



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 295 428**

⑮ Int. Cl.:

**A61K 31/196** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 31/502** (2006.01)

**A61K 31/195** (2006.01)

**A61K 31/50** (2006.01)

⑫

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **02787507 .9**

⑯ Fecha de presentación : **24.10.2002**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1441714**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **04.08.2004**

⑮ Título: **Combinaciones que comprenden un inhibidor selectivo de ciclooxygenasa-2.**

⑯ Prioridad: **25.10.2001 US 344734 P**  
**25.10.2001 US 344735 P**  
**15.11.2001 US 336033 P**

⑮ Titular/es: **Novartis AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.04.2008**

⑮ Inventor/es: **Chen, Ying-Nan, Pan;**  
**Lassota, Peter y**  
**Wood, Alexander, Wallace**

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.04.2008**

⑮ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 295 428 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

Combinaciones que comprenden un inhibidor selectivo de ciclooxygenasa-2.

5 La invención se refiere a la prevención o tratamiento de lesiones pre-malignas de colon (por ejemplo, pólipos) y cáncer de colon, así como de otras malignidades en un animal de sangre caliente, especialmente un mamífero, en particular un ser humano, con una combinación de agentes farmacéuticos que comprende (a) un inhibidor selectivo de ciclooxygenasa-2 (“inhibidor de COX-2”) como se define en las reivindicaciones y (b) una epotilona. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden (a) dicho inhibidor de COX-2 y (b) una epotilona y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención se refiere además a un envase o producto comercial que comprende (a) una formulación farmacéutica de dicho inhibidor de COX-2 y (b) una epotilona para su uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial.

10 La WO9911605A1 describe ciertos ácidos 5-alquil-2-arylaminofenilacéticos y derivados de los mismos que son inhibidores particularmente potentes y selectivos de ciclooxygenasa-2 (COX-2), métodos para su preparación, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, métodos para la inhibición selectiva de la actividad de COX-2 y para el tratamiento de estados en mamíferos que son sensibles a la inhibición de COX-2 empleando dichos compuestos o composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos de la invención.

15 La WO0160365A1 describe el tratamiento o prevención de cáncer de próstata empleando fármacos que inhiben de manera selectiva la ciclooxygenasa-2 (COX-2).

20 La EP-A-0927555 describe el uso de ciertos compuestos, concretamente inhibidores de ciclooxygenasa-2 (“inhibidores de COX-2”) para el tratamiento y prevención de tumores y estados relacionados con tumores y caquexia.

25 La US-A-6034256 se encuentra en el campo de los agentes farmacéuticos anti-inflamatorios y concretamente se refiere a compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de estados mediados por ciclooxygenasa-2, tales como inflamación y estados relacionados con la inflamación.

30 Los dos siguientes resúmenes:

“Phase I Evaluation of an Epothilone B Analog (BMS-247550): Clinical Findings and Molecular Correlates. S Mani, H McDaid, H Shen, JA Sparano, A Hamilton, C Runowicz, H Hochster, F Muggia, A Fields, B Damle, S Letrent, D Lebwohl, SB Horwitz (ABSTRACT 269)” y

35 “A Phase I and Pharmacologic Trial of Weekly Epothilone B in Patients with Advanced Malignancies. EH Rubin, LL Siu, S Beers, MJ Moore, C Thompson, M Becker, TL Chen, P Cohen, J Rothermel, AM Oza (ABSTRACT 270)” describen que

40 Las epotilonas A y B son productos marinos naturales y BMS-247550 es un análogo de epotilona B. Estas tres moléculas demuestran todas ellas una amplia actividad antitumoral, se unen a tubulina y demuestran actividad en tumores resistentes a taxano *in vitro*. También demuestran actividad en líneas de células tumorales que sobre-expresan la proteína de exportación transmembránica de fármacos MDR-1, sugiriendo ello que las epotilonas no son sustratos para MDR-1. Los Drs. Mani y Rubin describen experimentos en fase I, revisando la seguridad, la dosis máxima tolerada y la actividad química preliminar de estas moléculas. La toxicidad que limita la dosis con los programas actuales es la diarrea. Se observaron respuestas en ambos experimentos en mujeres con cáncer ovárico tratado con taxano. Están en marcha experimentos en fase II en carcinoma ovárico con ambos compuestos interesantes.

