
(11) Número de Publicação: **PT 1443942 E**

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/335 (2007.10) **A61K 31/337** (2007.10)
A61K 31/365 (2007.10) **A61K 31/415** (2007.10)
A61K 31/42 (2007.10) **A61K 31/635** (2007.10)
A61K 31/66 (2007.10) **A61K 45/06** (2007.10)
A61P 29/00 (2007.10) **A61P 35/00** (2007.10)

(22) Data de pedido: **2002.10.18**

(73) Titular(es):

NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL CH
ALLAN LIPTON US
LOIS MARY WITTERS US

(30) Prioridade(s): **2001.10.19 US 345921 P**

(72) Inventor(es):

JONATHAN GREEN CH
LOIS MARY WITTERS US
ALLAN LIPTON US

(43) Data de publicação do pedido: **2004.08.11**

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMINIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(45) Data e BPI da concessão: **2008.01.02**
069/2008

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE PATOLOGIAS MALIGNAS INCLUINDO EM COMBINAÇÃO UM BISFOSFONATO, UM INIBIDOR DE COX-2 E UM TAXOL**

(57) Resumo:

RESUMO

**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE
PATOLOGIAS MALIGNAS INCLUINDO EM COMBINAÇÃO UM
BISFOSFONATO, UM INIBIDOR DE COX-2 E UM TAXOL"**

Uma composição farmacêutica para o tratamento de patologias malignas, em especial de uma doença maligna que esteja associada ao desenvolvimento de metástases nos ossos ou uma resorção exacerbada dos ossos, inclui em combinação um bisfosfonato, um inibidor de COX-2 e/ou um taxol ou derivados destes, para utilização em simultâneo, sequencial ou em separado. Também é proporcionado um método de tratar um paciente que sofra de uma doença maligna, o qual inclui administrar-se ao paciente uma quantidade eficaz de bisfosfonatos, uma quantidade eficaz de um inibidor de COX-2 e/ou uma quantidade eficaz de um taxol, ou de derivados destes.

DESCRIÇÃO

**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE
PATOLOGIAS MALIGNAS INCLUINDO EM COMBINAÇÃO UM
BISFOSFONATO, UM INIBIDOR DE COX-2 E UM TAXOL"**

Esta invenção diz respeito a bisfosfonatos, em especial a novas utilizações farmacêuticas de bisfosfonatos, e a composições que os contenham.

Os bisfosfonatos são largamente utilizados para inibir a actividade de osteoclastos, numa série de doenças, tanto benignas como malignas, que envolvam uma resorção excessiva ou não adequada.

Estes análogos aos pirofosfatos não só diminuem a ocorrência de eventos relacionados com o esqueleto, mas também proporcionam aos pacientes benefícios clínicos, e melhoram a taxa de sobrevivência. Os bisfosfonatos são capazes de impedir a resorção óssea *in vivo*; a eficácia terapêutica dos bisfosfonatos já foi demonstrada no tratamento da osteoporose, da osteopenia, da doença de Paget dos ossos, da hipercalcemia induzida por tumores (TIH) e, mais recentemente, das metástases nos ossos (BM) e do mieloma múltiplo (MM) (veja-se uma revisão em Fleisch, H. 1997 Bisphosphonates clinical. Em Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patient. Editores:

The Parthenon Publishing Group, Nova Iorque/Londres, páginas 68-163). Os mecanismos através dos quais os bisfosfonatos inibem a resorção óssea ainda não são completamente compreendidos e parecem variar de acordo com os bisfosfonatos que se estudam. Demonstrou-se que os bisfosfonatos se ligam fortemente aos cristais de hidroxiapatite dos ossos, para diminuir a substituição dos ossos e a resorção, para diminuir os teores em hidroxiprolina ou em fosfatase alcalina no sangue, e adicionalmente para inibir a formação, o recrutamento, a activação e a actividade dos osteoclastos.

Estudos recentes também evidenciaram que alguns bisfosfonatos podem ter um efeito directo sobre células tumorais. Assim, por exemplo, verificou-se que uma concentração relativamente elevada de bisfosfonatos, incluindo o zoledronato, induz a apoptose do carcinoma da mama e a do da próstata, bem como das células do mieloma, *in vitro* (Senaratne et al. Br. J. Cancer, **82**: 1459-1468, 2000; Lee, et al., Cancer Res., **61**: 2602-2608, 2001, Shipman, et al. Br. J. Cancer, **98**: 665-672 (1997).

No WO 00 38730 A descrevem-se métodos para tratar ou para impedir patologias neoplásicas em mamíferos utilizando uma combinação de um inibidor de ciclo-oxigenase-2 e um agente antineoplásico.

Em Synergistic Effects of New Chemopreventive Agents and Conventional Cytotoxic Agents against Human Lung

Cancer Cell Lines, Cancer Research **59**, 6178-6184, 15 de Dezembro de 1999, descreve-se o facto de estudos de combinações haverem revelado interacções sinérgicas de sulfureto de sulindac, exisulind e NDGA com paclitaxel, cis-platina, e ácido 13-retinóico, independentemente do fenótipo de resistência a fármacos. A concentrações elevadas, a combinação de ácido 13-retinóico com cada um dos outros cinco fármacos permitia evidenciar um efeito sinérgico pronunciado. Estes estudos proporcionam um método potencial para a estudos de quimioprevenção (exisulind \pm ácido retinóico \pm NDGA) e terapêuticos (exisulind \pm paclitaxel \pm cis-platina) em pacientes em risco de, ou já portadores de, cancro do pulmão.

O bisfosfonato, ácido zoledrónico, induz a apoptose de células de cancro da mama: a evidência de actuação sinérgica com o paclitaxel, em S. P. Jagdev, R. E, Coleman, C. M. Shipman, A Rostami-H e P. I. Croucher, British Journal of Cancer (2001) **84**, 1126-1134 descreve que, para além de inibir a resorção óssea, o ácido zoledrónico possui uma acção anti-tumoral directa sobre as células do cancro da mama *in vitro*.

Verificou-se agora que quando determinados tipos de bisfosfonato são utilizados em combinação com determinados tipos de inibidores de ciclo-oxigenase-2 (COX-2) para tratar células cancerosas *in vitro*, que ocorria uma inibição maior, e por vezes sinérgica, do crescimento das células, em comparação com a utilização quer dos bisfosfonatos quer do inibidor de COX-2 por si sós.

A invenção presente proporciona portanto uma composição farmacêutica para o tratamento do cancro da próstata, do mieloma múltiplo (MM), da hipertensão induzida por um tumor (TIH), de metástases ósseas (BM) associados com cancro da mama, com cancro do pulmão, com cancro do cólon ou com cancro da próstata, que inclui uma combinação de um bisfosfonato com um inibidor de COX-2.

Para além disto a invenção proporciona a utilização de um bisfosfonato em combinação com um inibidor de COX-2 e com um taxol para a preparação de um medicamento para o tratamento do cancro da próstata, do mieloma múltiplo (MM), da hipertensão induzida por um tumor (TIH), de metástases ósseas (BM) associados com cancro da mama, com cancro do pulmão, com cancro do cólon ou com cancro da próstata, que inclui uma combinação de um bisfosfonato com um inibidor de COX-2.

Na descrição presente, o termo "tratamento" inclui tanto o tratamento profilático como o de prevenção, bem como o tratamento curativo ou para modificação da doença, incluindo o tratamento de pacientes em risco de contrair a doença ou que se suspeite hajam contraído a doença, bem como pacientes doentes.

A invenção é aplicável com generalidade no tratamento de doenças malignas para as quais esteja indicado um tratamento com bisfosfonatos. Assim, a doença será

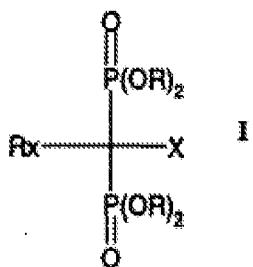
tipicamente uma doença maligna associada ao desenvolvimento de metástases nos ossos, ou a uma resorção óssea excessiva. Incluem-se nos exemplos de tais doenças os cancros, tais como os cancros da mama e da próstata, o mieloma múltiplo (MM), a hipertensão induzida por tumores (TIH) e doenças e estados semelhantes. Em especial, a invenção é aplicável ao tratamento das metástases ósseas (BM) associadas a cancros tais como o cancro da mama, o cancro do pulmão, o cancro do cólon ou o cancro da próstata.

As composições, as utilizações e os métodos da invenção presente representam um aperfeiçoamento em relação a terapias de doenças malignas que já existiam, nas quais se utilizavam bisfosfonatos para impedir ou para inibir o desenvolvimento de metástases nos ossos, ou a resorção óssea excessiva, e em que (tal como se verificou de acordo com a invenção presente) o tratamento com um bisfosfonato também impede o crescimento das células cancerosas ou induz a apoptose das células cancerosas. A combinação de um bisfosfonato com um inibidor de COX-2, e em especial também com Taxol ou com um derivado deste, origina vantajosamente maiores níveis, ou mesmo níveis sinergicamente incrementados, de inibição de células cancerosas ou de apoptose de células cancerosas.

Os bisfosfonatos para utilização na invenção presente são de preferência N-bisfosfonatos.

Para os efeitos desta descrição, um N-bisfosfo-

nato é um composto no qual para além da espécie característica bisfosfonato geminal exista também uma cadeia lateral contendo azoto, por exemplo um composto com a fórmula I



na qual

X seja hidrogénio, hidroxilo, amino, alcanoílo, ou um grupo amino substituído com alquilo C₁-C₄, ou com alcanoílo;

R seja hidrogénio ou um alquilo C₁-C₄ e

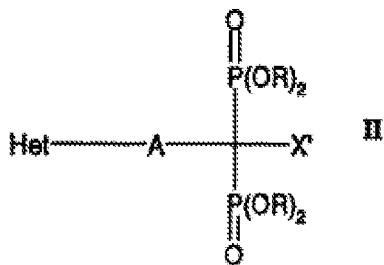
R_x seja uma cadeia lateral que contenha um grupo amino opcionalmente substituído, ou um heterociclo contendo azoto (incluindo heterociclos azotados que sejam aromáticos),

e os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico ou qualquer hidrato destes compostos.

