



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 353 384**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/335** (2006.01)

**A61K 31/365** (2006.01)

**C07D 493/20** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04710592 .9**

96 Fecha de presentación : **12.02.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1594491**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.11.2005**

54

Título: **Uso de artemisinina para tratar tumores inducidos por virus oncogénicos y para tratar infecciones víricas.**

30

Prioridad: **12.02.2003 US 446743 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2011**

73

Titular/es: **Georgetown University**  
**37th and O Streets Nw**  
**Washington, District of Columbia 20007-1408, US**

72

Inventor/es: **Hartmann, Dan-Paul;**  
**Schlegel, Richard y**  
**Baegel, Astrid**

74

Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 353 384 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

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

**[0001]** A pesar de la llegada de la prueba del análisis citológico de Papanicolaou (Pap), los cánceres y precánceres de cuello uterino siguen siendo problemas de salud importantes para las mujeres, en especial en mujeres poco controladas en los Estados Unidos y en los países en desarrollo. En el mundo mueren 250.000 mujeres al año de este cáncer. La displasia de cuello uterino es un cambio premaligno o precancerígeno de las células del cuello uterino y, sin tratamiento, puede progresar a cáncer de cuello uterino.

10 **[0002]** El factor de riesgo principal para el cáncer de cuello uterino es la infección por el virus del papiloma humano (VPH). Las infecciones por el virus del papiloma humano son responsables de 99% de los cánceres de cuello uterino en las mujeres, así como de la mayoría de los carcinomas de células escamosas anorrectales. Además los virus del papiloma se encuentran en carcinomas de células escamosas y basales de la piel, así como en carcinoma de células escamosas de la boca, orofaringe y laringe. Los virus del papiloma también inducen muchos tumores benignos incluyendo verrugas genitales y verrugas comunes de las manos y pies. También inducen papilomas laríngeos en niños y adultos. Actualmente, no hay terapias farmacológicas disponibles para el tratamiento de las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) y los tumores acompañantes que inducen.

**[0003]** Los ensayos clínicos han evaluado la inyección de interferón en lesiones del virus del papiloma y han mostrado algún efecto. Sin embargo, las infecciones víricas recurren inmediatamente después de retirar el interferón. Las aplicaciones tópicas de otros compuestos tales como el 5-fluorouracilo (5FU) y la podofilotoxina son tóxicas y matan tanto a las células infectadas como a las normales. Estos tratamientos no son muy eficaces y no se dirigen específicamente a las células tumorales. Una terapia reciente que se está ensayando es el uso de Terapia iónica contra virus (ICVT), desarrollada por Henderson Marley (véase, p. ej., los documentos WO 01/49300, WO 01/49242, WO 01/66100, WO 02/24207). Puesto que no se encuentran disponibles terapias antivíricas para las infecciones por el virus del papiloma, el enfoque clínico actual es desarrollar una vacuna que prevenga la infección. Las vacunas son una gran promesa y en los estudios con animales se ha encontrado que son muy protectoras. Sin embargo, entre los 100 tipos de virus del papiloma que infectan a los seres humanos, hay al menos 5 tipos que inducen cáncer de cuello uterino, y será necesario desarrollar una vacuna multivalente con el fin de

prevenir este cáncer en mujeres. Los ensayos actuales están evaluando solo una vacuna monovalente contra el VPH tipo 16 y estos ensayos no estarán completos hasta dentro de varios años. Por lo tanto será necesario desarrollar técnicas para expresar las proteínas de la cápsida de los otros tipos de VPH, lo cual no es necesariamente un  
5 procedimiento rutinario.

**[0004]** El documento EP0428773 describe la artemisinina y compuestos relacionados y el uso de los mismos en el tratamiento de afecciones de la piel, tales como tumores de origen vírico incluyendo verrugas.

**[0005]** El documento US5219880 da a conocer el uso de artemisinina y  
10 compuestos relacionados para el tratamiento de tumores de piel inducidos por virus tales como verrugas, destinado a la aplicación tópica.

**[0006]** Efferth y col. (*J. Mol. Med.* 2002, 80, 233 - 242) menciona que el artesunato inhibe el citomegalovirus humano (CMVH), herpes simple 1 (VHS-1) y VIH-1. El documento CN1105238 (Derwent 1997-320247) muestra medicamentos de  
15 artemisinina y su uso para el tratamiento del SIDA.

**[0007]** El documento CN1114563 (Derwent WPI 1997-503678) se refiere al artesunato y a su uso para el tratamiento del SIDA.

**[0008]** El documento EP0713877 describe el uso de carbamatos de dihidroartemisinina para el tratamiento del SIDA.

**[0009]** El documento WO04/041176 menciona la artemisinina y sus análogos y el uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades inducidas por virus Flaviridae. Este documento es solo la técnica anterior según el Artículo 54(3) de EPC.

**[0010]** Durante muchos años, las enfermedades víricas se han considerado no tratables por quimioterapia antivírica selectiva, porque se asumía que el ciclo de  
25 replicación del virus estaba demasiado estrechamente entrecruzado con el metabolismo celular normal y cualquier intento de eliminar la reproducción del virus también mataría (o dañaría gravemente) a las células no infectadas. Claramente existe la necesidad de procedimientos adicionales para tratar afecciones tales como infecciones víricas y cánceres (p. ej., cáncer de cuello uterino) que resultan de la infección vírica,  
30 que son un problema importante de salud pública.

#### RESUMEN DE LA INVENCION

**[0011]** La presente invención se refiere a medios, como se define en las reivindicaciones, para tratar una infección causada por virus, incluyendo virus de linfocitos T humano de tipo 1 (VLTH-1), virus de Epstein-Barr (EBV), virus del  
35 herpes humano de tipo 8 (VHH8) o virus de tipo SV40, así como al tratamiento de

trastornos de cuello uterino asociados con la infección vírica (p. ej., cáncer de cuello uterino y displasia de cuello uterino), mediante la administración de artemisinina y/o derivados de artemisinina. La presente invención se refiere en particular a medios para matar o inhibir selectivamente el crecimiento de células, tales como células  
5 premalignas (precancerosas) y malignas (cancerosas) mediante la administración de artemisinina y/o un derivado de artemisinina (uno o más derivados).