50 Se sabe que los agentes antiinflamatorios no esteroidales bloquean la síntesis de prostaglandina a través de la inhibición de la enzima ciclooxygenasa. Se sabe ahora que la ciclooxygenasa comprende una isoforma constitutiva, ciclooxygenasa-1 (“COX-1”), y una isoforma inducible, ciclooxygenasa-2 (“COX-2”).

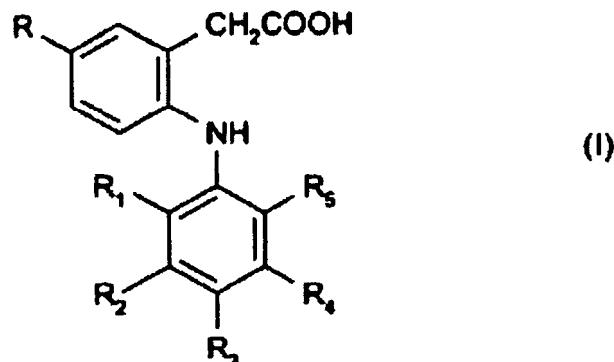
55 Los inhibidores de COX-2 son conocidos en la técnica como compuestos que inhiben selectivamente la ciclooxygenasa-2 sin inhibición apreciable de ciclooxygenasa-1. En la técnica se conocen métodos para medir la inhibición de ciclooxygenasa-1 y -2.

Entre los inhibidores de COX-2 conocidos, los ácidos 2-arylaminofenilacéticos 5-alquil-sustituidos y derivados resultan especialmente útiles en la presente invención. Dichos compuestos, su uso, preparación y formulaciones galénicas que comprenden tales compuestos se describen en la Patente US No. 6.291.523.

60

65

Los inhibidores útiles de COX-2 descritos en la Patente US No. 6.291.523 vienen representados por la fórmula I



en donde R es metilo o etilo;

20 R<sub>1</sub> es cloro o flúor;

R<sub>2</sub> es hidrógeno o flúor;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi o hidroxi;

25 R<sub>4</sub> es hidrógeno o flúor; y

R<sub>5</sub> es cloro, flúor, trifluormetilo o metilo;

30 sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; y

ésteres profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una modalidad particular de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I en donde R es metilo o etilo; R<sub>1</sub> es cloro o flúor; R<sub>2</sub> es hidrógeno; R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, metilo o hidroxi; R<sub>4</sub> es hidrógeno; y R<sub>5</sub> es cloro, flúor o metilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una modalidad preferida se refiere a los compuestos de fórmula I en donde R es metilo o etilo; R<sub>1</sub> es flúor; R<sub>2</sub> es hidrógeno; R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor o hidroxi; R<sub>4</sub> es hidrógeno; y R<sub>5</sub> es cloro; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra modalidad preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula I en donde R es etilo o metilo; R<sub>1</sub> es flúor; R<sub>2</sub> es hidrógeno o flúor; R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, etoxi o hidroxi; R<sub>4</sub> es hidrógeno o flúor; y R<sub>5</sub> es cloro, flúor o metilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 También son preferidos dichos compuestos en donde R es metilo o etilo; R<sub>1</sub> es flúor; R<sub>2</sub>-R<sub>4</sub> son hidrógeno o flúor; y R<sub>5</sub> es cloro o flúor; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra modalidad de la invención se refiere a compuestos de fórmula I en donde R es metilo o etilo; R<sub>1</sub> es flúor; R<sub>2</sub> es flúor; R<sub>3</sub> es hidrógeno, etoxi o hidroxi; R<sub>4</sub> es flúor; y R<sub>5</sub> es flúor; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra modalidad preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I en donde R es metilo; R<sub>1</sub> es flúor; R<sub>2</sub> es hidrógeno; R<sub>3</sub> es hidrógeno o flúor; R<sub>4</sub> es hidrógeno; y R<sub>5</sub> es cloro; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 Modalidades particulares de la invención se refieren a compuestos de fórmula I

(a) en donde R es metilo; R<sub>1</sub> es flúor; R<sub>2</sub> es hidrógeno; R<sub>3</sub> es hidrógeno; R<sub>4</sub> es hidrógeno; y R<sub>5</sub> es cloro; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

60 (b) en donde R es metilo, R<sub>1</sub> es flúor; R<sub>2</sub> es hidrógeno; R<sub>3</sub> es flúor; R<sub>4</sub> es hidrógeno; y R<sub>5</sub> es cloro; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

