isocariofileno (γ -cariofileno), incluyendo revistas científicas y patentes. No obstante, recientemente, Rauter y col. han presentado una actividad citotóxica de algunos nuevos derivados del humuleno aislados a partir de *Asteriscus vogelii* (Rauter, A.P. y col.; *Phytochemistry*, 56, 167-171 (2001)). Estos derivados incluyen el ácido 8-oxo- α -humula-6Z,9Z-dien-12-oico, el ácido 8-oxo- α -humula-6E,9Z-dien-12-oico y el ácido 8-oxo- α -humula-6E,9E-dien-12-oico. Además, Zheng y col. en 1992 (Zheng, G-Q. y col.; *Journal of Natural Products*, 55, 999-1003 (1992)) han informado de una actividad anticarcinógena del β -cariofileno, el óxido de β -cariofileno y el α -humuleno. Es importante aclarar que anticarcinógeno indica una inhibición del proceso de carcinogénesis inducido mediante diversos agentes químicos. La investigación de Zheng y col. se limita al uso de estos compuestos en la prevención de cánceres. De hecho, Zheng y col. demuestran un incremento de la actividad de la glutatión-S-transferasa *in vivo* inducida por el β -cariofileno, el óxido de β -cariofileno y el α -humuleno. La glutatión-S-transferasa es una enzima responsable de la detoxificación de diversos xenobióticos tóxicos incluyendo los agentes anticarcinógenos. Aunque Zheng y col. sugieren que el incremento de la actividad de la glutatión-S-transferasa podría prevenir la formación de cánceres, no demuestran esta hipótesis y no investigan la actividad antitumoral de estos compuestos.

La actividad antitumoral del β -cariofileno y del óxido de β -cariofileno contra algunos tumores sólidos ha sido presentada por Kubo y col. en *Planta Medica* (Kubo, I. y col.; *planta Medica*, 62, 427-430, (1996)). La actividad antitumoral de estos compuestos primero se evaluó *in vitro* por los solicitantes, pero no se encontró una actividad biológica significativa para el β -cariofileno y el óxido de β -cariofileno. Además, otro grupo demuestra que el óxido de β -cariofileno es inactivo *in vitro* contra aproximadamente 10 líneas de células tumorales (Kaneda, N. y col.; *Journal of Natural Products*, 55, 654-659, (1992)). Finalmente, Tambe y col., en 1996, demostraron un efecto de citoprotección gástrica para el β -cariofileno por la inhibición de lesiones en la mucosa gástrica inducidas por agentes necrotizantes tales como etanol absoluto y HCl (Tambe, Y. y col.; *Planta Medica*. 62, 469-470).

Sería muy deseable estar provistos de nuevas composiciones antitumorales, del uso de derivados de sesquiterpeno como agentes antitumorales y sus procedimientos de tratamiento.

40

Resumen de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevas composiciones antitumorales, y el uso de derivados de sesquiterpeno como agentes antitumorales.

45

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una nueva composición antitumoral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un derivado de sesquiterpeno en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50

El derivado de sesquiterpeno se puede extraer de un aceite vegetal, incluyendo, aceite de *Pinus banksiana*, aceite de *Pinus divaricata*, aceite de *Pinus strobus*, aceite de *Pinus resinosa*, aceite de *Pinus sylvestris*, aceite de *Picea glauca*, aceite de *Picea mariana*, aceite de *Thuja occidentalis*, aceite de *Abies balsamea* y aceite de *Myrica gale*.

55

El derivado de sesquiterpeno de la presente invención incluye isocariofileno y α -humuleno.

Una composición antitumoral preferida de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un primer derivado de sesquiterpeno y de un segundo compuesto seleccionado del grupo constituido por isocariofileno y α -humuleno, dicho segundo compuesto que es diferente del primer derivado, un agente antivírico, un agente anticancerígeno, un agente inmunosupresor, y un agente anti-inflamatorio.