**[0012]** Un individuo (paciente o sujeto) que padezca una infección vírica se puede tratar administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto relacionado con la artemisinina. Como se usa a lo largo de toda la solicitud,  
10 la expresión “compuesto relacionado con la artemisinina” incluye tanto la artemisinina como derivados (análogos) de la artemisinina, como se definen en las reivindicaciones.

**[0013]** En una realización, la invención proporciona medios para tratar a un individuo que padece un trastorno proliferativo del cuello uterino, administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto relacionado con la  
15 artemisinina. Como se usa en el presente documento, la expresión “trastorno proliferativo del cuello uterino” incluye cáncer de cuello uterino y precáncer de cuello uterino (p. ej., displasia de cuello uterino). El trastorno proliferativo de cuello uterino está asociado con la infección por el virus del papiloma.

**[0014]** Los derivados de artemisinina dentro del alcance de la invención son  
20 dihidroartemisinina, arteméter, arteéter, artesunato, ácido artelínico, y carbonato de dihidroartemisinina y propilo. Se puede administrar al individuo un compuesto relacionado con la artemisinina por una variedad de vías, por ejemplo, vía oral, tópica, parenteral, intravaginal, sistémica, intramuscular, rectal e intravenosa. En algunas realizaciones, el compuesto relacionado con la artemisinina se formula con un vehículo  
25 farmacéutico.

**[0015]** En algunas realizaciones, la artemisinina o un derivado de artemisinina, se combina con otras terapias antivíricas o anticancerígenas, tales como la administración de un agente antivírico o anticancerígeno, terapia de radiación, fototerapia o inmunoterapia. El agente antivírico o anticancerígeno se puede administrar con un  
30 compuesto relacionado con la artemisinina en la misma formulación o en formulaciones separadas, para potenciar el tratamiento. En estas realizaciones, el compuesto relacionado con la artemisinina y las otras terapias, se pueden administrar al mismo tiempo (simultáneamente) o en momentos separados (secuencialmente), con la condición de que se administren de dicha forma y suficientemente cercanos en el  
35 tiempo, para que tengan el efecto deseado.

[0016] En otra realización, la invención proporciona medios para tratar a un individuo infectado con un virus oncogénico VLTH-1, VEB, VHH8 o de tipo SV-40, por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto relacionado con la artemisinina, por una vía que produzca (que sea adecuada para) el suministro de una cantidad suficiente para matar o inhibir el crecimiento de células infectadas en los sitios en los que se necesita el tratamiento.

[0017] Los virus que tienen la capacidad de inducir tumores en el hombre o en animales se denominan virus “oncogénicos”. Incluyen, pero sin limitar, VPH, VLTH-1, VEB, VHH8 y virus tipo SV40.

10 [0018] En otra realización, la invención proporciona medios para tratar a un individuo que padece un tumor inducido por un virus oncogénico, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto relacionado con la artemisinina a un individuo que padece un tumor que es inducido por un virus oncogénico. El virus oncogénico es el VPH, VLTH-1, VEB, VHH8 y virus tipo SV40. Los tumores  
15 inducidos por virus oncogénicos pueden estar en seres humanos o en animales no humanos. Como ilustración, los tumores inducidos por virus de tipo SV40 incluyen mesoteliomas, osteosarcomas y tumores de las glándulas paratiroideas humanos. Los tumores inducidos por virus del herpes tales como VEB, incluyen carcinomas nasofaríngeos y enfermedad de Hodgkins. Los tumores inducidos por VLTH-1  
20 incluyen linfomas.

[0019] En otra realización más, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto relacionado con la artemisinina y un segundo agente terapéutico que es un agente quimioterapéutico.

[0020] En todas las realizaciones de medios para tratar a un individuo, se pueden  
25 administrar uno o más compuestos relacionados con la artemisinina juntos (simultáneamente) o en momentos diferentes (secuencialmente). Además, los compuestos relacionados con la artemisinina se pueden administrar con otro tipo o tipos de compuestos (compuestos no artemisínicos). Los dos tipos de compuestos se pueden administrar de forma simultánea o secuencial.

### 30 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0021]

**Figura 1.** Muestra las estructuras de la artemisinina y su derivado metabólico biológicamente activo, dihidroartemisinina (DHA).

**Figura 2.** Muestra que la artemisinina es letal para las células de cáncer de  
35 cuello uterino.

**Figura 3.** Muestra que la artemisinina mata eficazmente las células de cáncer de cuello uterino, pero no las células normales de cuello uterino.

**Figura 4.** Muestra el efecto de la dihidroartemisinina (DHA) en una línea de células positivas para VEB, las células Namalwa.

5 **Figura 5.** Muestra el efecto de la dihidroartemisinina (DHA) en una línea de células positivas para VLTH-1, las células MJ.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN**

**[0022]** La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de los solicitantes de que la artemisinina y/o los derivados (análogos) de artemisinina son  
10 eficaces para matar o inhibir el crecimiento de células que son transformadas por el virus del papiloma humano (p. ej., células de cáncer de cuello uterino) y de células que son transformadas por otros tipos de virus tales como VLTH-1, virus del herpes, virus de tipo SV-40, virus de la hepatitis, VIH, adenovirus o virus de la gripe. Como se describe en el presente documento, los autores de la invención han mostrado que la  
15 artemisinina mata las células de cáncer de cuello uterino, pero no las células normales de cuello uterino. Por lo tanto, la artemisinina y sus derivados, se pueden usar para tratar infecciones víricas, y afecciones causadas por dichas infecciones víricas, tales como los cánceres de cuello uterino y precánceres de cuello uterino. La artemisinina se usa actualmente en seres humanos como un fármaco antimalárico y se puede  
20 administrar tanto por vía tópica como sistémica.