(c) en donde R es etilo; R<sub>1</sub> es flúor; R<sub>2</sub> es flúor; R<sub>3</sub> es hidrógeno; R<sub>4</sub> es flúor; y R<sub>5</sub> es flúor; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y

65 (d) en donde R es etilo; R<sub>1</sub> es cloro; R<sub>2</sub> es hidrógeno; R<sub>3</sub> es cloro; R<sub>4</sub> es hidrógeno; y R<sub>5</sub> es metilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las definiciones generales aquí utilizadas tienen el siguiente significado dentro del alcance de la presente invención.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables representan sales metálicas, tales como sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, así como sales amónicas, que se forman, por ejemplo, con amoniaco y mono- o dialquilaminas, tales como sales de dietilamonio, y con aminoácidos, tales como sales de arginina e histidina.

10 El compuesto ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluor-anilino)-fenilacético, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, es un inhibidor de COX-2 especialmente útil para emplearse en la presente invención.

15 Además, la presente invención se refiere a la preparación de un medicamento para el tratamiento de lesiones premalignas de colon o de un cáncer de colon u otra malignidad en un mamífero, que comprende tratar el mamífero de manera concurrente con una combinación de (a) un inhibidor selectivo de COX-2 de fórmula (I) en donde R es metilo o etilo; R<sub>1</sub> es cloro o flúor; R<sub>2</sub> es hidrógeno o flúor; R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi o hidroxi; R<sub>4</sub> es hidrógeno o flúor; y R<sub>5</sub> es cloro, flúor, trifluormetilo o metilo; sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo; y (b) una epotilona.

20 Además, la presente invención se refiere a una combinación que comprende (a) un inhibidor selectivo de COX-2 de fórmula (I) en donde R es metilo o etilo; R<sub>1</sub> es cloro o flúor; R<sub>2</sub> es hidrógeno o flúor; R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi o hidroxi; R<sub>4</sub> es hidrógeno o flúor; y R<sub>5</sub> es cloro, flúor, trifluormetilo o metilo; sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo; y (b) una epotilona, en donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, por separado o secuencial.

25 Combinaciones preferidas son en particular aquellas en donde

- el inhibidor selectivo de COX-2 de fórmula (I) es ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluor-anilino)-fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- el socio (b) de la combinación es una epotilona, en particular epotilona B.

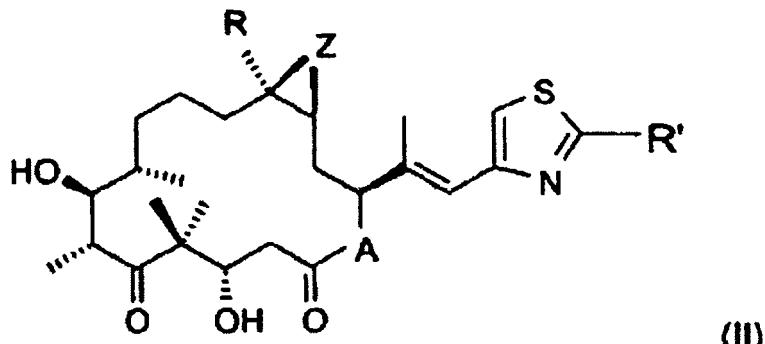
30 Las combinaciones aquí descritas son adecuadas en particular en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa y para utilizarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de lesiones pre-malignas de colon o cáncer de colon.

35 De acuerdo con la presente invención, se trata un paciente, por ejemplo de manera concurrente con un inhibidor de COX-2 y una epotilona, con el fin de prevenir o tratar lesiones pre-malignas de colon, tales como pólipos, o cáncer de colon u otra malignidad, cada una de ellas de acuerdo con un programa de dosificación que es adecuado para el agente individual. Por ejemplo, el inhibidor de COX-2 se puede administrar una o más veces al día y una epotilona una vez al día, en días alternos o en algún otro programa, como resulte adecuado para la epotilona cuando se utiliza sin el inhibidor de COX-2.

40 Las epotilonas son conocidas y clínicamente usadas para el tratamiento de cáncer. Dichos compuestos incluyen epotilonas, tales como epotilonas A, B, C y D, así como análogos y derivados de las mismas, por ejemplo los compuestos descritos en WO 99/02514, en particular [1S-[1R, 3R(E), 7R, 10S, 11R, 12R, 16S]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-biciclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona (ejemplo 3).