60

Preferentemente, la composición antitumoral de la presente invención comprende isocariofileno y α -humuleno como primer derivado de sesquiterpeno y un segundo derivado de sesquiterpeno seleccionado del grupo constituido por isocariofileno y α -humuleno, dicho segundo compuesto que es diferente del primer derivado.

65

De acuerdo con la presente invención, se proporciona el uso de una composición antitumoral de la presente invención para la preparación de un medicamento para la reducción del crecimiento tumoral.

ES 2 305 215 T3

De acuerdo con la presente invención, se proporciona el uso de la composición antitumoral de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un tumor.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para la reducción del crecimiento tumoral que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición antitumoral de la presente invención a un paciente.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de un tumor en un paciente, dicho procedimiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición antitumoral de la presente invención a un paciente.

Para los propósitos de la presente invención a continuación se definen los siguientes términos.

Se pretende que el término “derivado de sesquiterpeno” signifique uno de isocariofileno (γ -cariofileno), y α -humuleno.

Se pretende que el término “tumor” signifique cualquier tipo de tumor de una célula seleccionada del grupo de mama, prostático, pulmonar, bronquial, tracto gastrointestinal, estómago, colon, piel, riñón, cerebro, leucémico, hígado, pancreático, hueso y articulaciones, sistema nervioso central, sistema nervioso periférico, corazón, gónadas (ovarios), genitourinario, esofágico, faringe, neuroendocrino, nariz y senos paranasales, y oído interno. El tumor puede ser benigno o maligno. El tumor está previsto que incluya, carcinoma, neoplasma, neuroma, carcinoide, blastoma, adenocarcinoma, y melanoma.

Se pretende que el término “vehículo farmacéuticamente aceptable” signifique cualquier vehículo o adyuvante adecuado para cualquier modo de administración para proporcionar a un mamífero, especialmente a un humano, una dosis eficaz de la composición antitumoral de la presente invención. Por ejemplo, el modo de administración, incluye sin limitación, la administración por vía oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, parenteral y tópica. Las formas de dosificación incluyen, sin limitación, comprimidos, cápsulas, polvos, disoluciones, dispersiones, suspensiones, cremas, ungüentos y aerosoles.

Se pretende que el término “paciente” signifique cualquier paciente mamífero, que incluye, un humano, canino, bovino, porcino, murino, caprino, ovino, felino, y equino.

Breve descripción de los dibujos

la Fig. 1A ilustra la estructura molecular del α -humuleno;

la Fig. 1B ilustra la estructura molecular del β -cariofileno;

la Fig. 1C ilustra la estructura molecular del γ -cariofileno;

la Fig. 1D ilustra la estructura molecular del óxido de cariofileno;

la Fig. 2 ilustra la evaluación de la actividad antitumoral del aceite esencial de pino sobre células tumorales L1210 murinas implantadas en ratones B6D2F1; y

la Fig. 3 ilustra la evaluación de la actividad antitumoral del β -cariofileno + humuleno comparado con el β -cariofileno + isocariofileno sobre células tumorales L1210 murinas implantadas en ratones B6D2F1.

Descripción detallada de la invención

Sorprendentemente, y de acuerdo con la presente invención, se proporcionan evidencias *in vivo* que apoyan la utilidad de la presente composición antitumoral.

55 *Cultivo celular*

Se adquirieron fibroblastos humanos normales en Biopredic International (Rennes, Francia). Este cultivo congelado se obtuvo de restos quirúrgicos abdominales de mujeres de 36 años de edad y las células usadas en este trabajo proceden del paso de cultivo 7^o al 12^o. Se establecieron las líneas celulares de melanoma humano M4BEU y M3DAU en el laboratorio del Dr. J. F. Doré (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale INSERM, Unit 218, Lion, Francia) procedentes de biopsias de especímenes metastáticos (Thomasset, N. y col.; British Journal of Cancer, 46, 58-66 (1982)). La línea celular de carcinoma de colon murino CT-26 se obtuvo del Dr I.J. Fidler (University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston). Las líneas celulares humanas de adenocarcinoma de cáncer de mama MCF-7 y MDA-MB-231, adenocarcinoma prostático PC-3, adenocarcinoma de ovario SK-OV-3, carcinoma pulmonar A-549, adenocarcinoma de colon DLD-1, y las líneas celulares murinas de melanoma B16 y de fibroblastos L-929 se adquirieron en la American Type of Culture Collection (ATCC) o en la European Collection of Cell Cultures (ECACC; Salisbury, Reino Unido). Los cultivos celulares madre se mantuvieron en forma de monocapas en matraces de cultivo de 75 cm² en medio esencial mínimo Eagle de GlutamaxTM con sales de Earle (Gibco-BRL, Paisley, Escocia)