**[0023]** En algunas realizaciones como se define en las reivindicaciones, la invención proporciona medios para tratar a un individuo que padece una infección vírica o un trastorno proliferativo del cuello uterino. Como se usa en el presente documento, el individuo (paciente o sujeto) que se va a tratar por los presentes  
25 procedimientos puede ser un ser humano o un animal no humano. Dicho individuo se trata administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto relacionado con la artemisinina. Como se usa en el presente documento, la expresión “compuesto relacionado con la artemisinina” incluye tanto artemisinina como derivados o análogos de artemisinina. Los derivados o análogos de artemisinina  
30 pueden ser sintéticos, semisintéticos o naturales.

**[0024]** En un aspecto, los medios de la presente invención se pueden usar para tratar una infección vírica en un individuo, causada por el virus del papiloma humano (VPH), virus de linfocitos T humanos de tipo 1 (VLTH-1), VEB, VHH8 o virus de tipo SV40.

35 **[0025]** En otro aspecto, los medios son para tratar un trastorno proliferativo del

cuello uterino asociado con la infección por el virus del papiloma, tal como cáncer de cuello uterino y precáncer de cuello uterino (p. ej., displasia de cuello uterino), en un individuo. Como se usa en el presente documento, la expresión “trastorno proliferativo del cuello uterino” se refiere a cualquier enfermedad/trastorno del cuello uterino

5 caracterizado por la proliferación no deseada o aberrante del tejido del cuello uterino.

[0026] En otra realización, la invención proporciona medios para tratar a un individuo que padece un tumor inducido por un virus oncogénico seleccionado de VLTH-1, VEB, VHH8 y virus tipo SV40, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto relacionado con la artemisinina a un

10 individuo que padece un tumor que es inducido por un virus oncogénico. Los tumores inducidos por virus oncogénicos pueden estar en el hombre o en animales. Como ilustración, los tumores inducidos por virus de tipo SV40 incluyen mesoteliomas, osteosarcomas y tumores de las glándulas paratiroides humanas. Los tumores inducidos por el VEB, incluyen carcinomas nasofaríngeos y enfermedad de Hodgkins.

15 Los tumores inducidos por el virus del herpes de tipo 8 (VHH8), también denominado VSK, incluye el sarcoma de Kaposi. El sarcoma de Kaposi es una afección maligna y se diagnostica a menudo en pacientes inmunosuprimidos infectados por el VIH. Este tumor normalmente se presenta como una lesión de la piel. Los tumores inducidos por VLTH-1 incluyen linfomas.

20 [0027] En otra realización más, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto relacionado con la artemisinina y un segundo agente terapéutico que no es un compuesto relacionado con la artemisinina, en la que el segundo agente terapéutico es un agente quimioterapéutico.

#### **Compuesto relacionado con la artemisinina**

25 [0028] La expresión “compuesto relacionado con la artemisinina”, como se usa en el presente documento, se refiere tanto a la artemisinina como a derivados y análogos de la artemisinina. La artemisinina (Qinghaosu) es una sustancia natural, obtenida por purificación del ajeno dulce, *Artemisia annua*. La L. artemisinina y sus análogos son lactonas sesquiterpénicas con un puente peróxido.

30 [0029] Los presentes procedimientos contemplan el uso de derivados o análogos de artemisinina. Los análogos de artemisinina que tienen mayor solubilidad en agua son la dihidroartemisinina, arteméter, artesunato, arteéter, carbonato de dihidroartemisinina propilo, y ácido artelínico.

[0030] La muy baja toxicidad de estos compuestos para los seres humanos es un

35 beneficio importante. El artesunato, por ejemplo, es dos veces más seguro que el

arteméter y tiene solo una quinta parte de toxicidad que la cloroquinina, el fármaco antimalárico más común.

**Cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos relacionados con artemisinina**

5 [0031] La presente invención se refiere a la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto relacionado con la artemisinina (uno o más compuestos relacionados con la artemisinina). La frase “cantidades terapéuticamente eficaces” como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad que da como resultado la muerte de células infectadas por un virus, tal como el VPH, VLTH-1, virus  
10 del herpes o virus de tipo SV40. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto relacionado con la artemisinina mata o inhibe el crecimiento de las células de cáncer de cuello uterino y del sarcoma de Kaposi.

[0032] La artemisinina es un fármaco relativamente seguro y produce pocos efectos secundarios, incluso con dosis altas. Se han usado dosis orales de 70 mg/kg/día  
15 durante 6 días en seres humanos para el tratamiento de la malaria. Además, también están disponibles análogos más potentes de este y otros compuestos similares. La eficacia más alta de la acción de la artemisinina se puede lograr por otros medios. Por ejemplo, la artemisinina es más reactiva con el grupo hemo que con el hierro libre. (Hong y col., 1974, *Mol. Biochem. Parasit.*, 63:121-128). El hierro se puede introducir  
20 en las células diana usando transferrina (véase p. ej., Stout y col., 1992, *Biochim. Biophys. Res. Comm.*, 189:765-770) o el compuesto hemoplexina que lleva hemo (véase p. ej., Smith y col., 1988, *Biochem. J.*, 256:941-950; Smith y col., 1990, *Europ. J. Cell Biol.*, 53:234-245). Las concentraciones de los agentes para potenciar las concentraciones de hierro intracelular en la práctica de la presente invención, en  
25 general variarán hasta la dosis máxima tolerada para un sujeto y agente particulares, la cual variará dependiendo del agente, sujeto, afección patológica y otros factores. Las dosificaciones que están en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg de hierro por kilogramo de peso corporal del sujeto por día, serán en general útiles para este propósito.