45 Las epotilonas que pueden ser usadas en la presente invención vienen descritas por la fórmula (II),

50



65 en donde A representa O o NR<sub>N</sub>, en donde R<sub>N</sub> es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino o metiltiolo, y Z es O o un enlace.

## ES 2 295 428 T3

Salvo que se indique otra cosa, en la presente descripción los radicales y compuestos orgánicos designados por “inferiores” contienen no más de 7, con preferencia no más de 4, átomos de carbono.

Un compuesto de fórmula II en donde A representa O, R es hidrógeno, R' es metilo y Z es O se conoce como epotilona A; un compuesto de fórmula II en donde A representa O, R es metilo, R' es metilo y Z es O se conoce como epotilona B; un compuesto de fórmula II en donde A representa O, R es hidrógeno, R' es metilo y Z es un enlace se conoce como epotilona C; un compuesto de fórmula II en donde A representa O, R es metilo, R' es metilo y Z es un enlace se conoce como epotilona D.

10 Los derivados de epotilona de fórmula II en donde A representa O o NR<sub>N</sub>, en donde R<sub>N</sub> es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno y alquilo inferior, R' es metilo y Z es O o un enlace, y métodos para la preparación de dichos derivados de epotilona, son descritos en particular de forma genérica y específica en las Patentes y Solicitudes de Patentes WO 93/10121, US 6.194.181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247 en cada caso en particular en las reivindicaciones de compuestos y los productos finales de los ejemplos de trabajo. Se incluyen similarmente los correspondientes estereoisómeros así como las correspondientes modificaciones cristalinas, por ejemplo, solvatos y polimorfos, que allí se describen. Los derivados de epotilona de fórmula II, especialmente la epotilona B, se pueden administrar como parte de composiciones farmacéuticas que se describen en WO 99/39694.

20 Los derivados de epotilona de fórmula II en donde A representa O o NR<sub>N</sub> en donde R<sub>N</sub> es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino o metiltio y Z es O o un enlace, y métodos para la preparación y administración de dichos derivados de epotilona, se describen en particular de forma genérica y específica en la solicitud de Patente WO 99/67252. Se incluyen también los correspondientes estereoisómeros así como las correspondientes modificaciones cristalinas, por ejemplo solvatos y polímeros, que allí se describen.

25 La transformación de epotilona B a la correspondiente lactama se describe en el esquema 21 (páginas 31, 32) y ejemplo 3 de WO 99/02514 (páginas 48-50). La transformación de un compuesto de fórmula II que es diferente de epotilona B a la correspondiente lactama se puede llevar a cabo de forma análoga. Los correspondientes derivados de epotilona de fórmula II en donde R<sub>N</sub> es alquilo inferior se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica, tal como por una reacción de alquilación reductiva partiendo del derivado de epotilona en donde R<sub>N</sub> es hidrógeno.

30 Se sabe que los compuestos MIA tales como paclitaxel, discodemolida, colchicina y vinblastina aumentan los niveles de prostaglandina E2 a través de la regulación ascendente de COX-2. Sin que ello suponga una limitación a una hipótesis particular, se postula que este efecto puede contrarrestar parcialmente los efectos antiproliferativos de las epotilonas. De este modo, el acentuamiento de la actividad antitumoral de la epotilona por inhibición de COX-2 puede ser la base del efecto mejorado observado cuando, de acuerdo con la presente invención, se añade un inhibidor de COX-2 a un régimen de tratamiento de cáncer con una epotilona. Como una ventaja añadida, el inhibidor de COX-2 puede ayudar a controlar el dolor y la inflamación relacionados con el cáncer.

40 Según un aspecto, la presente invención se refiere a la preparación de un medicamento para el tratamiento de lesiones pre-malignas de colon (por ejemplo, pólipos) y cánceres de colon y otras malignidades en un mamífero, preferentemente un paciente humano, que comprende tratar el paciente de manera concurrente con una combinación de (a) un inhibidor de COX-2 de la Patente US No. 6.291.523 y (b) una epotilona.

45 Además de la preparación de un medicamento para el tratamiento de lesiones pre-malignas de colon (por ejemplo, pólipos) y cáncer de colon, la terapia de combinación de la invención tiene utilidad en el tratamiento de “otras malignidades” definiendo con ello aquí una malignidad que es susceptible de ser tratada con una epotilona, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, linfoma, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de esófago, estómago, vejiga, próstata, útero y cervix.