Desta forma, por exemplo, podem incluir-se os seguintes compostos nos N-bisfosfonatos adequados para utilização ou os seus sais aceitáveis do ponto de vista

farmacêutico ou qualquer hidrato destes compostos: ácido 3-amino-1-hidroxipropano-1,1-difosfônico (ácido pamidrônico), por exemplo pamidronato (APD); ácido 3-(N,N-dimetilamino)-1-hidroxipropano-1,1-difosfônico, por exemplo dimetil-APD; ácido 4-amino-1-hidroxibutano-1,1-difosfônico (ácido alendrônico), por exemplo alendronato; ácido 1-hidroxi-3-(metilpentilamino)-propilideno-bisfosfônico, ácido ibandrônico, por exemplo ibandronato; ácido 6-amino-1-hidroxi-hexano-1,1-difosfônico, por exemplo amino-hexil-BP; ácido 3-(N-metil-N-n-pentilamino)-1-hidroxipropano-1,1-difosfônico, por exemplo metil-pentil-APD (= BM 21.0955); 1-ácido hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfônico, por exemplo ácido zoledrônico; ácido 1-hidroxi-2-(3-piridil) etano-1,1-difosfônico (ácido risedrônico), por exemplo risedronato, incluindo os seus sais de N-metilpiridínio, por exemplo iodetos de N-metilpiridínio tais como o NE-10244 ou o NE-10446; ácido 3-[N-(2-feniltioetil)-N-metilamino]-1-hidroxipropano-1,1-di-fosfônico; ácido 1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propano-1,1-difosfônico, por exemplo EB 1053 (Leo); ácido 1-(N-fenilaminotiocarbonil)metano-1,1-difosfônico, por exemplo FR 78844 (Fujisawa); o éster tetraetílico do ácido 5-benzoil-3,4-di-hidro-2H-pirazole-3,3-difosfônico, por exemplo U-81581 (Upjohn); e o ácido 1-hidroxi-2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)etano-1,1-difosfônico, por exemplo YM 529.

Numa forma de realização, um N-bisfosfonato especialmente preferido para utilização na invenção inclui um composto com a Fórmula II



na qual

Het seja um grupo imidazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, tiazole, tiadiazole, piridina, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole ou benzimidazole, que seja substituído opcionalmente com alquilo, alcoxilo, halogéneo, hidroxilo, carboxilo, com um grupo amino substituído opcionalmente com grupos alquilo ou alcanoílo ou com um grupo benzilo substituído opcionalmente com nitro, amino ou aminoalquilo;

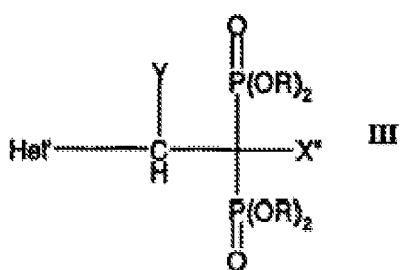
A seja uma espécie hidrocarboneto, com cadeia linear ou ramificada, saturada ou insaturada, contendo entre 1 e 8 átomos de carbono;

X' seja um átomo de hidrogénio, opcionalmente substituído por um grupo alcanoílo, ou um grupo amino substituído opcionalmente com grupos alquilo ou alcanoílo, e

R seja um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo,

e dos sais farmacologicamente aceitáveis destes compostos.

Numa forma de realização adicional, um bisfosfonato especialmente preferido para utilização na invenção inclui um composto com a fórmula III



na qual

Het' seja um anel heteroaromático com cinco membros, substituído ou não substituído, seleccionado de entre o conjunto constituído por imidazolilo, imidazolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxazolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, triazolilo, oxadiazolilo e tiadiazolilo, em que esse anel possa ser parcialmente hidrogenado e em que os substituintes referidos sejam seleccionados de entre pelo menos um dos elementos do conjunto constituído por alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, fenilo, ciclo-hexilo, ciclo-hexilmetilo, halogéneo e amino, e em que dois substituintes alquilo adjacentes de Het' possam formar em conjunto um segundo anel;

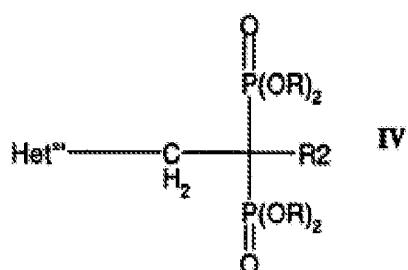
Y seja hidrogénio ou alquilo C₁-C₄;

X" seja hidrogénio, hidroxilo, amino, ou um grupo amino substituído com alquilo C₁-C₄, e

R seja hidrogénio ou alquilo C₁-C₄;

bem como os seus sais e isómeros farmacologicamente aceitáveis.

Numa outra forma de realização ainda, um bis-fosfonato especialmente preferido para utilização na invenção inclui um composto com a fórmula IV



na qual

Het"'" seja um grupo imidazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, 1H-1,2,4-triazolilo ou 4H-1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo ou tiadiazolilo, que seja não substituído ou seja mono- ou di-substituído em átomos de carbono com alquilo inferior, com alcoxilo inferior e/ou com fenilo, que possa ser por sua vez mono- ou di-

substituído com alquilo inferior, com alcoxilo inferior e/ou com halogéneo, com hidroxilo, com di-(alquilo inferior)amino, com alquiltio inferior e/ou com halogéneo, e seja substituído em átomos de azoto que possam ter substituintes, com alquilo inferior ou com fenilalquilo inferior, que possam por sua vez ser mono- ou di-substituídos na espécie fenilo com alquilo inferior, alcoxilo inferior e/ou com halogéneo, e

R₂ seja hidrogénio, hidroxilo, amino, alquiltio inferior ou halogéneo,

grupos inferiores contendo até e incluindo 7 átomos de carbono,

ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

São exemplos de N-bisfosfonatos especialmente preferidos para utilização na invenção:

Ácido 2-(1-metilimidazol-2-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico;

Ácido 2-(1-benzylimidazol-2-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico;

Ácido 2-(1-metilimidazol-4-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico;

Ácido 1-amino-2-(1-metilimidazol-4-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico;

Ácido 1-amino-2-(1-benzilimidazol-4-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico;

Ácido 2-(1-metilimidazol-2-il)etano-1,1-difosfónico;

Ácido 2-(1-benzilimidazol-2-il)etano-1,1-difosfónico;

Ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico;

Ácido 2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico;

Ácido 2-(4H-1,2,2-triazol-4-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico;

Ácido 2-(tiazol-2-il)etano-1,1-difosfónico;

Ácido 2-(imidazol-2-il)etano-1,1-difosfónico;

Ácido 2-(2-metilimidazol-4(5)-il)etano-1,1-difosfónico;

Ácido 2-(2-fenilimidazol-4(5)-il)etano-1,1-difosfónico;

Ácido 2-(4,5-dimetilimidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico, e

Ácido 2-(2-metilimidazol-4(5)-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico,

e os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacológico.

O bisfosfonato mais preferido para utilização na invenção é o ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico (ácido zoledrónico) ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Todos os derivados de ácidos N-bisfosfónicos que se mencionaram acima são bem conhecidos da literatura. isto inclui o seu fabrico (veja-se por exemplo a EP-A-513760, págs. 13-48). Por exemplo, o ácido 3-amino-1-hidroxipropano-1,1-difosfónico é preparado tal como se descreveu na patente U. S. 3.962.432 bem como o sal dissódico nas patentes U. S. 4.639.338 e 4.711.880, e o ácido 1-hidroxieto-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico é preparado tal como se descreveu por exemplo na patente U. S. 4.939.130. Vejam-se também as patentes U. S. 4.777.163 e 4.687.767.

Os N-bisfosfonatos podem ser utilizados sob a forma de um único isómero ou de uma mistura de isómeros quando tal for adequado, tipicamente sob a forma de isó-

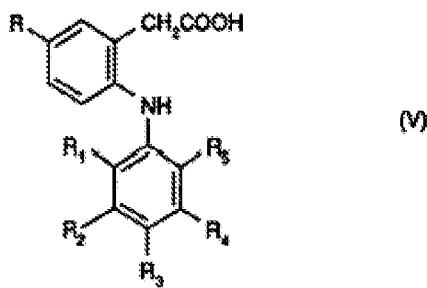
meros ópticos tais como enantiómeros ou diastereómeros ou ainda de isómeros geométricos, tipicamente isómeros cis-trans. Os isómeros ópticos são obtidos sob a forma de antípodas puros e/ou sob a forma de racematos.

Os N-bisfosfonatos também podem ser utilizados sob a forma dos seus hidratos, ou incluindo outros solventes utilizados para a sua recristalização.

Os inibidores de COX-2 utilizados nas composições farmacêuticas e nos métodos de tratamento da invenção presente são tipicamente aqueles que possuem valores de IC₅₀ para a inibição de COX-2 inferiores a cerca de 2 μ M e valores de IC₅₀ para a inibição de COX-1 superiores a cerca de 5 μ M, por exemplo quando se medem usando os testes descritos por Brideau et al. em Inflamm. Res. **45**: 68-74 (1996). O inibidor de COX-2 terá preferivelmente uma razão de selectividades de pelo menos 10, mais preferivelmente pelo menos 40, para a inibição de COX-2 em relação à inibição de COX-1.

Desta forma, por exemplo, podem incluir-se inibidores de COX-2 adequados para utilização na invenção, os seguintes compostos ou seus derivados, ou um sal aceitável do ponto de vista farmacêutico destes, ou qualquer hidrato destes compostos: rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, ou um inibidor de COX-2 que seja um derivado de um ácido 5-alquil-2-arylaminofenilacético COX-2, por exemplo com a fórmula V tal como se define adiante.

