NUEVAS FORMULACIONES QUÍMICAS PARA COMBATIR CÉLULAS CARCINOGÉNICAS

TECNOLOGÍA PATENTADA

DATOS DE CONTACTO:

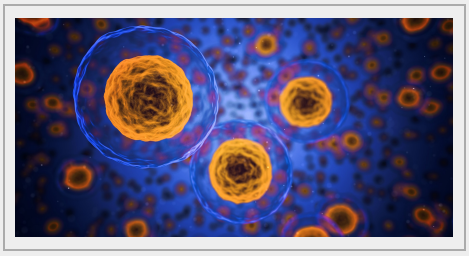
Relaciones con la Empresa
Oficina de Transferencia de Resultados de la Investigación-OTRI
Universidad de Alicante
Tel.: +34 96 590 99 59
Email: areaempresas@ua.es
http://innoua.ua.es

RESUMEN

El Instituto de Síntesis Orgánica de la Universidad de Alicante ha desarrollado una sencilla y económica ruta de síntesis para obtener una nueva familia de moléculas (zwitteriónes de ácidos 2-fosfocolina carboxílicos saturados, monoinsaturados, poliinsaturados y sus derivados de ácido) que se caracterizan por su actividad frente a diferentes tipos de células carcinogénicas.

Estos compuestos se han sintetizado a nivel laboratorio y se han llevado a cabo estudios de actividad antitumoral midiendo in vitro el índice IC50 de diferentes líneas celulares tumorales humanas con resultados excelentes.

Se buscan empresas de la industria farmacéutica interesadas en adquirir esta tecnología para su explotación comercial.



INTRODUCCIÓN

Hoy en día, es bien conocido que el cáncer es, por detrás de las enfermedades cardiovasculares, la segunda causa de muerte en el mundo, causando 14 millones de fallecidos en el año 2012. Para tratar esta enfermedad se buscan agentes anticancerígenos capaces de atacar selectivamente las células cancerosas dejando las células sanas inalteradas. En este sentido, derivados lipídicos de distinta naturaleza han demostrado su eficacia antitumoral, entre otras aplicaciones.

A lo largo de los últimos años, se han desarrollado derivados de fosfolípidos que han tenido diferentes aplicaciones: transdérmicas y transmembranales, anticancerígenas o para el tratamiento o prevención de la arterioesclerosis y otros trastornos relacionados, así como procesos inflamatorios, enfermedades autoinmunes y trastornos proliferativos entre otras.

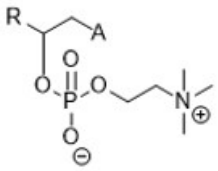
Aunque a fecha de hoy se han obtenido compuestos que muestran una alta estabilidad metabólica y efectos anticancerígenos, éstos presentan inconvenientes tales como su escasa solubilidad en agua o su elevada toxicidad. Otros compuestos con idénticas cualidades presentaban el problema que para su síntesis se empleaban unas condiciones de reacción bastante enérgicas (temperaturas entre 110º y 120ºC) que no permiten la síntesis de compuestos sensibles.

Por lo tanto, se hace necesario a la luz de lo anteriormente expuesto, buscar nuevas formulaciones químicas, económicas, sintéticamente sencillas de llevar a cabo y con una alta actividad frente a diferentes líneas de células tumorales.

DESCRIPCIÓN TÉCNICA

El Instituto de Síntesis Orgánica de la Universidad de Alicante ha desarrollado un procedimiento para sintetizar una **nueva familia de moléculas** aptas para su uso en la **prevención o tratamiento de cáncer** debido a sus **propiedades citotóxicas**.

La presente invención hace referencia a los zwitteriónes de ácidos 2-fosfocolina carboxílicos saturados, monoinsaturados, poliinsaturados, y sus derivados farmacéuticamente aceptables, con una estructura como la descrita en la fórmula general (1):



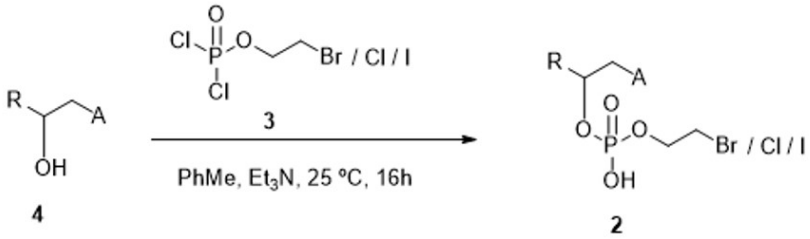
1

Dónde:

- A = cadena carbonada saturada, monoinsaturada o poliinsaturada, con cualquier tipo de configuración en los dobles enlaces C=C, mono o polihidroxilada en distintas posiciones, o no hidroxilada.
- R = Átomo o grupo de átomos con un peso entre 1 y 200 Dal, y sus derivados farmacéuticamente estables (por ejemplo: sales, hidratos o polimorfos).