50 Con suma preferencia, la presente invención se refiere a la preparación de un medicamento para el tratamiento de lesiones pre-malignas de colon, cáncer de colon u otra malignidad en un paciente humano, que comprende tratar el paciente de manera concurrente con una combinación de (a) un inhibidor de COX-2 seleccionado del grupo consistente en ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluor-anilino)-fenilacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) una epotilona. Especialmente, el compuesto de epotilona es epotilona B. En una modalidad específica, el uso de la invención consiste en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de colon, en otra modalidad, el uso de la invención consiste en la preparación de un medicamento para el tratamiento de otras malignidades como las anteriormente descritas.

60 Preferentemente, el tratamiento utilizando un inhibidor de COX-2 dentro de una de las clases preferidas descritas en la Patente US No. 6.291.523, se combina con el tratamiento utilizando una epotilona. Preferentemente, la epotilona es epotilona B. La estructura de los agentes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar “The Merck Index” o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

65 La presente invención se refiere además a “un preparado combinado” que, como aquí se utiliza, define especialmente un “kit de partes” en el sentido de que los socios (a) y (b) de la combinación como anteriormente se han definido se pueden dosificar de manera independiente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades dis-

tinguidas de los socios (a) y (b) de la combinación, es decir, simultáneamente o en momentos de tiempo diferentes. Las partes del kit de partes se pueden administrar entonces, por ejemplo, de manera simultánea o de manera cronológicamente escalonada, es decir en diferentes momentos de tiempo y con iguales o diferentes intervalos de tiempo para cualquier parte del kit de partes. La relación de las cantidades totales del socio (a) de la combinación al socio (b) de la combinación a administrar en el preparado combinado puede ser variada, por ejemplo, con el fin de atender las necesidades de una sub-población de pacientes a tratar o las necesidades de un solo paciente basado en la severidad de la diarrea que experimente el paciente.

La presente invención se refiere especialmente a un preparado combinado, en particular en donde las formas de dosificación unitarias son para administración oral, que comprende (a) una o más formas de dosificación unitarias de un inhibidor de COX-2 y (b) una o más formas de dosificación unitarias de una epotilona. La presente invención se refiere especialmente a un preparado combinado que comprende (a) una o más formas de dosificación unitarias de un inhibidor de COX-2 seleccionado del grupo consistente en ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluor-anilino)-fenilacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) una o más formas de dosificación unitarias de una epotilona. Preferentemente, la epotilona es epotilona B.

El socio (a) o (b) de la combinación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede utilizar en forma de un hidrato u otro solvato.

De aquí en adelante se referirá como una Combinación de la invención, una combinación que comprende (a) un inhibidor selectivo de ciclooxygenasa-2 de fórmula (II) en donde R es metilo o etilo; R<sub>1</sub> es cloro o flúor; R<sub>2</sub> es hidrógeno o flúor; R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi o hidroxi; R<sub>4</sub> es hidrógeno o flúor; y R<sub>5</sub> es cloro, flúor, trifluormetilo o metilo; sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo; y (b) una epotilona, en donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los estudios clínicos adecuados son en particular estudios paralelos aleatorizados, de doble ciego, controlados con placebo, en pacientes con cáncer con enfermedad en la fase tardía, por ejemplo cáncer de colon. Dichos estudios son, en particular, adecuados para comparar los efectos de una monoterapia empleando los ingredientes activos y una terapia empleando una Combinación de la invención, y para comprobar en particular el sinergismo de los ingredientes activos de las Combinaciones de la invención. Los puntos finales primarios en tales estudios pueden consistir en el efecto sobre clasificaciones del dolor, uso analgésico, estado de comportamiento, clasificaciones de la Calidad de Vida o tiempo de progreso de la enfermedad. La evaluación radiológica de tumores en períodos de tiempo regulares, por ejemplo cada 4, 6, 8 o 10 semanas, constituye una medida adecuada para determinar el efecto de la Combinación de la invención. En un diseño de estudio adecuado, los pacientes son, por ejemplo, aleatorizados en un modo de doble ciego recibiendo una dosis fija de un inhibidor de COX-2 o del correspondiente placebo además de los ciclos de tratamiento en donde se utiliza un compuesto de fórmula II, por ejemplo epotilona B, en donde cada ciclo consiste en 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 o 2,5 mg/m<sup>2</sup> de epotilona B administrada como una inyección de bolo diminuto una vez a la semana durante tres semanas seguido por una semana de descanso. Alternativamente, el compuesto de fórmula II se puede administrar una vez cada tres semanas. La duración mínima de dicho estudio deberá ser de 8 semanas aproximadamente.