ES 2 305 215 T3

suplementado con suero fetal bovino al 10% (Sigma), y 5 ml de una disolución de vitaminas 100X (Gibco), 5 ml de piruvato sódico 100 mM (Gibco), 5 ml de aminoácidos no esenciales 100X (Gibco) y 2 mg de base de gentamicina (Gibco). Las células se crecieron en un incubador humidificado a 37°C que contenía CO₂ al 5%.

5 *Ensayos de supervivencia in vitro*

Las células se pusieron en placa a una densidad de 5 x 10³ células por pocillo en microplacas de 96 pocillos (Nunc™, Nunc) en 100 µl de medio de cultivo y se dejaron adherir durante 16 horas antes del tratamiento. A continuación, a 100 µl de medio de cultivo que contiene aceite esencial de *Pinus divaricata*, aceite esencial de *Thuya occidentalis*, aceite esencial de *Abies balsamea*, α-humuleno (Sigma-Aldrich); se le añadió isocariofileno (Sigma-Aldrich) y se incubó a 37°C durante 48 horas. Todos los compuestos se disolvieron en etanol y la concentración final de etanol en el medio de cultivo se mantuvo al 0,5% (v/v). El efecto de los aceites esenciales y de los compuestos de aceite sobre la proliferación de las células tumorales se valoró usando una prueba de reducción de la resazurina.

15 *Prueba de reducción de la resazurina*

La resazurina se ha identificado recientemente como el colorante alamar Blue (O'Brien, J. y col.; European Journal of Biochemistry, 267, 5421-6, (2000)). La prueba de reducción de la resazurina (RRT) se llevó a cabo según el protocolo descrito en el presente documento. Resumiendo, las placas se enjuagaron con 200 µl de PBS (37°C, Gibco) a 37°C usando un lavador de microplacas automático (Cell Wash™, LabSystems, Helsinki, Finlandia) y se vaciaron volcándolas sobre papel absorbente. A continuación, se añadió a cada pocillo 150 µl de una disolución de resazurina de 25 µg/ml en RPMI 1640 sin rojo de fenol usando un dispensador microvolumétrico automático (Multidrop 384™ LabSystems). Las placas se incubaron 1 h a 37°C en una atmósfera humidificada con el 5% de CO₂ para la aparición de fluorescencia en las células vivas. A continuación se midió la fluorescencia en un lector automático de placas de 96 pocillos Fluoroskan Ascent FL™ (LabSystems) usando una longitud de onda de excitación de 530 nm y 590 nm de emisión. La fluorescencia es proporcional al número de células vivas en el pocillo y se calculó la CI₅₀ (concentración del fármaco necesaria para inhibir la proliferación celular en un 50%) a partir de la curva del porcentaje de supervivencia dependiente de la concentración, definida como la fluorescencia en los pocillos experimentales como porcentaje de la de los pocillos control, restando los valores de los blancos.

30 *Evaluación de la actividad antitumoral en ratones*

Se obtuvieron ratones macho B6D2F1, 18-20 g, en Iffa Credo (Lion, Francia). La línea celular de leucemia murina, L1210 (1 x 10⁵), se implantó intraperitonealmente el día 0. El tratamiento se administró intraperitonealmente el día -1, -5 y -9 y se administró como una inyección de 0,2 ml/25 g de peso corporal de ratón. Cada grupo experimental contenía seis animales. Cada agente que incluye aceite esencial de pino, β-cariofileno (Fig. 1B), α-humuleno (Fig. 1A) e isocariofileno (γ-cariofileno, Fig. 1C) se administró a 1000 mg/kg.