Numa forma de realização, um inibidor de COX-2 para utilização na invenção presente inclui um composto com a fórmula V



na qual

R seja metilo ou etilo;

R₁ seja cloro ou fluoro;

R₂ seja hidrogénio ou fluoro;

R₃ seja hidrogénio, fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo ou hidroxilo;

R₄ seja hidrogénio ou fluoro; e

R₅ seja cloro, fluoro, trifluorometilo ou metilo;

os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico; e

os seus ésteres precursores aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

São compostos específicos com a fórmula V, aqueles em que R seja metilo ou etilo; R₁ seja cloro ou fluoro; R₂ seja hidrogénio; R₃ seja hidrogénio, fluoro, cloro, metilo ou hidroxilo; R₄ seja hidrogénio; e R₅ seja cloro, fluoro ou metilo; os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico; e os seus ésteres precursores aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

Uma forma de realização específica da invenção diz respeito aos compostos com a fórmula V nos quais R seja metilo ou etilo; R₁ seja fluoro; R₂ seja hidrogénio; R₃ seja hidrogénio, fluoro ou hidroxilo; R₄ seja hidrogénio; e R₅ seja cloro; os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico; e os seus ésteres aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

Outra forma de realização específica da invenção diz respeito aos compostos com a fórmula V nos quais R seja etilo ou metilo; R₁ seja fluoro; R₂ seja hidrogénio ou fluoro; R₃ seja hidrogénio, fluoro, etoxilo ou hidroxilo; R₄ seja hidrogénio ou fluoro; e R₅ seja cloro, fluoro ou metilo; os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico; e os seus ésteres aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

Também existem compostos dos que se referiram, nos quais R seja metilo ou etilo; R₁ seja fluoro; R₂ a R₄ sejam hidrogénio ou fluoro; e R₅ seja cloro ou fluoro; os

seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico; e os seus ésteres aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

Uma outra forma de realização ainda da invenção diz respeito aos compostos com a fórmula V nos quais R seja metilo ou etilo; R_1 seja fluoro; R_2 seja fluoro; R_3 seja hidrogénio, etoxilo ou hidroxilo; R_4 seja fluoro; e R_5 seja fluoro; os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico; e os seus ésteres aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

Outra forma de realização da invenção diz respeito aos compostos com a fórmula V nos quais R seja metilo; R_1 seja fluoro; R_2 seja hidrogénio; R_3 seja hidrogénio ou fluoro; R_4 seja hidrogénio; e R_5 seja cloro; os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico; e os seus ésteres aceitáveis do ponto de vista farmacêutico. São formas de realização específicas da invenção os compostos com a fórmula V

(a) nos quais R seja metilo; R_1 seja fluoro; R_2 seja hidrogénio; R_3 seja hidrogénio; R_4 seja hidrogénio; e R_5 seja cloro; os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico; e os seus ésteres aceitáveis do ponto de vista farmacêutico;

(b) nos quais R seja metilo; R_1 seja fluoro; R_2 seja hidrogénio; R_3 seja fluoro; R_4 seja metilo; e R_5 seja cloro; os seus sais aceitáveis do ponto de vista

farmacêutico; e os seus ésteres aceitáveis do ponto de vista farmacêutico;

(c) nos quais R seja etilo; R₁ seja fluoro; R₂ seja fluoro; R₃ seja hidrogénio; R₄ seja fluoro; e R₅ seja fluoro; os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico; e os seus ésteres aceitáveis do ponto de vista farmacêutico; e

(d) nos quais R seja etilo; R₁ seja cloro; R₂ seja hidrogénio; R₃ seja cloro; R₄ seja hidrogénio; e R₅ seja metilo; os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico; e os seus ésteres aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

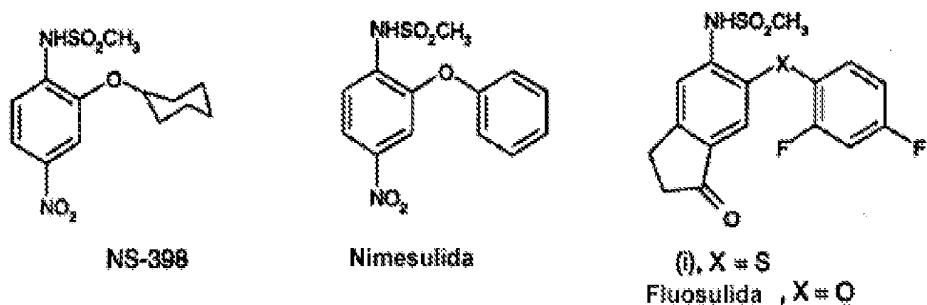
Os sais farmacologicamente aceitáveis dos bisfosfonatos e dos inibidores de COX-2 são preferivelmente sais com bases, convenientemente sais metálicos derivados dos elementos dos grupos Ia, Ib, IIa e IIb da Tabela Periódica dos Elementos, incluindo sais de metais alcalinos, por exemplo sais de potássio e em especial de sódio, ousais de metais alcalino-terrosos, preferivelmente sais de cálcio e sais de magnésio, e também sais de amónio quer com amoniáco quer com aminas orgânicas.

São sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico especialmente preferidos dos N-bisfosfonatos, aqueles em que um, dois, três ou quatro dos hidrogénios ácidos do ácido bifosfônico, em particular um ou dois, são substituídos por um catião aceitável do ponto de vista farmacêu-

tico, em especial sódio, potássio ou amónio, em primeiro lugar com sódio.

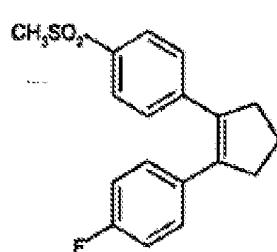
Um conjunto muito preferido de sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico dos N-bisfosfonatos caracteriza-se por possuir um hidrogénio ácido e um catião aceitável do ponto de vista farmacêutico, em especial sódio, em cada um dos grupos ácido fosfónico.

Uma classe alternativa de compostos inibidores de COX-2 para utilização na invenção é a classe de inibidores das metanossulfoanilidas, de que são membros, por exemplo, o NS-398, a fluosulida, a nimesulida e (i).

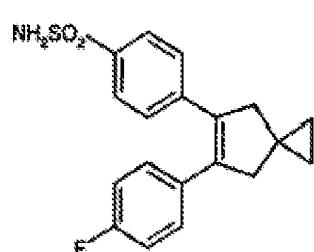


Uma outra classe ainda de inibidores de COX-2 é a classe de inibidores tricíclicos, que pode ser ainda dividida nas sub-classes de inibidores tricíclicos com um anel carbocíclico central (incluem-se nos exemplos os SC-57666, o 1 e o 2; de aqueles que possuem um anel monocíclico central heterocíclico (incluem-se nos exemplos o DuP 697, o SC-58125, o SC-58635, o SC 236 e o 3, o 4 e o 5); e aqueles em que o anel central é um heterociclo bicíclico (incluem-se nos exemplos o 6, o 7, o 8, o 9 e o

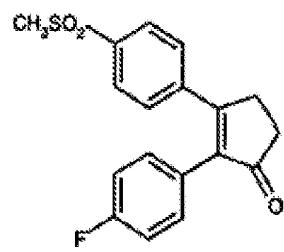
10). Os compostos 3, 4, e 5 estão descritos na Pat. U. S. N°. 5.474.995.