Un objeto de esta invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad, que es terapéuticamente eficaz contra lesiones pre-malignas de colon o cáncer de colon u otra malignidad, que comprende la Combinación de la invención. En esta composición, los socios (a) y (b) de la combinación se pueden administrar juntos, uno después del otro o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitarias separadas. La forma de dosificación unitaria puede también ser una combinación fija.

Cuando los socios de la combinación empleados en la Combinación de la invención se aplican en una forma comercializada como fármacos individuales, su dosificación y modo de administración pueden tener lugar de acuerdo con la información ofrecida en el prospecto del envase del respectivo fármaco comercial, con el fin de obtener el efecto beneficioso aquí descrito, salvo que se mencione aquí otra cosa.

La dosificación eficaz de cada uno de los socios de la combinación empleados en la Combinación de la invención, puede variar dependiendo del compuesto o composición farmacéutica particular a utilizar, del modo de administración, del estado a tratar, de la severidad del estado a tratar. De este modo, el régimen de dosificación de la Combinación de la invención se elige de acuerdo con diversos factores, incluyendo la vía de administración y la función renal y hepática del paciente. El médico, clínico o veterinario con un conocimiento normal puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de los ingredientes activos individuales requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del estado. La precisión óptima a la hora de conseguir la concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que proporciona eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos en los sitios diana.

En el caso en donde el inhibidor de COX-2 es ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluor-anilino)-fenilacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una dosis adecuada es del orden de 100 a 1.500 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluor-anilino)-fenilacético al día, por ejemplo, 200-1.000 mg/día, tal como 200, 400, 500, 600, 800, 900 o 1.000 mg/día, administrados en una o dos dosis al día. Preferentemente, el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluor-anilino)-fenilacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una formulación farmacéutica oral en forma de un comprimido, cápsula o jarabe.

## ES 2 295 428 T3

Tal como aquí se emplea, la expresión “semana” significa siete días consecutivos. De este modo, un periodo de tres semanas consiste en 21 días consecutivos a partir de cualquier día de la semana del calendario. El día que se administra la primera dosis se considera como el primer día de la semana. Cualquier indicación basada en las semanas del calendario únicamente se ofrece con fines ilustrativos.

5

Preferentemente, el (R)-4-(4-((1-feniletil)amino)-7H-pirrol(2,3-d)pirimidin-6-il)-fenol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una formulación farmacéutica oral en forma de un comprimido, cápsula o jarabe.

10 La epotilona B se administra preferentemente en una dosis que se calcula de acuerdo con la fórmula (III)

$$\text{dosis simple (mg/m}^2\text{)} = (0,1 \text{ a y}) \times N \quad (\text{III})$$

15 en donde N es el número de semanas entre los tratamientos e y es 6, en donde se administra epotilona B en más de un ciclo de tratamiento después de un intervalo de una semana a seis semanas después del tratamiento precedente.

20 En una modalidad preferida de la invención, la epotilona B se administra semanalmente en una dosis comprendida entre aproximadamente 0,1 y 6 mg/m<sup>2</sup>, con preferencia entre 0,1 y 3 mg/m<sup>2</sup>, por ejemplo 2,5 o 3,0 mg/m<sup>2</sup>, durante tres semanas después de un intervalo de 1 a 6 semanas, especialmente un intervalo de una semana, después del tratamiento precedente. En otra modalidad de la invención, dicha epotilona B se administra preferentemente a un ser humano cada 18 a 24 días en una dosis comprendida entre aproximadamente 0,3 y 12 mg/m<sup>2</sup>.

25 Además, la presente invención se refiere al uso de una combinación que comprende (a) un inhibidor selectivo de ciclooxygenasa-2, en particular un inhibidor selectivo de ciclooxygenasa-2 de fórmula (I) en donde los radicales y símbolos tienen los significados ofrecidos anteriormente o un éster profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) una epotilona, en donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, en particular para la 30 prevención o tratamiento de lesiones pre-malignas de colon o cáncer de colon.