40 *Identificación de los productos naturales bioactivos y resultados de los estudios de la actividad biológica*

Se evaluaron los aceites esenciales de pino de Banks (*Pinus banksiana* o *Pinus divaricata*), tuya occidental (*Thuya occidentalis*), abeto balsámico (*Abies balsamea*), para su actividad citotóxica contra diversas líneas celulares tumorales (Tabla 1). La inhibición del crecimiento celular se midió mediante la fluorescencia inducida por la transformación metabólica de la resazurina en resorufina. La fluorescencia es proporcional a las células vivas y permite evaluar la concentración que inhibe el 50% del crecimiento celular (CI₅₀). Diversos aceites esenciales han demostrado una actividad citotóxica contra todas las líneas celulares tumorales incluyendo: adenocarcinoma de mama MCF-7 y MDA-MB-231, adenocarcinoma prostático PC-3, adenocarcinoma de ovario SK-OV-3, carcinoma pulmonar A-549, adenocarcinoma de colon DLD-1, y melanoma M4BEU y M3DAU.

La actividad citotóxica del constituyente del aceite de sesquiterpeno se evaluó respecto de diversas líneas celulares para identificar los compuestos bioactivos. Un sesquiterpeno de la familia del humuleno, el α-humuleno (también conocido como α-cariofileno, 2,6,6,9-tetrametil-1,4,8-cicoundecatrieno) (Fig. 2), es un compuesto de aceite esencial que muestra una actividad significativa contra células tumorales (Tabla 2). De hecho, el α-humuleno es activo (< 100 µmol) contra el adenocarcinoma de mama MCF-7, adenocarcinoma prostático PC-3, carcinoma pulmonar A-549, adenocarcinoma de colon DLD-1, y melanoma M4BEU (Tabla 2).

Se ha evaluado la actividad citotóxica de un sesquiterpeno relacionado con el α-humuleno (Fig. 3), el isocariofileno. El isómero *cis* del β-cariofileno o isocariofileno (también conocido como γ-cariofileno, Z-cariofileno, *cis*-4,11,11-trimetil-8-metilenbicyclo[7.2.0]undec-4-eno) muestra, como el α-humuleno, una actividad citotóxica (<100 µmol, Tabla 2) contra todas las células tumorales probadas. Además, el isocariofileno muestra ser significativamente menos activo contra células normales de fibroblasto en comparación con las células tumorales (>100 µmol, Tabla 2).

Se evaluó la actividad antitumoral del aceite esencial de pino sobre células tumorales L1210 murinas implantadas en ratones B6D2F1. En la Fig. 2, los resultados muestran que el aceite esencial de pino incrementa la supervivencia de los ratones. Además, se evaluó la actividad antitumoral *in vivo* del sesquiterpeno que incluye el β-cariofileno en combinación con humuleno y el β-cariofileno en combinación con isocariofileno. Los resultados que aparecen en la Fig. 3 muestran que el β-cariofileno con humuleno así como el β-cariofileno con isocariofileno dieron como resultado un incremento en la esperanza de vida.