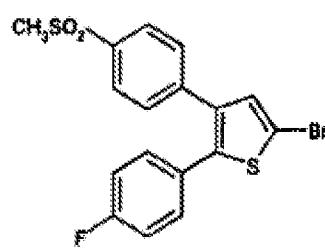
SC-57686



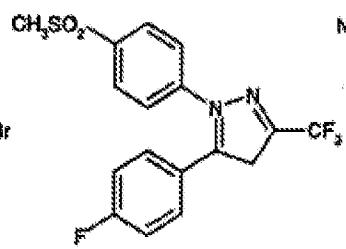
1



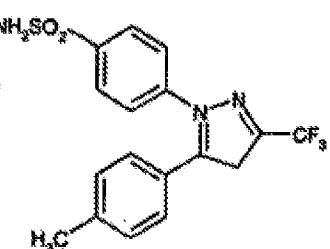
2



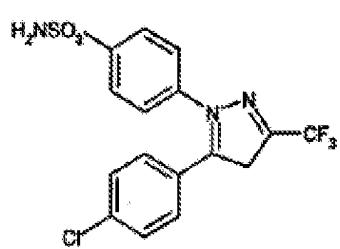
DuP697



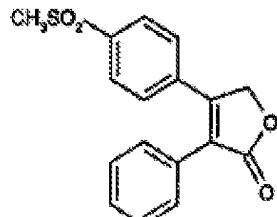
SC-58125



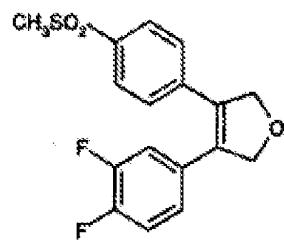
SC-58636, celecoxib



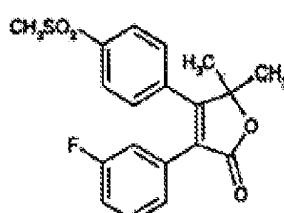
SC-236



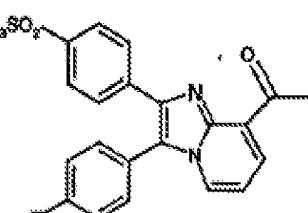
3



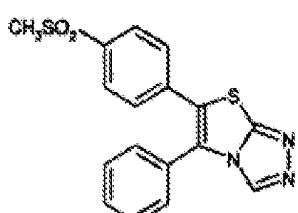
4



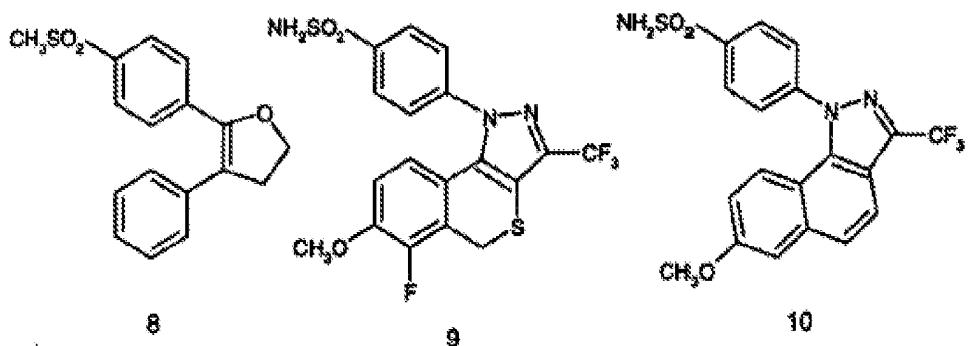
5



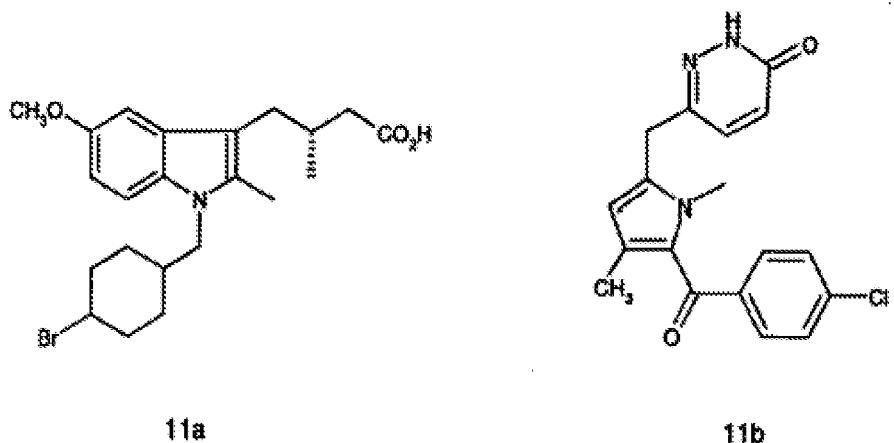
6



7



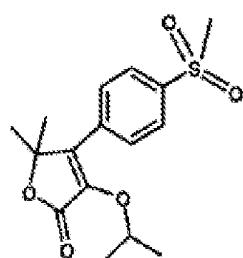
Uma outra classe ainda de inibidores de COX-2 pode ser referida como a dos inibidores que sejam NSAID estruturalmente modificados, e inclui como exemplos de membros as estruturas 11a e 11b.



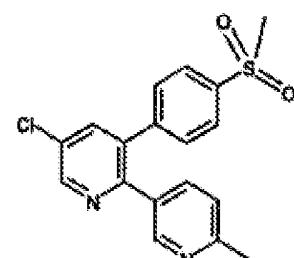
Para além das classes e sub-classes estruturais, são exemplos de compostos inibidores específicos de COX-2, foram também descritos exemplos de compostos que inibem selectivamente a ciclo-oxigenase-2 nas seguintes publicações de patentes: Patentes dos U. S. N^{os}. 5.344.991, 5.380.738, 5.393.790, 5.409.944, 5.434.178, 5.436.265, 5.466.823, 5.474.995, 5.510.368, 5.536.752, 5.550.142, 5.552.422, 5.604.253, 5.604.260, 5.639.780; e Especificações de Patentes Internacionais N^{os}. 94/13635, 94/15932, 94/20480, 94/26731, 94/27980, 95/00501, 95/15316,

96/03387, 96/03388, 96/06840; bem como Publicações internacionais N^os. WO 94/20480, WO 96/21667, WO 96/31509, WO 96/36623, WO 97/14691, WO 97/16435.

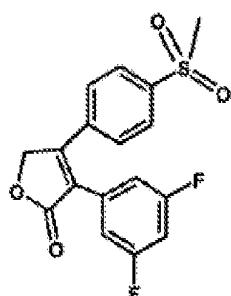
Incluem-se nos compostos adicionais inibidores de COX-2 abrangidos pelo âmbito desta invenção.



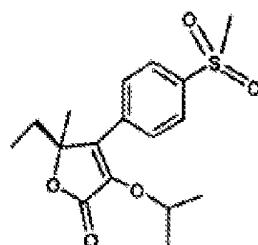
12



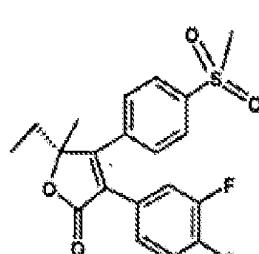
13



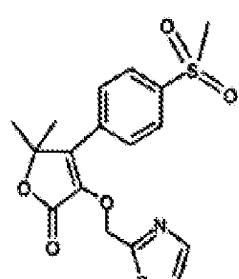
14



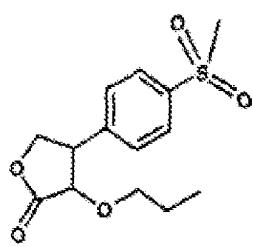
15



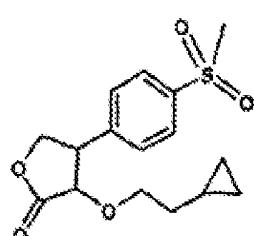
16



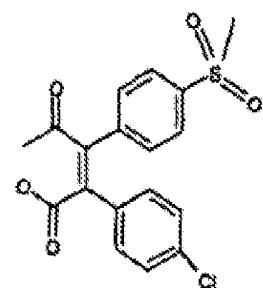
17



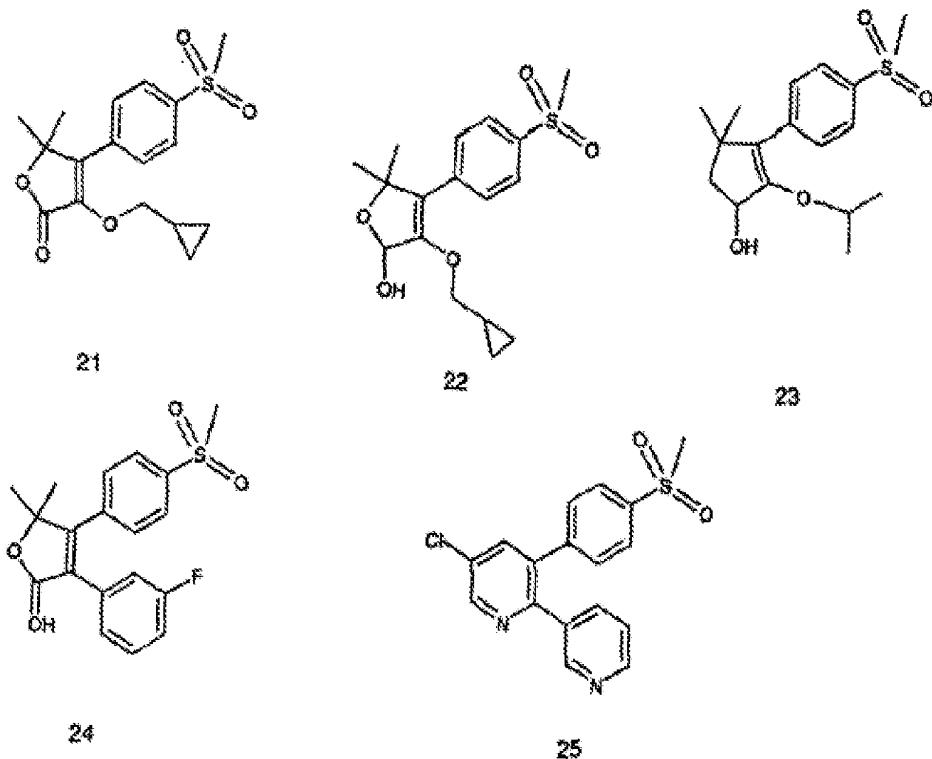
18



19



20



Alguns dos compostos acima também podem ser identificados pelos seguintes nomes químicos:

3: 3-fenil-4-(4-(metilsulfônico)fenil)-2-(SH)-furanona;

4: 3-(3,4-difluorofenil)-4-(4-(metilsulfônico)fenil)-2-(SH)-furanona;

5: 5,5-dimetil-4-(4-(metilsulfônico)fenil)-3-(3-fluorofenil)-H-furan-2-ona;

12: 5,5-dimetil-4-(4-(metilsulfônico)fenil)-3-(2-propoxi)-5H-furan-2-ona;

13: 5-cloro-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-(2-metil-5-piridinil)piridina;

14: 2-(3,5-difluorofenil)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-ciclopenten-1-ona;

15: 5(S)-5-etil-5-metil-4-(4-metilsulfonil)fenil)-3-(2-propoxi)-5H-furan-2-ona;

16: 5-etil-5-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-(3,4-difluorofenil)-5H-furan-2-ona;

17: 3-((2-tiazolil)metoxi)-4-(4-metilsulfonil)fenil)-S,S-dimetil-5H-furan-2-ona;

18: 3-propiloxi-4-(4-metilsulfonil)fenil)-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona;

19: 3-(1-ciclopropiletuxi)-5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil)fenil)-5H-furan-2-ona;

20: 2-(4-clorofenil)-3-(4-metilsulfonil)fenil)-4-oxo-2-pentenoato de sódio;

21: 3-(ciclopropilmoxi)-5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil)fenil)-5H-furan-2-ona;

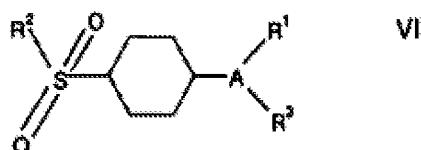
22: 3-(ciclopropilmoxi)-5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil)fenil)-2,5-di-hidrofuran-2-ol;

23: 3-isopropoxi-5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonyl)fenil)-2,5-di-hidrofuran-2-ol;

24: 5,5-dimetil-3-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-4-(4-metilsulfônico)fenil)-2,5-di-hidrofuran;

25: 5-cloro-3-(4-metilsulfônico)fenil)-2-(3-piridinil)piridina.