30 [0033] La dosis de artemisinina o compuestos derivados de artemisinina administrada a un individuo que necesita tratamiento, variará y se determinará para cada individuo con referencia, por ejemplo, al compuesto usado, la vía de administración, y la afección física y tamaño corporal del individuo. Como ilustración, se pueden administrar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg por  
35 kilogramo de peso corporal por día. En realizaciones adicionales, se administra de

aproximadamente 1 a aproximadamente 90 mg por kilogramo de peso corporal por día. Alternativamente, se puede administrar de aproximadamente 1 a aproximadamente 75 mg por kilogramo de peso corporal por día. La dosificación diaria se puede administrar como una sola dosificación o se puede dividir en múltiples dosis.

5 **[0034]** Los niveles de dosificación actuales del compuesto relacionado con la artemisinina se pueden variar de modo que se obtengan cantidades en el sitio de las células diana (p. ej., células infectadas por virus o células de cuello uterino anormales) eficaces para obtener la respuesta profiláctica o terapéutica deseada. Por consiguiente, el nivel de dosificación deseado dependerá de la naturaleza y del sitio de las células  
10 diana, la cantidad deseada de compuesto relacionado con la artemisinina que se requiere en las células diana para la inhibición o muerte, la naturaleza del compuesto relacionado con la artemisinina, la vía de administración y otros factores. La administración oral o tópica, por ejemplo, se pueden llevar a cabo típicamente una o más veces al día, tal como 3 veces al día.

#### 15 **Composiciones farmacéuticas**

**[0035]** En determinadas realizaciones de los procedimientos de la presente invención, los compuestos relacionados con la artemisinina se formulan con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**[0036]** La artemisinina o un derivado de artemisinina se pueden administrar solos  
20 o como un componente de una formulación (composición) farmacéutica. Los compuestos se pueden formular para la administración en cualquier modo conveniente para el uso en medicina humana o veterinaria. En determinadas realizaciones, el compuesto incluido en la preparación farmacéutica puede ser activo por sí mismo, o puede ser un profármaco. El término “profármaco” se refiere a compuestos que, en  
25 condiciones fisiológicas, se convierten en agentes terapéuticamente activos.

**[0037]** También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como laurilsulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes de sabor y aroma, conservantes y antioxidantes.

30 **[0038]** Las formulaciones de los compuestos relacionados con la artemisinina incluyen las adecuadas para la administración oral/nasal, tópica, parenteral, intravaginal y/o rectal. Las formulaciones se pueden presentar de forma conveniente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica farmacéutica. La cantidad de principio activo que se puede  
35 combinar con un material vehículo para producir una forma de dosificación unitaria,

variará dependiendo del huésped que se está tratando, y el modo de administración particular. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material vehículo para producir una forma de dosificación unitaria en general será la cantidad de compuesto que produce un efecto terapéutico.

5 **[0039]** Los procedimientos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen combinar un compuesto relacionado con la artemisinina y un vehículo, y opcionalmente uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan combinando un compuesto relacionado con la artemisinina con un vehículo líquido, o un vehículo sólido finamente dividido, o ambos, y después, si es necesario,  
10 conformando el producto.

**[0040]** Las formulaciones de los compuestos relacionados con la artemisinina adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas (usando una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos, gránulos, o en forma de una disolución o una  
15 suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga) y/o enjuagues bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del compuesto relacionado con la artemisinina como un principio activo. Un compuesto relacionado  
20 con la artemisinina también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

**[0041]** En las formas de dosificación sólidas para la administración oral (cápsulas, comprimidos, grageas, polvos, gránulos y similares), un compuesto relacionado con la artemisinina se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o  
25 diluyentes, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, y carbonato sódico; (5) agentes  
30 retardantes de la disolución tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, y mezclas de los  
35 mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras,

las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes de tamponamiento. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina dura cargadas o blandas, usando excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y  
5 similares.

**[0042]** Las formas de dosificación líquida para la administración oral de los compuestos relacionados con la artemisinina incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes  
10 inertes usados habitualmente en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico,  
15 polietilenglicoles y ésteres de ácido graso y sorbitán y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromáticos, colorantes, perfumes y conservantes.

**[0043]** Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener  
20 agentes de suspensión tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

**[0044]** En particular, los medios de la invención pueden ser para la administración tópica, sobre la piel o membranas mucosas tales como las del cuello uterino y vagina.  
25 Esta ofrece la mejor oportunidad para el suministro directo al tumor con la menor probabilidad de inducir efectos secundarios. Las formulaciones tópicas pueden incluir además uno o más de una amplia variedad de agentes que se sabe que son eficaces como potenciadores de penetración en la piel o el estrato córneo. Son ejemplos de estos 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, dimetilacetamida, dimetilformamida,  
30 propilenglicol, alcohol metílico o isopropílico, dimetilsulfóxido y Azone. Se pueden incluir agentes adicionales para hacer que la formulación sea aceptable en cosmética. Los ejemplos de estos son grasas, ceras, aceites, colorantes, fragancias, conservantes, estabilizantes y agentes tensioactivos. También se pueden incluir agentes queratolíticos tales como los conocidos en la técnica. Son ejemplos el ácido salicílico y azufre.

35 **[0045]** Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de

un compuesto relacionado con la artemisinina incluyen polvos, pulverizadores, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualesquiera conservantes, tampones o  
5 propulsores que puedan ser necesarios. Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto relacionado con la artemisinina, excipientes tales como grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

10 **[0046]** Los polvos y pulverizadores pueden contener, además del compuesto relacionado con la artemisinina, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener además propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como  
15 butano y propano.

**[0047]** Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral pueden comprender uno o más compuestos relacionados con la artemisinina en combinación con una o más disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, isotónicas, estériles, farmacéuticamente aceptables, o polvos  
20 estériles que se pueden reconstituir en disoluciones o dispersiones estériles inyectables justo antes de usar, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos, solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor al que va dirigida, o agentes de suspensión o espesantes. Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la  
25 invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, usando materiales de recubrimiento, tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partículas requerido en  
30 el caso de dispersiones, y usando tensioactivos.