TABLA 1

Actividad citotóxica del aceite esencial de <i>Pinus divaricata</i> , <i>Thuya occidentalis</i> y <i>Abies balsamea</i> frente a diversas líneas celulares tumorales				
		CI ₅₀ (% v,v) ^a		
Tejido	Líneas celulares	<i>Pinus divaricata</i>	<i>Thuya occidentalis</i>	<i>Abies balsamea</i>
Adenocarcinoma de mama humano	MCF-7 ^{c,d}	0,11 ± 0,02 ^b	0,12 ± 0,03 ^b	0,15 ± 0,07 ^b
Adenocarcinoma de mama humano	MDA-MB-231 ^{c,d}	0,067 ± 0,003 ^b	0,070 ± 0,004 ^b	0,20 ± 0,01 ^b
Adenocarcinoma prostático humano	PC-3 ^{d,e}	ND ^c	ND ^c	0,19 ± 0,04 ^b
Adenocarcinoma de ovario humano	SK-OV-3 ^e	0,038 ± 0,002	0,043 ± 0,002	0,10 ± 0,01 ^b
Carcinoma de pulmón humano	A-549 ^{d,e}	0,028 ± 0,001	0,086 ± 0,003	0,13 ± 0,03 ^b
Adenocarcinoma de colon humano	DLD-1 ^{d,e}	ND ^c	ND ^c	0,16 ± 0,03 ^b
Melanoma humano	M4BEU ^f	0,047 ± 0,004	0,11 ± 0,01	0,14 ± 0,03 ^b
Melanoma humano	M3DAU ^f	0,064 ± 0,04	0,20 ± 0,02	0,22 ± 0,07 ^b
Fibroblasto humano	Fibroblasto ^g	0,07 ± 0,02	0,16 ± 0,03	0,24 ± 0,06 ^b
Melanoma de ratón	B16-F0 ^{d,e}	ND ^c	ND ^c	0,09 ± 0,02 ^b
Tejido conectivo subcutáneo de ratón	L-929 ^{d,e}	0,035 ± 0,08	0,107 ± 0,008	0,18 ± 0,01 ^b
Carcinoma de colon de ratón	CT-26 ^h	0,054 ± 0,002	0,061 ± 0,004	0,087 ± 0,004 ^b

^a Concentración que inhibe el crecimiento celular en un 50%

^b Los valores son la media ± DE de tres determinaciones.

^c ND: no determinado

^d ATCC : American Type Culture Collection.

^e ECACC (Salisbury, Reino Unido) : European Collection of Cell Culture.

^f Thomasset N, Quash G, Dore JF. (1982). Diamine oxidase activity in human

melanoma cell lines with different tumorigenicity in nude mice. *Br. J. Cancer.* Jul; 46 (1): 58-66.

^g Biopredic International (Rennes, Francia).

^h Brattain MG, Strobel-Stevens J, Fine D, Webb M, Sarrif AM. (1980). Establishment of mouse colonic carcinoma cell lines with different metastatic properties. *Cancer Res.* Jul; 40 (7): 2142-6.

TABLA 2

Actividad citotóxica de sesquiterpenos frente a diversas líneas celulares		
CI ₅₀ (µM)		
Líneas celulares	Isocariofileno	α-humuleno
MCF-7	84 ± 6 ^b	73 ± 2 ^b
PC-3	87 ± 8 ^b	73 ± 2 ^b
A-549	59 ± 4 ^b	68 ± 2 ^b
DLD-1	124 ± 17 ^b	71 ± 2 ^b
M4BEU	43 ± 3 ^b	55 ± 2 ^b
Fibroblasto	124 ± 15 ^b	85 ± 5 ^b
L-929	34,0 ± 0,8 ^b	50,2 ± 0,3 ^b
CT-26	46 ± 1 ^b	53 ± 1 ^b

^a Concentración que inhibe el crecimiento celular en un 50%.

^b Los valores son la media ± DE de tres determinaciones.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es sólo para la conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto el máximo cuidado al compilar las referencias, no pueden excluirse posibles errores u omisiones y la OEP niega cualquier responsabilidad al respecto.