As publicações seguintes descrevem e/ou proporcionam métodos para o fabrico de compostos tais como os que são indicados: os compostos 12, 15, 17, 18, 19 e 21 no WO 97/14691; os compostos 22, 23 e 24 no, WO 97/16435; o composto 20 no WO 96/36623; o composto 14 na Pat. U. S. N°. 5.536.752; o composto 16 na Pat. U. S. N°. 5.474.995. Vejam-se os exemplos nesta especificação a propósito dos compostos 13 e 25. Também se incorporam neste documento por referência aqueles compostos que foram descritos no WO 96/41645 como possuindo a Fórmula estrutural VI, ilustrada adiante, bem como a definição e as definições preferidas e as espécies descritas neste documento:



Incluem-se nos compostos especialmente preferidos com a fórmula (VI):

5-(4-fluorofenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-
3-(trifluorometil)pirazole;

4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-
1-fenil-3-(trifluorometil)pirazole;

4-(5-(4-clorofenil)-3-(4-metodoxifenil)-1H-
pirazol-1-il)benzenossulfonamida;

4-(3,5-bis(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-
il)benzenossulfonamida; 4-(5-(4-clorofenil)-3-
fenil-1H-pirazol-1-il)benzenossulfonamida;

4-(3,5-bis(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-
il)benzenossulfonamida; 4-(5-(4-clorofenil)-3-
(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-
il)benzenossulfonamida;

4-(5-(4-clorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1H-
pirazol-1-il)benzenossulfonamida;

4-(5-(4-clorofenil)-3-(5-cloro-2-tienil)-1H-
pirazol-1-il)benzenossulfonamida;

4-(4-cloro-3,5-difenil-1H-pirazol-1-
il)benzenossulfonamida;

4-(5-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-1-il)benzenossulfonamida;

4-(5-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-
il)benzenossulfonamida;

4-(5-(4-fluorfenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-1-il)benzenossulfonamida;

4-(5-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-1-il)benzenossulfonamida;

4-(5-(4-clorofenil)-3-(difluorometil)-1H-
pirazol-1-il)benzenossulfonamida;

4-(5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-1-il)benzenossulfonamida;

4-(4-cloro-5-(4-cloro-hexil)-3-(trifluorome-
til)-1H-pirazol-1-il)benzenossulfonamida;

4-(3-(difluorometil)-5-(4-metilfenil)-1H-
pirazol-1-il)benzenossulfonamida;

4-(3-(difluorometil)-5-fenil-1H-pirazol-1-
il)benzenossulfonamida;

4-(3-(difluorometil)-5-(4-metoxifenil)-1H-
pirazol-1-il)benzenossulfonamida;

4-(3-ciano-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-
il)benzenossulfonamida;

4-(3-(difluorometil)-5-(3-fluoro-4-metodoxifenil)-1H-pirazol-1-il)benzenossulfonamida;

4-(5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(trifluoromethyl)-1H-pirazol-1-il)benzenossulfonamida;

4-(4-cloro-S-fenil-1H-pirol-1-il)benzenossulfonamida; 4-(5-(4-clorofenil)-3-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)benzenossulfonamida;

4-(5-(N,N-dimetilamino)fenil)-3-(trifluoromethyl)-1H-pirazol-1-il)benzenossulfonamida;

5-(4-fluorofenil)-6-(4-(metilsulfonil)fenil)-espiro[2.4]hept-5-eno;

4-(6-(4-fluorofenil)espiro[2.4]hept-5-en-5-il)benzenossulfonamida;

6-(4-fluorofenil)-7-(4-(metilsulfonil)fenil)-espiro[3.4]oct-6-eno;

5-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(4-(metilsulfonil)fenil)espiro[2.4]hept-5-eno;

4-(6-(3-cloro-4-metoxifenil)espiro[2.4]hept-5-en-5-il)benzenossulfonamida;

5-(3,5-dicloro-4-metodoxifenil)-6-(4-(metil-sulfonil)fenil)espiro[2.4]hept-5-eno;

5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-(metilsulfo-nil)fenil)espiro[2.4]hept-5-eno;

4-(6-(3,4-diclorofenil)espiro[2.4]hept-5-en-5-il)benzenossulfonamida;

2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)tiazole;

2-(2-clorofenil)-4-(4-fluorofenil)-5-(4-metil-sulfonilfenil)tiazole;

5-(4-fluorofenil)-4-(4-metilsulfonilfenil)-2-metiltiazole;

4-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-2-trifluorometiltiazole;

4-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-2-(2-tienil)tiazole;

4-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-2-benzenossulfonamida;

4-(4-fluorofenil)-S-(4-metilsulfonilfenil)-2-(1-propilamino)tiazole;

2-((3,5-diclorofenoxy)metil)-4-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)tiazole;

5-(4-fluorofenil)-4-(4-metilsulfonilfenil)-2-trifluorometiltiazole;

1-metilsulfonil-4-(1,1-dimetil-4-(4-fluorofenil)ciclopenta-2,4-dien-3-il)benzeno;

4-(4-(4-fluorofenil-1,1-dimetilciclopenta-2,4-dien-3-il)benzenossulfonamida;

5-(4-fluorofenil)-6-(4-(metilsulfonil)fenil)-espiro[2.4]hepta-4,6-dieno;

4-(6-(4-fluorofenil)espiro[2.4]hepta-4,6-dien-5-il)benzenossulfonamida;

6-(4-fluorofenil)-2-metoxi-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-piridina-3-carbonitrilo;

2-bromo-6-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-piridina-3-carbonitrilo;

6-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-piridina-3-carbonitrilo;

4-(2-(4-metilpiridin-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)benzenossulfonamida;

4-(2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)benzenossulfonamida;

4-(2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)benzenossulfonamida;

3-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)benzenossulfonamida;

2-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridina;

2-metil-4-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridina;

2-metil-6-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidole-2-il)piridina;

4-(2-(6-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)benzenossulfonamida;

2-(3,4-difluorofenil)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazole;

4-(2-(4-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidol-1-il)benzenossulfonamida;

2-(4-clorofenil)-1-(4-metilsulfonil)fenil)-4-metil-1H-imidazole;

2-(4-clorofenil)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-fenil-1H-imidazole;

2-(4-clorofenil)-4-(4-fluorofenil)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-imidazole;

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazole;

1-(4-metilsulfonil)fenil)-2-fenil-4-trifluorometil-1H-imidazole;

2-(4-metilfenil)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-trifluorometil-1H-imidazole;

4-(2-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)benzenossulfonamida;

2-(3-fluoro-5-metilfenil)-1-(4-metilsulfonil)-fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazole;

4-(2-(3-fluoro-5-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)benzenossulfonamida;

2-(3-metilfenil)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazole;

4-(2-(3-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)benzenossulfonamida;

1-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-(3-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazole;

4-(2-(3-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)benzenossulfonamida;

4-(2-fenil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)benzenossulfonamida;

4-(2-(4-metoxi-3-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)benzenossulfonamida;

1-allil-4-(4-fluorofenil)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazole;

4-(1-etil-4-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)benzenossulfonamida;

N-fenil-(4-(4-fluorofenil)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamida;

(4-(4-fluorofenil)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo;

4-(4-fluorofenil)-3-(4-metilsulfonil)fenil)-1-(2-feniletil)-1H-pirazole;

4-(4-fluorofenil)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-
1-(2-feniletil)-S-(trifluorometil)pirazole;

1-etil-4-(4-fluorofenil)-3-(4-metilsulfonil)-
fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazole;

5-(4-fluorofenil)-4-(4-metilsulfonil)fenil)-2-
(trifluorometil)-1H-imidazole;

4-(4-metilsulfonil)fenil)-5-(2-tiofenil)-2-
(trifluorometil)-1H-imidazole;

5-(4-fluorofenil)-2-metodoxi-4-(metilsulfo-
nil)fenil)-6-(trifluorometil)piridina;

2-etoxi-5-(4-fluorofenil)-4-(4-(metilsulfo-
nil)fenil)-6-(trifluorometil)piridina;

5-(4-fluorofenil)-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-
2-(2-propiniloxi)-6-(trifluorometil)piridina;

2-bromo-5-(4-fluorofenil)-4-(4-metilsulfonil)-
fenil)-6-(trifluorometil)piridina;

4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,5-difluorofe-
nil)benzenossulfonamida;

1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonil)fenil)-
benzeno;

5-difluorometil-4-(4-metilsulfônio)fenil)-3-fenilisoxazole;

4-(3-etyl-5-fenilisoxazol-4-il)benzenossulfonamida;

4-(5-difluorometil-3-fenilisoxazol-4-il)benzenossulfonamida;

4-(5-hidroximetil-3-fenilisoxazol-4-il)benzenossulfonamida;

4-(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)benzenossulfonamida;

1-(2-(4-fluorofenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfônio)benzeno;

1-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfônio)benzeno;

1-(2-(4-clorofenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfônio)benzeno;

1-(2-(2,4-diclorofenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfônio)benzeno;

1-(2-(4-trifluorometilfenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfônio)benzeno;

1-(2-(4-metiltiofenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benzeno;

1-(2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benzeno;

4-(2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-il)benzenossulfonamida;

1-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benzeno;

4-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-il)benzenossulfonamida;

4-(2-(4-fluorofenil)ciclopenten-1-il)benzenossulfonamida;

4-(2-(4-clorofenil)ciclopenten-1-il)benzenossulfonamida;

1-(2-(4-metoxifenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benzeno;

1-(2-(2,3-difluorofenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benzeno;

4-(2-(3-fluoro-4-metoxidifenil)ciclopenten-1-il)benzenossulfonamida;

1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)ciclopenten-1-il)-
4-(metilsulfonil)benzeno;

4-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)ciclopenten-1-il)-
benzenossulfonamida;

4-(2-(2-metilpiridin-5-il)ciclopenten-1-il)benzenossulfonamida;

2-(4-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonil)fe-
nil)oxazol-2-il)-2-benzil-acetato de etilo;

ácido 2-(4-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfo-
nil)fenil)oxazol-2-il)acético;

2-(terc-butil)-4-(4-fluorofenil)-5-(4-metil-
sulfonil)fenil)oxazole;

4-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-
2-feniloxazole;

4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfo-
nil)fenil)oxazole; e

4-(5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-trifluoro-
metil-4-oxazolil)benzenossulfonamida;

ou um seu sal aceitável do ponto de vista
farmacêutico.

Utilizam-se de preferência N-bisfosfonatos sob a forma de composições farmacêuticas que contêm uma quantidade activa do ponto de vista farmacêutico de um ingrediente activo, opcionalmente em conjunto com ou misturados com veículos inorgânicos ou orgânicos, sólidos ou líquidos, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, que sejam adequados para administração.

As composições farmacêuticas dos N-bisfosfonatos podem ser, por exemplo, composições para administração por via entérica, tal como as vias oral, rectal, de inalação de aerossol, ou nasal, ou composições para administração por via parentérica, tal como uma administração endovenosa ou subcutânea, ou composições para administração transdérmica (por exemplo passiva ou iontoporética).

As composições farmacêuticas de N-bisfosfonatos são preferivelmente adaptadas à administração por via oral ou parentérica (em especial endovenosa, intra-arterial ou transdérmica). Considera-se que a administração pelas vias endovenosa e oral, sobretudo e principalmente por via endovenosa, apresenta uma importância peculiar. Preferivelmente, o ingrediente activo, um N-bisfosfonato, assume uma forma parentérica, de preferência uma forma endovenosa.