35

40

45

50

55

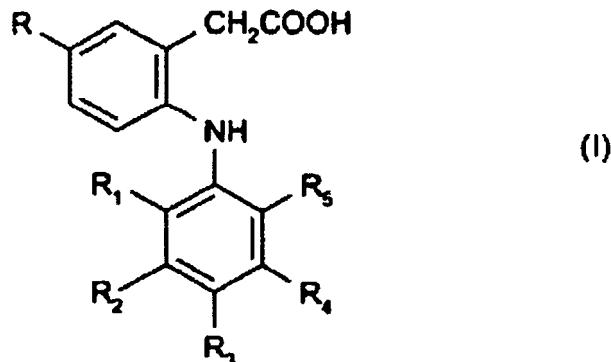
60

65

## REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende (a) un inhibidor selectivo de ciclooxygenasa-2 de fórmula (I)

5



en donde R es metilo o etilo;

25 R<sub>1</sub> es cloro o flúor;

R<sub>2</sub> es hidrógeno o flúor;

30 R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi o hidroxi;

R<sub>4</sub> es hidrógeno o flúor; y

R<sub>5</sub> es cloro, flúor, trifluormetilo o metilo;

35 sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo; y

(b) una epotilonia,

40 en donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso simultáneo, por separado o secuencial.

45 2. Una combinación según la reivindicación 1, en donde el inhibidor selectivo de ciclooxygenasa-2 de fórmula (I) es ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluor-anilino)-fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

50 4. Una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en la prevención o tratamiento de lesiones pre-malignas de colon o cáncer de colon.

5. Uso de una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

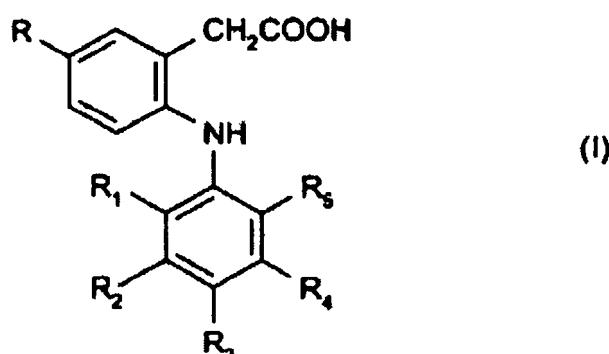
55 6. Uso de una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de lesiones pre-malignas de colon o cáncer de colon.

60

65

7. Uso de una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de próstata.

## 8. Uso de un inhibidor selectivo de ciclooxygenasa-2 de fórmula (I)



20 en donde R es metilo o etilo;

$R_1$  es cloro o flúor;

25 R<sub>2</sub> es hidrógeno o flúor;

$R_3$  es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi o hidroxi;

$R_4$  es hidrógeno o flúor; y

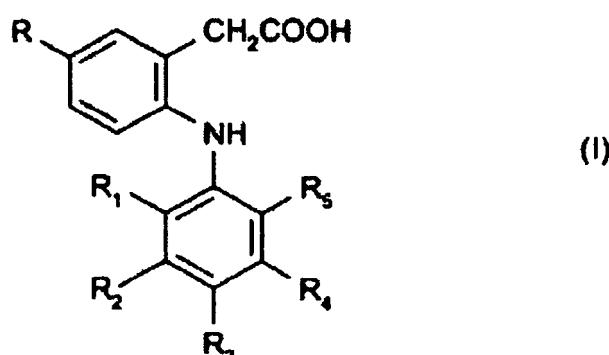
30 B, es cloro, flúor, trifluorometilo o metilo;

sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; y

en combinación con (b) una epóxilena

para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

9. Un envase comercial que comprende (a) un inhibidor selectivo de ciclooxygenasa-2 de fórmula (I)



55 quando  $\text{R} = \text{methyl, } \text{c-tilo}$

P. es cloro o flúor:

## B. os hidrogênio e flúor

R es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi o hidroxí-

R = es hidrógeno o flúor: y

$R_4$  es hidrógeno o fluor, y

$R_5$  es cloro, fluor, trifluorometilo o metilo;

# ES 2 295 428 T3

y (b) una epotilona, junto con instrucciones para su uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

5 10. Un preparado combinado que comprende (a) una o más formas de dosificación unitarias de un inhibidor de COX-2 seleccionado del grupo consistente en ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluor-anilino)-fenilacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) una epotilona.

11. Un preparado combinado según la reivindicación 10, en donde el agente que interfiere con los microtúbulos es epotilona B.

10 12. Un preparado combinado según las reivindicaciones 10 y 11, en donde las formas de dosificación unitarias son para administración oral.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65