Documentos de patentes no citados en la descripción

- RAUTER, A.P. *et al. Phytochemistry*, 2001, vol. 56, 167-171 [0002]
- ZHENG, G-Q. *et al. Journal of Natural Products*, 1992, vol. 55, 999-1003 [0002]
- KUBO, I. *et al. planta Medica*, 1996, vol. 62, 427-430 [0003]
- KANEDA, N. *et al. Journal of Natural Products*, 1992, vol. 55, 654-659 [0003]
- TAMBE, Y. *et al. Planta Medica*, vol. 62, 469-470 [0003]
- THOMASSET, N. *et al. British Journal of Cancer*, 1982, vol. 46, 58-66 [0022]
- O'BRIEN, J. *et al. European Journal of Biochemistry*, 2000, vol. 267, 5421-6[0024]
- THOMASSET N; QUASH G; DORE JF. Diamine oxidase activity in human melanoma cell lines with different tumorigenicity in nude mice. *Br. J. Cancer.*, July 1982, vol. 46 (1), 58-66 [0029]
- BRATTAIN MG; STROBEL-STEVENS J; FINE D; WEBB M; SARRIF AM. Establishment of mouse colonic carcinoma cell lines with different metastatic properties. *Cancer Res.*, July 1980, vol. 40 (7), 2142-6 [0029]

ES 2 305 215 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de una composición antitumoral contra tumores sólidos que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un derivado de sesquiterpeno seleccionado del grupo constituido por isocariofileno y α -humuleno en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para la reducción del crecimiento tumoral.

2. El uso de la reivindicación 1, en el que dicho derivado se extrae de un aceite vegetal.

10 3. El uso de la reivindicación 2, en el que dicho aceite vegetal se selecciona del grupo constituido por aceite de *Pinus banksiana*, aceite de *Pinus divaricata*, aceite de *Pinus strobus*, aceite de *Pinus resinosa*, aceite de *Pinus sylvestris*, aceite de *Picea glauca*, aceite de *Picea mariana*, aceite de *Thuya occidentalis*, aceite de *Abies balsamea* y aceite de *Myrica gale*.

15 4. El uso de la reivindicación 1, en el que dicha composición comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un segundo compuesto seleccionado del grupo constituido por isocariofileno y α -humuleno, dicho segundo compuesto que es diferente del primer derivado; un agente anticancerígeno, un agente inmunosupresor, y un agente antiinflamatorio.

20 5. El uso de la reivindicación 1, en el que dicho tumor es de una célula seleccionada del grupo de mama, prostático, pulmonar, bronquial, tracto gastrointestinal, estómago, colon, piel, riñón, cerebro, leucémico, hígado, pancreático, hueso y articulaciones, sistema nervioso central, sistema nervioso periférico, corazón, gónadas, genitourinario, esofágico, faringe, neuroendocrino, nariz y senos paranasales, y oído interno.

25 6. El uso de la reivindicación 5, en el que dicho tumor se selecciona del grupo de carcinoma, neoplasma, neuroma, carcinoide, blastoma, adenocarcinoma, y melanoma.

30 7. Uso de una composición antitumoral contra tumores sólidos que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un derivado de sesquiterpeno seleccionado del grupo constituido por isocariofileno y α -humuleno en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un tumor en un paciente.

35 8. El uso de la reivindicación 7, en el que dicho tumor procede de una célula seleccionada del grupo de mama, prostático, pulmonar, bronquial, tracto gastrointestinal, estómago, colon, piel, riñón, cerebro, leucémico, hígado, pancreático, hueso y articulaciones, sistema nervioso central, sistema nervioso periférico, corazón, gónadas, genitourinario, esofágico, faringe, neuroendocrino, nariz y senos paranasales, y oído interno.

40 9. El uso de la reivindicación 7, en el que dicho tumor se selecciona del grupo de carcinoma, neoplasma, neuroma, carcinoide, blastoma, adenocarcinoma, y melanoma.

10. El uso de la reivindicación 7, en el que dicho derivado se extrae de un aceite vegetal.

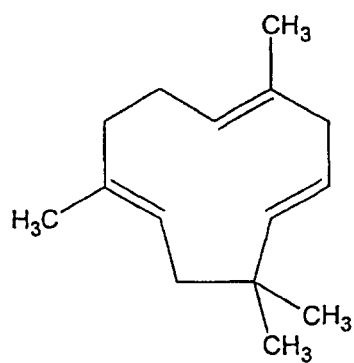
45 11. El uso de la reivindicación 7, en el que dicho aceite vegetal se selecciona del grupo constituido por aceite de *Pinus banksiana*, aceite de *Pinus divaricata*, aceite de *Pinus strobus*, aceite de *Pinus resinosa*, aceite de *Pinus sylvestris*, aceite de *Picea glauca*, aceite de *Picea mariana*, aceite de *Thuya occidentalis*, aceite de *Abies balsamea* y aceite de *Myrica gale*.