O modo específico de administração e a dosagem podem ser seleccionados pelo médico assistente, levando em conta as características particulares do paciente, em

especial a idade, a massa corporal, o estilo de vida, o nível de actividade, e o estado de doença consoante seja apropriado. De preferência, no entanto, administra-se o N-bisfosfonato por via endovenosa.

A dosagem de N-bisfosfonato para utilização na invenção pode depender de diversos factores, tais como a eficácia e a duração de um ingrediente activo, do modo de administração, das espécies de animais de sangue quente a que se destina, e/ou do sexo, da idade, da massa corporal e do estado de saúde do animal de sangue quente.

O taxol é o composto éster 6,12b-bis(acetiloxi)-12-(benzoíloxi)-2 α ,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodeca-hidro-4,11-di-hidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-7,11-metano-1H-ciclodeca[3,4]benz[1,2-b]oxet-9-ilo do ácido [2aR-[2aa,4 β ,4a β ,6 β ,9a(α R*, β S*),-11a,12a,12aa,12ba]]- β -(benzoílamino)- α -hidroxibenzenopropanóico, conhecido alternativamente por Paclitaxel, que é um agente antileucémico e antitumoral, isolado pela primeira vez sob uma sua forma L a partir da casca do teixo do Pacífico, *Taxus brevifolia*, Taxaceae. Incluem-se nos derivados do taxol adequados para utilização na invenção presente, o taxotere (isto é, o composto éster 12b-(acetiloxi)-12-(benzoíloxi)-2 α ,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodeca-hidro-4,6,11-tri-hidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-7,11-metano-1H-ciclodeca[3,4]benz[1,2-b]oxet-9-ilo do ácido [2aR-[2aa,4 β ,4a β ,6 β ,9a(α R*, β S*),-11a,12a,12aa,12ba]]- β -[(1,1-dimetiletuxi)carbonil]-amino- α -hidroxibenzenopropanóico, também

conhecido em alternativa como docetaxel), taxanos, taxinas (por exemplo a taxina I, a taxina II, a taxina A ou a taxina B) ou qualquer outro derivado adequado do taxol. Pode utilizar-se o taxol e os seus derivados adequados em combinação com um bisfosfonato e com um inibidor de COX-2, na invenção presente. O taxotere é um derivado de taxol preferido para utilização na invenção presente. As composições farmacêuticas contendo taxol ou um derivado de taxol podem ser, por exemplo, composições destinadas a uma administração por via entérica, tal como a via oral, a rectal, a de inalação de aerossol ou a nasal, as composições para administração por via parentérica, tal como uma administração endovenosa ou subcutânea, ou as composições para administração transdérmica (por exemplo passiva ou iontoforética).

Os Agentes da Invenção (a. o inibidor de COX-2 e o bisfosfonato ou b. O inibidor de COX-2, o bisfosfonato e o Taxol ou um seu derivado) são utilizados de preferência sob a forma de preparações farmacêuticas que contenham a quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de cada ingrediente activo (quer em separado, quer em conjunto) opcionalmente em conjunto com ou misturado com veículos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, inorgânicos ou orgânicos, sólidos ou líquidos, que sejam adequados para a administração. Os ingredientes activos inibidor de COX-2 e bisfosfonato podem estar presentes nas mesmas composições farmacêuticas, embora estejam de preferência em composições farmacêuticas em separado. Desta forma, podem administrar-

se os ingredientes activos ao mesmo tempo (por exemplo em simultâneo) ou em alturas diferentes (por exemplo sequencialmente) e ao longo de períodos de tempo diferentes, que podem ser distintos um do outro, ou estar sobrepostos.

As composições farmacêuticas de COX-2 podem ser, por exemplo, composições para administração por via entérica, tais como as administrações por via oral, rectal, por inalação de aerossol, ou nasal, as composições para administração por via parentérica, tais como as administrações por via endovenosa ou subcutânea, ou as composições para administração por via transdérmica (por exemplo passiva ou iontoforética).

As composições farmacêuticas de COX-2 estão adaptadas a uma administração por via oral ou parentérica (em especial oral). Considera-se a administração por via endovenosa e a por via oral, e sobretudo a administração por via oral, como sendo de grande importância. Preferivelmente o ingrediente inibidor de COX-2 é preparado para administração sob uma forma oral.

O modo específico de administração, bem como a dosagem, podem ser seleccionados pelo médico assistente levando em consideração as características do paciente, em especial a sua idade, a sua massa corporal, o seu estilo de vida, o seu nível de actividade, etc.

A dosagem dos Agentes da Invenção pode depender

de diversos factores, tais como a sua eficácia e a duração da acção do ingrediente activo, do modo de administração, da espécie de animal de sangue quente, e/ou do sexo, da idade, do peso e do estado individual do animal de sangue quente.

Mais especificamente, as composições farmacêuticas contêm uma quantidade eficaz para a inibição de ciclo-oxygenase-2 do inibidor de COX-2 inibidor ou composto com a fórmula I, que seja substancialmente isento de actividade inibidora de ciclo-oxigenase-1 in e dos efeitos colaterais que se atribuem a essa actividade.

Os compostos farmacologicamente activos da invenção são úteis na manufactura de composições farmacêuticas que incluem uma quantidade eficaz desses compostos, em conjunto ou misturadas com excipientes ou com veículos adequados quer para aplicação entérica, quer parentérica. São preferidos os comprimidos e as cápsulas de gelatina que incluem o ingrediente activo em conjunto com a) diluentes, por exemplo lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina; b) lubrificantes, por exemplo sílica, talco, ácido esteárico, os seus sais de magnésio ou de cálcio e/ou polietilenoglicol; e para comprimidos também c) ligantes, por exemplo silicato de alumínio e magnésio, pasta de amido, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica e/ou polivinilpirrolidona; e se tal se pretender d) desintegrantes, por exemplo amidos, agar, ácido algínico ou o seu sal sódico, ou

misturas efervescentes; e/ou e) absorventes, corantes, sabores e edulcorantes. As composições injectáveis serão de preferência soluções ou suspensões aquosas isotónicas, e os supositórios serão de forma vantajosa preparados a partir de emulsões ou de suspensões lipídicas. As composições referidas podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tais como agentes conservantes, estabilizadores, molhantes ou emulsionantes, agentes que promovam uma dissolução, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões. Para além disto, também podem conter outras substâncias com valor terapêutico. Preparam-se as composições referidas de acordo com os métodos habituais de mistura, de granulação ou de revestimento, respectivamente, e elas contêm entre cerca de 0,1 e 75 %, preferivelmente entre cerca de 1 e 50 %, do ingrediente activo.

Os comprimidos podem ser quer revestidos com filmes, quer possuir revestimentos entéricos, de acordo com os métodos que são conhecidos na técnica.

As formulações adequadas para aplicação por via transdérmica incluem uma quantidade eficaz de um composto da invenção com um veículo. Incluem-se nos veículos que são vantajosos os solventes absorvíveis e farmacologicamente aceitáveis para assistir a passagem através da pele do hospedeiro. Por exemplo, os dispositivos transdérmicos podem assumir a forma de um penso contendo um membro de suporte, um reservatório que contenha o composto opcionalmente com veículos, e opcionalmente uma barreira con-

troladora da velocidade, para veicular o composto até à pele do hospedeiro a uma taxa controlada e previamente determinada ao longo de um período de tempo prolongado, bem como um modo de manter o dispositivo fixo sobre a pele.

Incluem-se nas formulações adequadas para a aplicação tópica, por exemplo sobre a pele e nos olhos, soluções e suspensões aquosas, ungüentos, cremes, géis ou formulações próprias para aspersão, por exemplo, para veiculação por aerossol ou outras semelhantes. Esses sistemas de veiculação tópica serão em especial adequados para aplicação dérmica, por exemplo para o tratamento de cancro da pele, por exemplo, para utilização profilática em cremes, loções para aspersão, e outras semelhantes.

A dosagem administrada de inibidor de COX-2 depende da espécie de animal de sangue quente (mamífero), da massa corporal, da idade e do estado do indivíduo, bem como da forma de administração. Uma unidade de dosagem para administração a mamífero com entre cerca de 50 e 70 kg pode conter entre cerca de 5 e 1000 mg, por exemplo entre 100-800 mg, preferivelmente 200-400 mg do ingrediente activo.

As formulações de inibidor de COX-2 em formas de unidade de dose única contêm preferivelmente entre cerca de 1 % e cerca de 90 %, e as formulações que não sejam em forma de unidade de dose única contêm preferivelmente entre cerca de 0,1 % e cerca de 20 %, do of ingrediente activo. As formas de unidade de dose única tais como as cápsulas,

os comprimidos ou as drageias contêm por exemplo entre cerca de 1 mg e cerca de 1000 mg do ingrediente activo.

As preparações farmacêuticas com inibidor de COX-2 para aplicação entérica e parentérica são, por exemplo, aquelas que se encontram em formas de unidade de dosagem, tais como drageias, comprimidos ou cápsulas, e também em ampolas. Elas são preparadas de modos que são conhecidos por si próprios, por exemplo recorrendo aos processos habituais de mistura, granulação, confecção, dissolução ou liofilização. Por exemplo, as preparações farmacêuticas para administração por via oral podem ser obtidas misturando o ingrediente activo com veículos sólidos, e quando apropriado pela granulação de uma mistura resultante, e processando a mistura ou o granulado, se tal se pretender ou for necessário após a adição de adjuvantes que sejam adequados, para se obterem núcleos de comprimidos ou de drageias.

Outras preparações adequadas para administração por via orla são cápsulas em gelatina enchidas a seco, e também cápsulas moles seladas em gelatina e um plastificante, tal como o glicerol ou o sorbitol. As cápsulas enchidas a seco podem conter o ingrediente activo sob a forma de um granulado, por exemplo misturado com cargas, tais como a lactose, com ligantes, tais como os amidos, e/ou com agentes de escorregamento, tais como o talco ou o estearato de magnésio, e, quando tal for apropriado, com estabilizadores. Nas cápsulas moles o ingrediente activo

está de preferência dissolvido ou suspenso em líquidos adequados, tais como os óleos gordos, óleo de parafina ou polietilenoglicóis líquidos, sendo também possível adicionarem-se estabilizadores.