**[0048]** Las composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno,  
35 clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir

agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro sódico, y similares, en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede llevar a cabo mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

5 [0049] Las formas de depósito inyectables se hacen formando matrices microencapsuladas de los compuestos relacionados con la artemisinina en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero, y de la naturaleza del polímero particular usado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros  
10 biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

[0050] Las formulaciones de los compuestos relacionados con la artemisinina para la administración intravaginal se pueden presentar como un supositorio, que se puede  
15 preparar mezclando uno más compuestos de la invención con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados, que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura corporal, y por lo tanto, se funde en el recto o cavidad vaginal y libera el compuesto activo. Opcionalmente, dichas formulaciones  
20 adecuadas para la administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverizador, que contienen los vehículos que se sabe en la técnica que son adecuados.

[0051] En otra realización, la artemisinina o compuestos derivados de artemisinina se pueden administrar a animales en el pienso. Por ejemplo, estos compuestos pueden  
25 incluir una premezcla de alimentación adecuada, que después se incorpora en la ración completa en una cantidad suficiente para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz al animal. Alternativamente, se puede mezclar en el alimento un concentrado intermedio o complemento alimenticio que contiene los compuestos relacionados con la artemisinina. La forma en la que pueden prepararse estas premezclas de  
30 alimentación y raciones completas y administrarlas, se describe en los textos de referencia (véase, p. ej., "Applied Animal Nutrition," W.H. Freedman and CO., San Francisco, U.S.A., 1969 o "Livestock Feeds and Feeding," O and B books, Corvallis, Ore., U.S.A., 1977).

#### **Procedimientos de administración**

35 [0052] En algunas realizaciones, los presentes medios de la invención se pueden

usar solos. Alternativamente, los presentes medios se pueden usar en combinación con otros procedimientos terapéuticos antivíricos o anticancerígenos (p. ej., administración de un agente antivírico o anticancerígeno, terapia de radiación, fototerapia o inmunoterapia) dirigidos al tratamiento o prevención de enfermedades proliferativas del cuello uterino o infecciones víricas. Por ejemplo, dichos medios se pueden usar en la prevención profiláctica del cáncer, prevención de la recaída del cáncer y metástasis después de cirugía, y como un adyuvante de otras terapias tradicionales para el cáncer. Igualmente, los presentes medios de la invención se pueden combinar con otras terapias antivíricas.

10 **[0053]** Por lo tanto, los presentes medios de la invención pueden incluir además como ingredientes opcionales uno o más agentes ya conocidos para su uso en la inhibición del cáncer o células precancerígenas de cuello uterino, para una eficacia clínica añadida. Estos agentes incluyen, pero sin limitar, interleucina-2,5'-fluorouracilo, nedaplatino, metotrexato, vinblastina, doxorubicina, carboplatino, 15 paclitaxel (Taxol), cisplatino, ácido 13-cis retinoico, pirazoloacridina, y vinorelbina. Las cantidades adecuadas en cada caso variarán con el agente particular, y serán fácilmente conocidas para el experto en la materia o se podrán determinar fácilmente por experimentación rutinaria. Metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino.

**[0054]** En otros casos, los presentes medios de la invención pueden incluir además 20 como ingredientes opcionales uno o más agentes ya conocidos por sus efectos antivíricos, para una eficacia clínica añadida. Estos agentes incluyen, pero sin limitar, 5'-fluorouracilo, interferón alfa, imiquimod, lamivudina, trióxido de arsénico, capsaicina, análogos de nucleósidos (p. ej., aciclovir) y vacunas antivíricas.

**[0055]** Los compuestos relacionados con la artemisinina se pueden usar in vitro, in vivo o ex vivo para matar o inhibir células afectadas. Para las aplicaciones in vivo, los compuestos relacionados con la artemisinina se pueden administrar a un ser humano u otro sujeto animal, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, para localizar una cantidad suficiente en los sitios de los tejidos diana para facilitar la muerte o inhibición de las células diana.

### 30 EJEMPLOS

**[0056]** La invención descrita ahora en general, se entenderá mejor por referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen sólo con propósitos de ilustrar determinados aspectos y realizaciones de la presente invención, y no se pretende que limiten la invención.

35 **Ejemplo 1.** Efecto de la artemisinina y sus análogos en células de cáncer de cuello

uterino.

**[0057]** La figura 2 muestra que la artemisinina es letal para las células de cáncer de cuello uterino. Las líneas celulares de cáncer de cuello uterino indicadas se trataron con artemisinina 25  $\mu\text{M}$  (o disolvente de control) durante 3 días y después se  
5 fotografiaron con un microscopio de contraste de fase. Las células normales de cuello uterino (HCX) mostraron poco cambio en la morfología en respuesta a la artemisinina, mientras que las células de cáncer de cuello uterino se reunieron y desprendieron de la placa de cultivo de tejido tisular.

**[0058]** La figura 3 muestra que la artemisinina mata eficazmente a las células de  
10 cáncer de cuello uterino, pero no las células normales de cuello uterino. Se muestra una curva de dosis-respuesta para los efectos de la dihidroartemisinina (DHA) en la viabilidad de las células normales de cuello uterino (HCX) y 3 líneas celulares de cáncer de cuello uterino (HeLa, SiHa, Caski). Las líneas celulares de cáncer de cuello uterino demostraron 80% de pérdida de viabilidad en 3 días de tratamiento con DHA  
15 25  $\mu\text{M}$ . Las células HeLa eran las más sensibles, presentando 95% de muerte celular con DHA 25  $\mu\text{M}$ .