El novedoso procedimiento de síntesis para esta familia de compuestos consta de dos pasos de reacción (Esquemas 1 y 2) **bajo condiciones de reacción suaves** según los cuales se transforma el correspondiente 2-hidroxi derivado de ácido saturado, monoinsaturado, poliinsaturado o sus derivados, en el Zwitterión de ácido 2-fosfocolina carboxílico saturado, monoinsaturado o poliinsaturado o uno de sus derivados:

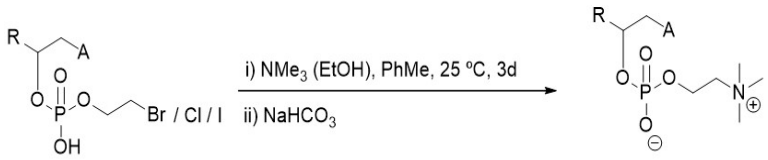
(i) Generación de un compuesto intermedio de fórmula general (2) mediante la adición del 2-bromoetil diclorofosfato de fórmula (3), o su análogo clorado o yodado, sobre el grupo hidroxilo situado en posición alfa al grupo carbonilo, de un compuesto de fórmula (4) en presencia de un disolvente apolar a temperatura ambiente.



4 **2**

Esquema 1. *Generación del compuesto intermedio de fórmula general (2). Tanto en la fórmula (2) como en la (4) A y R tienen los significados dados para el compuesto de fórmula (1).*

(ii) Sustitución del átomo de bromo, (cloro o yodo) del compuesto intermedio de fórmula (2) por un grupo trimetilamino y formación de la betaína correspondiente. Para ello, se hace reacción el intermedio del paso anterior (2) con trimetilamina disuelta en un alcohol, en condiciones suaves entre 0ºC y 60ºC durante 1-5 días y posterior tratamiento con una base inorgánica suave.



2 **1**

Esquema 2. *Reacción de sustitución para formar la correspondiente betaína del compuesto con fórmula general (1).*

Los investigadores de la Universidad de Alicante han observado que la molécula de fórmula general (1) **muestra actividad in vitro frente a diferentes tipos de células carcinogénicas**, por ejemplo frente a líneas celulares tumorales de: pulmón (de células no pequeñas), páncreas, riñón, sistema nervioso central (SNC), próstata, colon, mama, melanoma, ovario, leucemia linfoblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielógena crónica, mieloma, linfoma inmunoblástico de células grandes, linfoma de burkitt, linfoma de células B no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, mieloma múltiple y leucemia aguda de células T.

VENTAJAS Y ASPECTOS INNOVADORES

Las principales ventajas de esta tecnología son las siguientes:

- La síntesis de estos compuestos se lleva a cabo bajo condiciones de reacción suaves.
- Las condiciones de reacción empleada mejoran la operación sintética a escala mayor y los tiempos de ejecución son más

cortos.

- Los productos obtenidos no presentan problemas de solubilidad en agua o ni de toxicidad.
- La serie de moléculas obtenidas presentan actividad preventiva o curativa para una gran variedad de líneas celulares cancerígenas (IC50 hasta 7.06±1.45 µM).
- Los zwitteriónes sintetizados presentan además una menor degradación en el medio biológico, lo que implica un mayor efecto terapéutico, así como una mayor especificidad hacia la bicapa lipídica de las células y su acción sobre ellas.

ASPECTOS INNOVADORES DE LA TECNOLOGÍA

El principal aspecto innovador de la presente tecnología es la invención de una **nueva familia de moléculas** - zwitteriónes de ácidos-fosfocolina carboxílicos, saturados, monoinsaturados, poliinsaturados y sus derivados de ácido con la estructura general (1) - cuyas características confieren a la molécula una **actividad preventiva o curativa** en el rango micromolar para **una gran variedad de líneas celulares cancerígenas**.

Además, la obtención de estas nuevas formulaciones químicas se ha conseguido empleando una ruta sintética sencilla y económica.

ESTADO ACTUAL

Se han sintetizado a escala laboratorio una serie de compuestos con la fórmula general (1).

En una realización especialmente preferente de la invención A es un fragmento de quince átomos de carbono conteniendo un enlace doble C=C entre los carbonos C9-C10 con configuración Z y el grupo R representa un éster etílico COOEt (molécula MCH-811). Se ha estudiado la actividad antitumoral midiendo in vitro el índice IC50 de diferentes líneas celulares tumorales humanas (páncreas, linfoma, pulmón, riñón, etc.).

APLICACIONES DE LA OFERTA

La presente invención se enmarca tanto en el campo de la **química farmacéutica** como en el de la **medicina**, de forma más específica se refiere a compuestos útiles como **agentes citotóxicos**.

Los compuestos de fórmula (1) y sus derivados farmacéuticamente aceptables como sales, hidratos o polimorfos, pueden ser usados como especies activas frente a diferentes tipos de células carcinogénicas, preferentemente en la **prevención y/o tratamiento de cánceres** tales como los mencionados en la descripción técnica.

COLABORACIÓN BUSCADA

Se buscan empresas interesadas en adquirir esta tecnología para su explotación comercial mediante:

- Acuerdos de licencia de la patente.

- Cooperación técnica (proyectos de I+D) para desarrollar nuevas moléculas, nuevas aplicaciones, llevar a cabo el escalado industrial, adaptación a necesidades específicas de las empresas, etc.
- Etc.

DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL

Esta tecnología se encuentra protegida mediante **solicitud de patente.**

- Título de la patente: “Compuestos zwitteriónicos de ácidos 2-fosfocolina carboxílicos y su uso como agentes citotóxicos”.
- Número de solicitud: P201830802
- Fecha de solicitud: 02/08/2018

SECTORES DE APLICACIÓN (3)

Farmacéutica, Cosmética y Oftalmológica
Medicina y Salud
Tecnología Química