As formulações parentéricas são em especial de fluidos injectáveis que são eficazes de diversas maneiras, tais como por administração endovenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intradérmica ou subcutânea. Esses fluidos são preferivelmente soluções ou suspensões aquosas isotónicas que se podem preparar antes da utilização, por exemplo a partir de preparações previamente liofilizadas que contenham o ingrediente activo por si só ou em conjunto com um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico. Podem esterilizar-se as preparações farmacêuticas e/ou elas podem conter determinados adjuvantes, por exemplo conservantes, estabilizadores, agentes molhantes e/ou emulsionantes, solubilizadores, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões.

As formulações adequadas para administração transdérmica incluem uma quantidade eficaz do ingrediente activo, com um veículo. Incluem-se nos veículos vantajosos os solventes absorvíveis farmacologicamente aceitáveis para assistir à passagem através da pele do hospedeiro. De uma forma característica, os dispositivos de administração transdérmica assumem a forma de um penso que inclui um membro de suporte, um reservatório que contém o composto, opcionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira que

controla a taxa de libertação do ingrediente activo para a pele do hospedeiro a uma valor controlado e previamente determinado, ao longo de um período de tempo prolongado, e um meio de fixar o dispositivo à pele.

Pretende-se que os exemplos seguintes sirvam para ilustrar a invenção e não sejam interpretados como constituindo quaisquer limitações dela.

EXEMPLOS

A. Exemplos de Formulação

Exemplo 1

Composição de comprimidos granulada em húmido

Quantidade por comprimido	Ingrediente
25 mg	Inibidor de COX-2
79,7 mg	Celulose microcristalina
79,7 mg	Mono-hidrato de lactose
6 mg	Hidroxipropilcelulose
8 mg	Croscarmelose sódica
0,6 mg	Óxido de ferro
1 mg	Estearato de magnésio

Podem acomodar-se em comprimidos doses mais fortes, de entre 5 e 125 mg, variando a massa total por comprimido, e as razões entre os três primeiros ingre-

dientes. Em geral é preferível manter-se uma razão de 1:1 entre a celulose microcristalina e o mono-hidrato de lactose.

Exemplo 2

Composição de comprimidos granulada em húmido

Quantidade por comprimido	Ingrediente
12,5 mg	Inibidor de COX-2
86 mg	Celulose microcristalina
86 mg	Mono-hidrato de lactose
6 mg	Hidroxipropilcelulose
8 mg	Croscarmelose sódica
0,6 mg	Óxido de ferro
1 mg	Estearato de magnésio

Exemplo 3

Composição de comprimidos granulada em húmido

Quantidade por comprimido	Ingrediente
10 mg	Inibidor de COX-2
87,2 mg	Celulose microcristalina
87,2 mg	Mono-hidrato de lactose
6 mg	Hidroxipropilcelulose
8 mg	Croscarmelose sódica
0,6 mg	Óxido de ferro
1 mg	Estearato de magnésio

Exemplo 4

Composição de comprimidos granulada em húmido

Quantidade por comprimido	Ingrediente
5 mg	Inibidor de COX-2
89,7 mg	Celulose microcristalina
89,7 mg	Mono-hidrato de lactose
6 mg	Hidroxipropilcelulose
8 mg	Croscarmelose sódica
0,6 mg	Óxido de ferro
1 mg	Estearato de magnésio

Exemplo 5

Composição de comprimidos obtidos por compressão directa

Quantidade por comprimido	Ingrediente
25 mg	Inibidor de COX-2
106,9 mg	Celulose microcristalina
106,9 mg	Lactose anidra
7,5 mg	Croscarmelose sódica
3,7 mg	Estearato de magnésio

Podem acomodar-se em comprimidos doses mais fortes, de entre 5 e 125 mg, variando a massa total por comprimido, e as razões entre os três primeiros ingre-

dientes. Em geral é preferível manter-se uma razão de 1:1 entre a celulose microcristalina e o mono-hidrato de lactose.

Exemplo 6

Composição de comprimidos obtidos por compressão directa

<u>Quantidade por comprimido</u>	<u>Ingrediente</u>
12,5 mg	Inibidor de COX-2
113,2 mg	Celulose microcristalina
113,2 mg	Lactose anidra
7,5 mg	Croscarmelose sódica
3,7 mg	Estearato de magnésio

Exemplo 7

Composição de comprimidos obtidos por compressão directa

<u>Quantidade por comprimido</u>	<u>Ingrediente</u>
10 mg	Inibidor de COX-2
42,5 mg	Celulose microcristalina
42,5 mg	Lactose anidra
4 mg	Croscarmelose sódica
1 mg	Estearato de magnésio

Exemplo 8

Composição de comprimidos obtidos por compressão directa

Quantidade por comprimido	Ingrediente
5 mg	Inibidor de COX-2
45 mg	Celulose microcristalina
45 mg	Lactose anidra
4 mg	Croscarmelose sódica
1 mg	Estearato de magnésio

Exemplo 9

Composição de cápsulas em gelatina dura

Quantidade por cápsula	Ingrediente
25 mg	Inibidor de COX-2
37 mg	Celulose microcristalina
37 mg	Lactose anidra
1 mg	Estearato de magnésio
1 cápsula	Cápsula de gelatina dura

Exemplo 10

Solução para administração por via oral

Quantidade por 5 mL	Ingrediente
50 mg	Inibidor de COX-2
q. b. p. 5 mL de	Óxido de polietileno 400

Exemplo 11

Suspensão para administração por via oral

Quantidade por dose de 5 mL	Ingrediente
101 mg	Inibidor de COX-2
150 mg	Polivinilpirrolidona

Suspensão para administração por via oral

Quantidade por dose de 5 mL	Ingrediente
2,5 mg	Monolaurato de polioxietilenosorbitano
10 mg	Ácido Benzóico
q. b. p. 5 mL de	solução de sorbitol a 70 %

Podem acomodar-se doses mais fortes de suspensões com entre 1 e 50 mg em 5 mL variando a razão entre os dois primeiros ingredientes.

Exemplo 12

Infusão endovenosa

Quantidade por dose de 200 mL	Ingrediente
1 mg	Inibidor de COX-2
0,2 mg	Óxido de polietileno 400
1,8 mg	Cloreto de sódio
q. b. p, 200 mL	Água purificada

Exemplo 13

Preparam-se tal como se ilustra adiante comprimidos contendo respectivamente 25,0, 50,0 e 100,0 mg de um Taxol, e 25 mg de um inibidor de COX-2, tal como se ilustra adiante:

Tabela para as doses contendo entre 25 e 200 mg de Taxol e 25 mg de um inibidor de COX-2

	<u>Quantidade em mg</u>		
Taxol	25,0	80,0	200,0
Inibidor de COX-2	25,0	25,0	25,0
Celulose microcristalina	37,25	100,0	175,0
Amido de milho alimentar modificado	37,25	4,25	8,5
Estearato de magnésio	0,50	0,75	1,5

Misturam-se ambos os compostos activos, a celulose, e uma parte do amido de milho e granula-se para se obter uma pasta com 10 % de amido de milho. Peneira-se o granulado obtido, depois seca-se e mistura-se com o resto do amido de milho e com o estearato de magnésio. Comprime-se então o granulado que desta forma se obteve em comprimidos contendo respectivamente 25,0, 50,0, e 100,0 mg de Taxol por comprimido, e 25 mg de inibidor de COX-2 por comprimido.

Exemplo 14:

Tabela 1

Ingrediente	Quantidade para um fabrico de comprimidos de 200 mg (kg)
Núcleo	
Granulação	
Substância fármaco ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético	50**
Celulose microcristalina, NF (PH 101)	12,85
Mono-hidrato de lactose, NF	11,65
Croscarmelose sódica, NF	1
Povidona, USP	4
Dióxido de titânio, USP	2
Água, purificada***, USP	20,375
Fase Extra-granular	
Celulose microcristalina, NF	13
Croscarmelose sódica, NF	3
Dióxido de titânio, USP	2
Estearato de magnésio, NF	0,5
Revestimento	
Opadry branco	2,801****
Opadry amarelo	2,0****
Opadry encarnado	0,4****
Opadry negro	0,0504****
Água, purificada***, USP	29,758****
** O peso da substância fármaco é tomado com referência à substância seca (100 por cento com base no valor determinado (factorização). A diferença em peso é ajustada pela quantidade de celulose microcristalina que se adiciona.	
*** Removida durante o processamento.	
**** Inclui um excesso de 50 % para perdas durante o processo de revestimento.	

A Tabela 1, acima, descreve a fórmula para um fabrico de aproximadamente 250.000 comprimidos revestidos para libertação imediata de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)-fenilacético. Para se fabricarem os comprimidos, dispersa-se o dióxido de titânio em água, seguindo-se a adição de povidona e mistura durante 20 minutos para se fabricar uma suspensão de dióxido de titânio e povidona. A substância farmacológica, a lactose, a celulose microcristalina e a croscarmelose são misturadas num aparelho de mistura de tensão de corte elevada (por exemplo, um Collette Gral) durante 5 minutos para se formar uma mistura de fármaco. Granula-se a mistura de fármaco no misturador de alta tensão de corte com a suspensão de povidona e dióxido de titânio. Bombeia-se a suspensão a um caudal de 3 kg/minuto para dentro da mistura de fármaco. Mistura-se a mistura resultante durante mais 90 segundos, depois de se ter completado a adição da suspensão. Seca-se o granulado em húmido, num secador de leito fluidizado, utilizando uma temperatura de entrada de ar de 50°C. O valor residual em água que se pretende é de 3,5 % (com uma gama permissível de 2,5-4,5 %). A granulação em húmido é passada através de um peneiro utilizando um moinho (oscilador) e um peneiro de 30 mesh. Os passos anteriores são repetidos para se fabricar uma segunda granulação.

Peneira-se o dióxido de titânio da fase extra-granular através de um peneiro manual de 60 mesh. Misturam-se os granulados húmidos com a celulose microcristalina, a croscarmelose sódica e o dióxido de titânio da fase extra-granular num misturador com tambor em V durante 300 revoluções para se formar a penúltima mistura. Peneira-se estearato de magnésio através de um peneiro manual de 60 mesh e mistura-se com a penúltima mistura num misturador com tambor em V durante 50 revoluções, para se formar uma mistura para compressão a comprimidos. Comprime-se esta mistura a comprimidos utilizando uma prensa para comprimidos e punções ovais.