**Ejemplo 2.** Efecto de la dihidroartemisinina (DHA) en líneas de células linfoides transformadas víricamente.

**[0059]** Los autores de la invención llevaron a cabo estudios para evaluar el efecto  
20 in vitro de la artemisinina (DHA) en dos líneas de células linfoides transformadas víricamente. Una línea celular, denominada MJ, es una línea de leucemia de linfocitos T cutáneos positivos para VLTH-I, y la otra línea celular, denominada Namalwa, es una línea de células B de linfoma de Burkitt.

**[0060]** Las líneas de células se mantuvieron en cultivo, usando medio RPMI 1640,  
25 complementado con suero bovino fetal al 10% y antibióticos. Para el ensayo, se pusieron 100.000 células en pocillos de microvaloración, en volúmenes de 100  $\mu\text{l}$  de medio; se añadieron 100  $\mu\text{l}$  adicionales de medio, que contenía concentraciones de DHA 0  $\mu\text{M}$ , 6,25  $\mu\text{M}$ , 12,5  $\mu\text{M}$ , 25  $\mu\text{M}$ , 50  $\mu\text{M}$ , 100  $\mu\text{M}$  y 200  $\mu\text{M}$ . Los controles negativos contenían solo medio. Se usó disolución madre de DHA (20 mM) para diluir  
30 el fármaco a concentraciones en el intervalo de 0 a 200  $\mu\text{M}$ . Todos los experimentos se llevaron a cabo por triplicado. Después de incubar a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5%, durante diferentes periodos de tiempo, las células se contaron en un hemocitómetro en presencia de azul de trypan. La viabilidad se expresó como % del control (sin fármaco).

35 **[0061]** Como se muestra en la figura 4 y en la figura 5, la DHA mató

aproximadamente 60% de ambos tipos de células (MJ y Namalwa), con concentraciones 6,25  $\mu\text{M}$ . La DHA puede matar a las células transformadas interfiriendo con los mecanismos víricos. Por lo tanto, la artemisinina y sus análogos (derivados) pueden tener actividad antivírica (incluyendo actividad antirretrovírica 5 contra VLTH y VIH)

## REIVINDICACIONES

1. Un agente para usar en un procedimiento para tratar o prevenir una  
afección inducida por virus oncogénicos en un sujeto, matando o inhibiendo el  
5 crecimiento de células infectadas por el virus oncogénico, en el que el virus  
oncogénico se selecciona de virus linfotrófico T humano de tipo 1 (VLTH-1), virus de  
Epstein-Barr (VEB), virus del herpes humano de tipo 8 (VHHV) o virus de tipo SV40,  
y en el que agente es la artemisinina, dihidroartemisinina, arteméter, arteéter,  
artesanato, ácido artelínico o carbonato de dihidroartemisinina y propilo.  
10
2. El agente de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el virus oncogénico  
induce la transformación de las células infectadas.
3. Un agente para usar en un procedimiento para tratar o prevenir en un sujeto  
15 la displasia de cuello uterino inducida por el virus del papiloma humano (VPH) o el  
cáncer de cuello uterino inducido por VPH o ambos, matando o inhibiendo el  
crecimiento de las células infectadas por el VPH, en el que el agente es la artemisinina,  
dihidroartemisinina, arteméter, arteéter, artesunato, ácido artelínico, o carbonato de  
dihidroartemisinina y propilo.  
20
4. El agente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para  
usar en un procedimiento para tratar o prevenir una afección inducida por el VLTH-1.
5. El agente de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la afección es un  
25 linfoma.
6. El agente de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el linfoma es un  
linfoma cutáneo.
- 30 7. El agente de acuerdo con la reivindicación 1, para usar en un  
procedimiento para tratar o prevenir una afección inducida por el VEB, en el que la  
afección es una o más de las siguientes afecciones inducidas por el VEB: carcinoma  
nasofaríngeo o linfoma de Hodgkins, y linfoma de Burkitt.
- 35 8. El agente de acuerdo con la reivindicación 1, para usar en un

procedimiento para tratar o prevenir una afección inducida por el VHH8.

9. El agente de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la afección inducida por el VHH8 es el sarcoma de Kaposi.

5

10. El agente de acuerdo con la reivindicación 1, para usar en un procedimiento para tratar o prevenir un tumor.

11. El agente de acuerdo con la reivindicación 10, para usar en un  
10 procedimiento para tratar o prevenir un tumor inducido por el virus de tipo SV40, que se selecciona del grupo que consiste en: mesoteliomas, osteosarcomas y tumores de las glándulas paratiroideas humanos.

12. El agente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones  
15 precedentes, para administrar junto con un segundo agente terapéutico, en el que el segundo agente terapéutico es un agente antivírico o un agente anticancerígeno.

13. El agente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones  
20 precedentes, en el que el tratamiento comprende la administración tópica, intravaginal, rectal, oral, nasal, sistémica, intramuscular, transdérmica o intravenosa.

14. El agente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el tratamiento comprende la administración a una membrana mucosa.

25 15. El agente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es dihidroartemisinina.

16. Uso de un agente para la fabricación de un medicamento para tratar o  
prevenir una afección inducida por un virus oncogénico, en el que dicho agente,  
30 afección y administración, cuando sea aplicable, son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1-15.

17. El uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el medicamento está  
en una forma seleccionada de polvo, pulverizador, pomada, pasta, crema, loción, gel,  
35 disolución, parche e inhalante.

18. Una composición farmacéutica que comprende artemisinina, dihidroartemisinina, arteméter, arteéter, artesunato, ácido artelínico, o carbonato de dihidroartemisinina y propilo, y un segundo agente terapéutico que no es un  
5 compuesto relacionado con la artemisinina, en la que el segundo agente terapéutico es un agente quimioterapéutico.