50 12. El uso de la reivindicación 7, en el que dicha composición comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un segundo compuesto seleccionado del grupo constituido por isocariofileno y α -humuleno, dicho segundo compuesto que es diferente del primer derivado; un agente anticancerígeno, un agente inmunosupresor, y un agente antiinflamatorio.

55

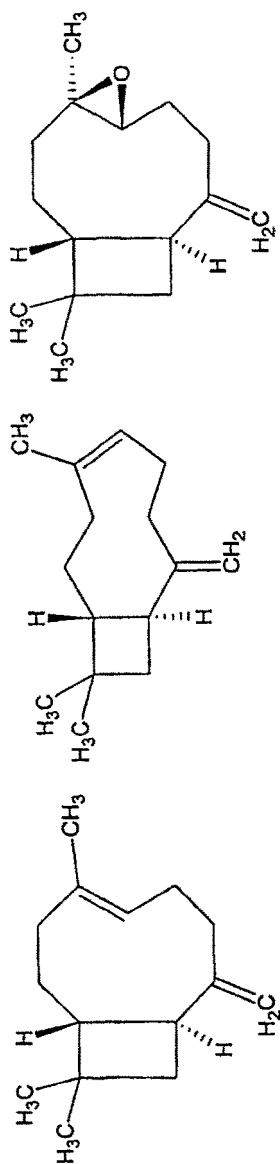
60

65



α -humuleno

Fig. 1A



β-cariofileno

Fig. 1B

γ-cariofileno

Fig. 1C

óxido de cariofileno

Fig. 1D

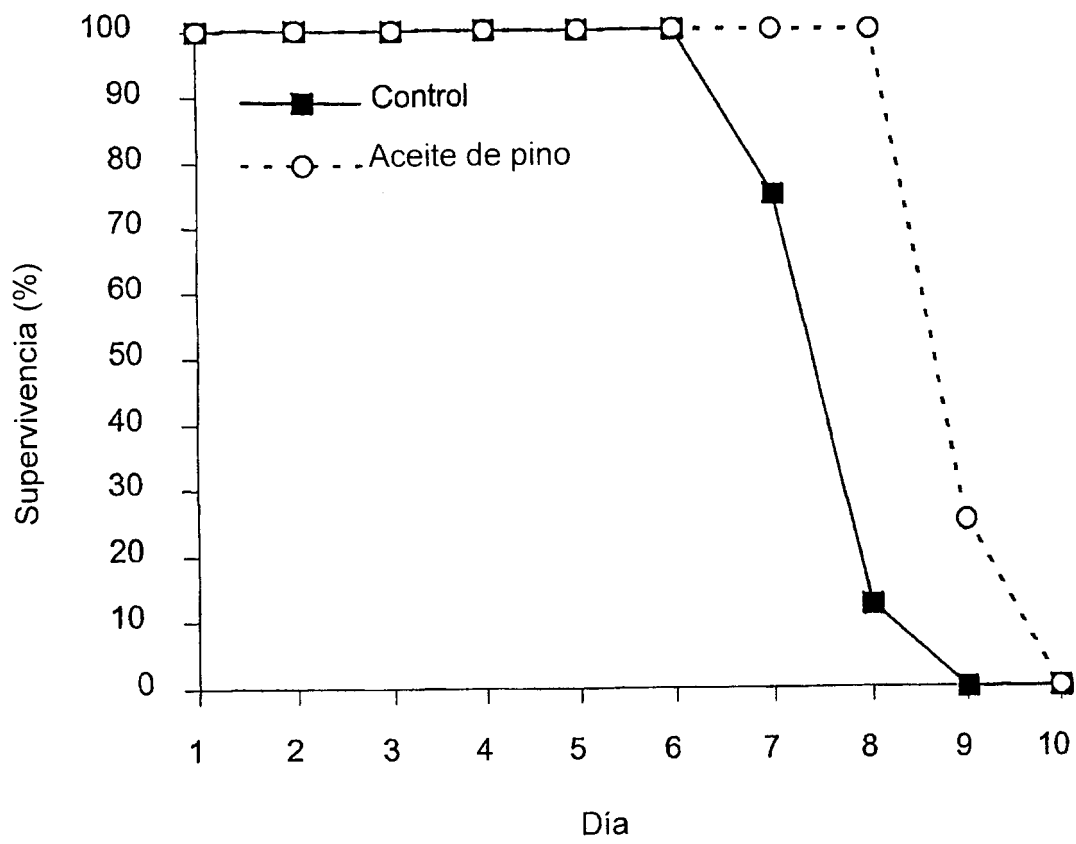


Fig. 2

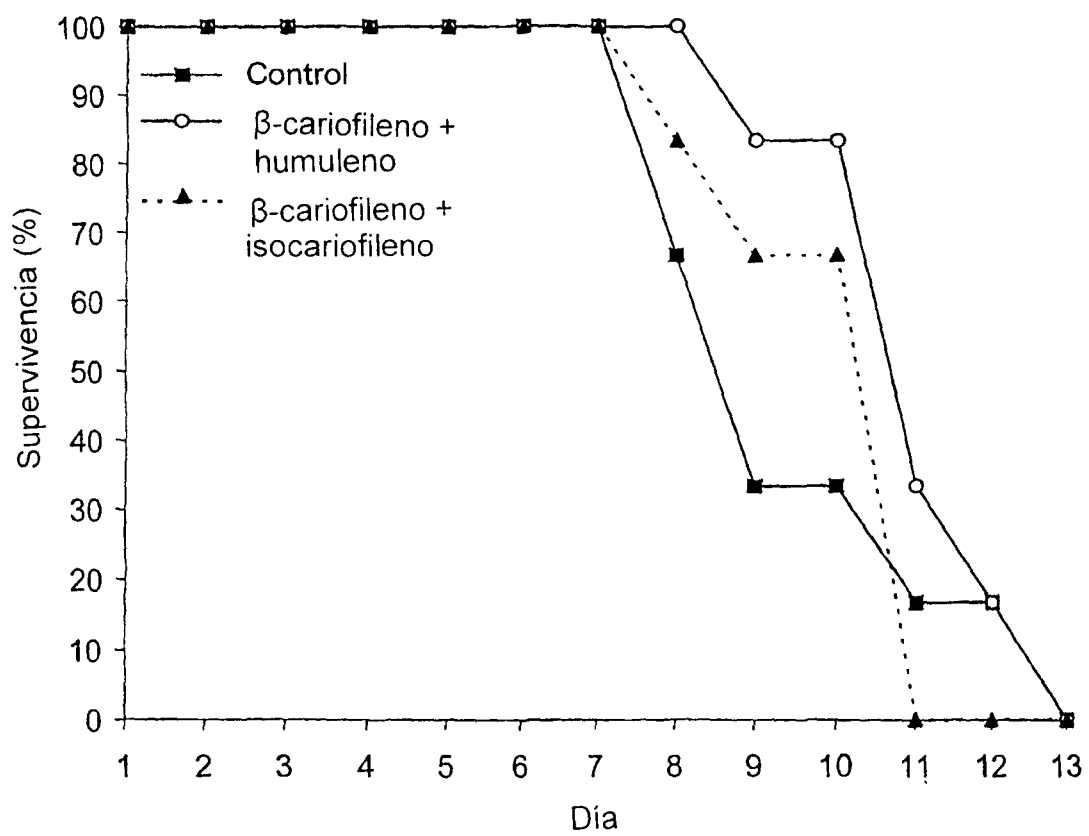


Fig. 3