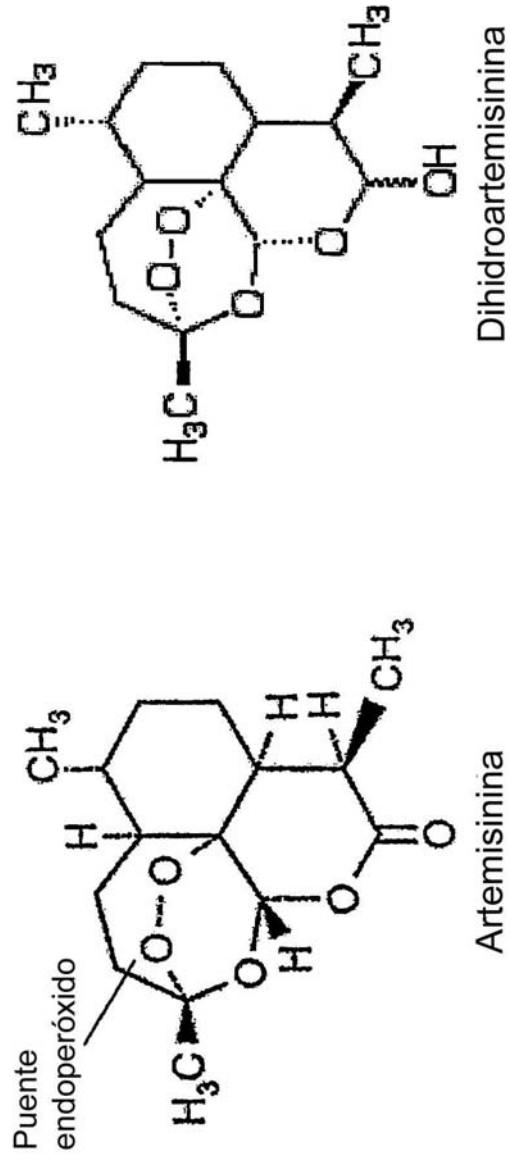


Figura 1

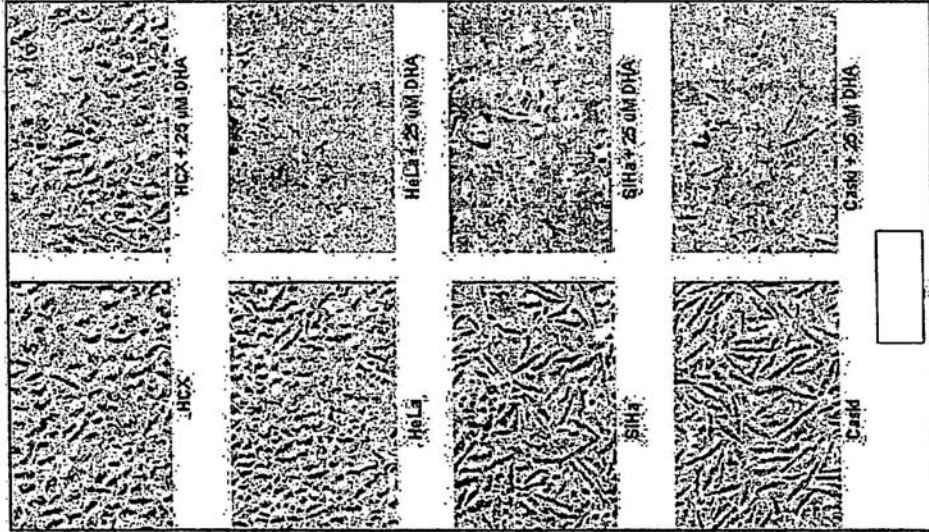


Figura 2

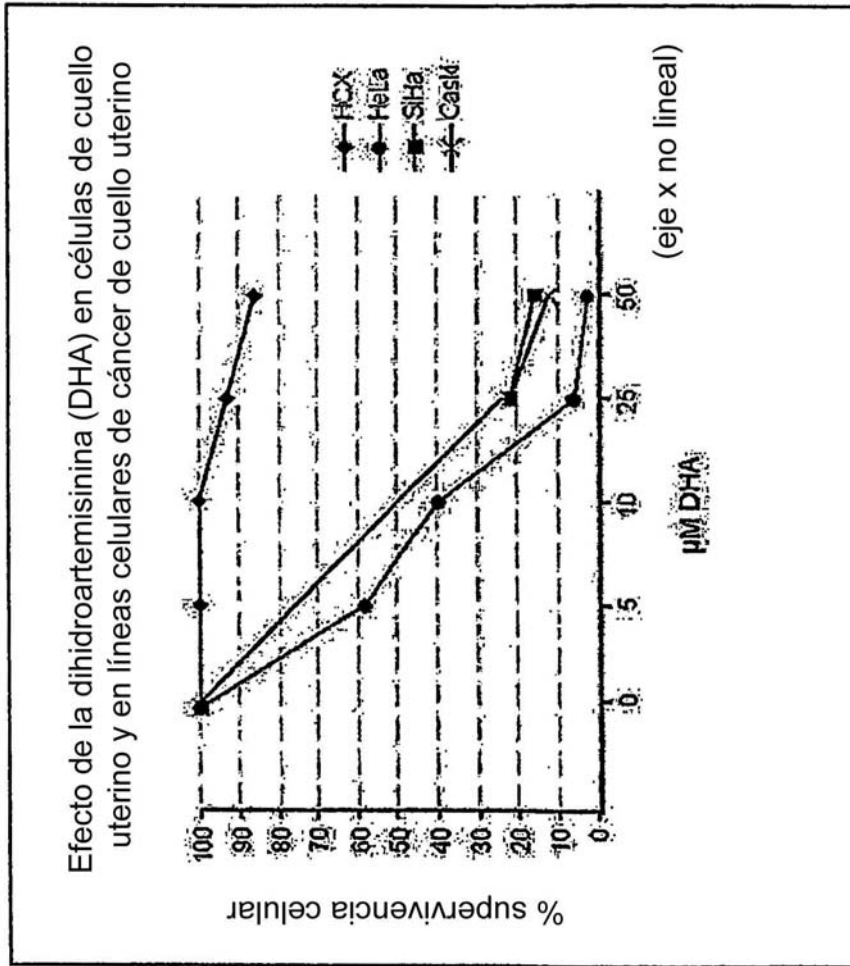


Figura 3

### CÉLULAS NAMALWA (EBV) Y DHA VIABILIDAD CELULAR (72 h)

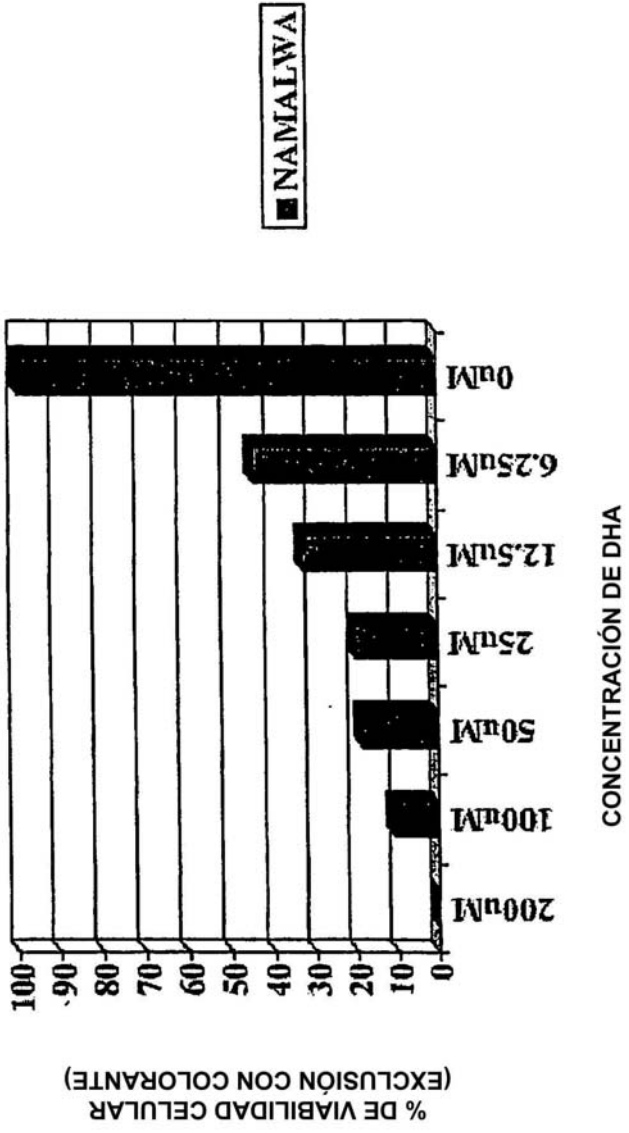


Figura 4

### CÉLULAS MJ (VLTH-1) Y DHA VIABILIDAD CELULAR (7 DÍAS)

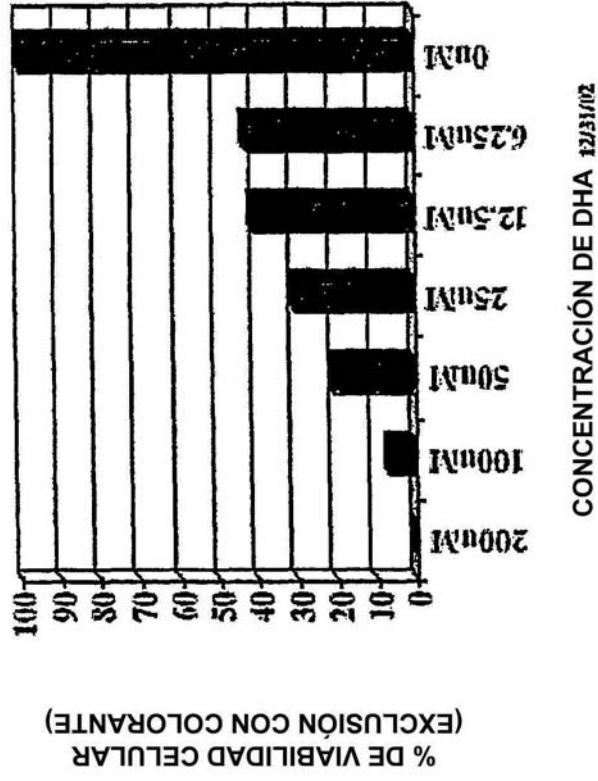


Figura 5

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

Esta lista de referencias citadas por el solicitante está prevista únicamente para ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto el  
 5 máximo cuidado en su realización, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina cualquier responsabilidad al respecto.

**Documentos de patente citados en la descripción**

- 10 • WO 0149300 A [0003]  
 • WO 0149242 A [0003]  
 • WO 0166100 A [0003]  
 • WO 0224207 A [0003]  
 • EP 0428773 A [0004]  
 15 • US 5219880 A [0005]  
 • CN 1105238 [0006]  
 • CN 1114563 [0007]  
 • EP 0713877 A [0008]  
 • WO 04041176 A [0009]

20

**Documentos no procedentes de patentes citados en la descripción**

- Efferth et al. J. Mol. Med., 2002, vol. 80, 233-242  
 [0006]  
 25 • Derwent. 1997-320247 [0006]  
 • Derwent WPI. 1997-503678 [0007]  
 • Hong et al. Mol. Biochem. Parasit., 1974, vol. 63,  
 121-128 [0032]  
 • Stout et al. Biochim. Biophys. Res. Comm., 1992, vol.  
 30 189, 765-770 [0032]  
 • Smith et al. Biochem. J., 1988, vol. 256, 941-950  
 [0032]  
 • Smith et al. Europ. J. Cell Biol., 1990, vol. 53,  
 234-245 [0032]  
 35 • Applied Animal Nutrition. W.H. Freedman and CO,  
 1969 [0051]  
 • Livestock Feeds and Feeding. 1977 [0051]