Misturam-se os pós de revestimento (Opadry) com a água purificada para se obter uma suspensão a 15 %, em peso, destinada ao revestimento. Revestem-se os comprimidos com um filme utilizando a suspensão para revestimento num tanque de revestimento, com entrada de ar a uma temperatura de entre 60°C e 75°C.

Na Tabela 2 listam-se as componentes de um comprimido de 200 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, revestido com um filme.

Tabela 2

Ingrediente	Quantidade	Função
	teórica [mg]	
Núcleo		
substância farmacológica ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético	200	Substância activa
Celulose microcristalina (PH 101)	51,4	Carga
Lactose	46,6	Carga
Povidona	16	Aglomerante
Dióxido de titânio	8	Cor
Croscarmelose sódica	4	Desintegrante
Água, purificada *	Q. B.	Líquido de granulação
Fase extra-granular		
Celulose microcristalina (PH 102)	52	Carga
Croscarmelose sódica	12	Desintegrante
Dióxido de titânio	8	Cor
Estearato de magnésio	2	Lubrificante
Peso do núcleo		400
Revestimento		
Opadry branco (00F18296)	7,4676	Cor
Opadry amarelo (00F12951)	5,3312	Cor
Revestimento		
Opadry encarnado (00F15613)	1,0668	Cor
Opadry negro (00F17713)	0,1344	Cor
Água, purificada *	Q. B.	Solvente de revestimento
Peso total		414
* Removida durante o processamento		

Para além disto, as formulações de comprimidos podem conter álcool 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)-benzílico e/ou ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)-benzóico, em quantidades de entre cerca de 0,01 e 2 %, em peso, mais especificamente entre cerca de 0,1 e 1.

Exemplo 15

Cápsulas contendo peletes de ingrediente activo revestidos, por exemplo de penta-hidrato de pamidronato de sódio, a título de ingrediente activo.

Pelete do núcleo:

ingrediente activo (moído)	197,3 mg
Celulose microcristalina	<u>52,7 mg</u>
(Avicel® PH 105)	250,0 mg

+ Revestimento interior:

Celulose HP-M 603	10,0 mg
Polietilenoglicol	2,0 mg
Talco	<u>8,0 mg</u>
	270,0 mg

+ Revestimento exterior resistente ao suco gástrico

Eudragit® L 30 D (sólido)	90,0 mg
Citrato de trietilo	21,0 mg
Antiespuma® AF	2,0 mg
Água	
Talco	<u>7,0 mg</u>
	390,0 mg

Humedece-se com água uma mistura de pamidronato dissódico com Avicel® PH105 e amassa-se, extrude-se e enforma-se em esferas. Revestem-se então os peletes depois

de secos, sucessivamente, em leito fluidizado, com um revestimento interior, constituído por celulose HP-M 603, polietilenoglicol (PEG) 8000 e talco, e com um revestimento resistente ao suco gástrico, constituído por Eudragit® L 30 D, citrato de trietilo e um antiespuma (Antifoam® AF). Pulverizam-se os peletes revestidos com talco e colocam-se como enchimento em cápsulas (cápsulas de tamanho 0) utilizando para essa finalidade uma máquina comercial de encher cápsulas, por exemplo Höflinger e Karg.

Exemplo 16:

Sistema adesivo monólito transdérmico, contendo a título de ingrediente activo, por exemplo, ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)-etaneo-1,1-difosfónico:

Composição:

poli-isobutileno (PIB) 300 (Oppanol B1, BASF)	5,0 g
PIB 35000 (Oppanol B10, BASF)	3,0 g
PIB 1200000 (Oppanol B100, BASF)	9,0 g
resina de hidrocarbonetos hidrogenada (Escorez 3520, Exon)	43,0 g
1-dodecilazaciclo-heptan-2-ona (Azone, Nelson Res., Irvine/CA)	20,0 g
ingrediente activo	<u>20,0 g</u>
	100,0 g

Preparação:

Dissolve-se o conjunto das componentes acima em 150 g de uma fracção de petróleo especial com um ponto de ebullição de 100-125, rolando-as num leito de rolamentos esféricos. Aplica-se a solução sobre um filme de poliéster (Hostaphan, Kalle) por intermédio de um dispositivo de espalhamento que utiliza uma lámina de espalhamento de 300 mm, obtendo-se um revestimento com cerca de 75 g/m². Depois de se secar (15 minutos a 60°C), aplica-se-lhe um filme de poliéster tratado com silicone (com uma espessura de 75 mm, Laufenberg), que constitui um filme de protecção, descartável. Cortam-se os sistemas acabados com punções com a forma pretendida, e dimensões de entre 5 e 30 cm² utilizando uma ferramenta de corte. Selam-se individualmente os sistemas completos, em saquetas de papel revestido a folha de alumínio.

Exemplo 17:

Frasco contendo 1,0 mg de ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico seco liofilizado (mistura dos seus sais sódicos). Depois de diluir com 1 mL de água, obtém-se uma solução (com uma concentração de 1 mg/mL) para infusão endovenosa.

Composição:

ingrediente activo	1,0 mg
manitol	46,0 mg
Citrato tri-sódico•2H ₂ O (ca.)	3,0 mg
água	1 mL
água para injecção	1 mL

Titula-se o ingrediente activo em 1 mL de água, com citrato tri-sódico•2H₂O até pH 6,0. Em seguida adiciona-se o manitol, liofiliza-se a solução, e coloca-se o liofilizado dentro de um frasco.

Exemplo 18:

Ampola contendo ingrediente activo, por exemplo penta-hidrato de pamidronato dissódico, dissolvido em água. A solução (com uma concentração de 3 mg/mL) destina-se a infusão endovenosa, após diluição.

Composição:

ingrediente activo (\approx 5,0 mg de ingrediente activo anidro)	19,73 mg
manitol	250 mg
água para injecção	5 mL

Exemplo 19: (Referência)

Inibição do crescimento de linhas de células de cancro da mama em humanos, com a combinação de ácido zoledrónico com um inibidor de COX-2.

Objectivo:

A ciclo-oxigenase (COX) é uma sintase de prostaglandina H que é o principal enzima de mediação da formação de prostanóides (uma designação colectiva para as prostaciclinas, as prostaglandinas e os tromboxanos). A COX-2 está regulada em alta numa elevada percentagem dos cancros humanos habituais e encontra-se associada ao comportamento invasivo e metastásico dos tumores. Os inibidores de COX-2 suprimem o crescimento do cancro do cólon *in vitro* pela indução de apoptose. O ácido zoledrónico, um bisfosfonato da nova geração utilizado no tratamento de doenças dos ossos induzidas por cancro da mama, diminui significativamente o número de células e induza a apoptose nas células do cancro da mama. O objectivo deste estudo foi avaliar o efeito de se combinar um inibidor de COX-2 com o ácido zoledrónico, sobre o crescimento das células do cancro da mama.

Métodos: Testou-se o efeito de se combinar o inibidor de COX-2 (SC 236) com o ácido zoledrónico, em comparação com o de qualquer um destes agentes por si só, no crescimento de uma linha de células HER-2/neu

transflectada com células de cancro da mama de humanos (MCF/18) e numa linha transflectada com o vector de controlo (MCF/neo). Determinou-se o número de células após três dias de incubação, utilizando o teste de marcação com o corante de tetrazólio, MTT.

Resultados: Por tratamento da linha de células MCF/18 transflectada com HER-2/neu e da linha de células de controlo MCF/neo com o inibidor de COX-2 SC236 (1 a 10 μ M) observou-se uma inibição do crescimento dependente da dose. Por tratamento com ácido zoledrónico (1 a 10 μ M) também se observou uma inibição do crescimento dependente da dose. As células MCF/18 sobre-expressando HER-2/neu, no entanto, eram menos sensíveis ao ácido zoledrónico (inibição de entre 9 % e 53 %), do que as células MCF/neo (inibição de entre 18 % e 67 %). A combinação de ácido zoledrónico (5 μ M) com SC236 (5 μ M) aparentava ter um efeito inibidor incrementado (inferior ao aditivo) sobre as células MCF/neo, e um efeito aditivo sobre as células MCF/18.

Conclusão: O tratamento com o inibidor de COX-2 SC236 ou com o ácido zoledrónico, por si sós, permitiu observar efeitos de inibição do crescimento dependentes da dose, tanto em linhas de células de cancro da mama humano MCF/18 com HER-2/neu como numa linha de células transfec-tada com o vector de controlo (MCF/neo). A linha MCF/18 era, no entanto, menos sensível ao ácido zoledrónico. A combinação de ácido zoledrónico com o inibidor de COX-2 SC236 permitiu verificar-se um efeito inibidor incrementado

sobre a linha de células de cancro da mama de controlo MCF/neo, e um efeito aditivo sobre a linha de células MCF/18 transfetada com HER-2/neu, em relação aos efeitos de qualquer dos agentes por si só..

Exemplo 20: Inibição do Crescimento de uma Linha de Células de Cancro da Mama Humano com a Combinação de um Inibidor de COX-2, Ácido Zoledrónico e Docetaxel

O docetaxel é um agente antineoplásico que pertence à família do taxano. O docetaxel induz as fosforilação de bcl-2 e a sua apoptose subsequente e é eficaz o tratamento de pacientes com cancro da mama. O objectivo deste estudo foi o de avaliar o efeito de se combinar um inibidor de COX-2 com ácido zoledrónico e/ou com taxotere, sobre o crescimento das células do cancro da mama.

Métodos: Determinou-se o efeito de se combinar um inibidor de COX-2 (SC236) com ácido zoledrónico e/ou com taxotere, sobre o crescimento de uma linha de células do cancro da mama (MCF/18) transfetadas com HER-2/neu e sobre o de uma linha de células transfetadas com o vector de controlo (MCF/neo). Determinou-se o número de células após três dias de incubação, utilizando o teste de marcação com o corante de tetrazólio, MTT.

Resultados: Por tratamento da linha de células MCF/18 transfetada com HER-2/neu e da linha MCF/neo transfetada com controlo, com cada um dos agentes obteve-

se uma inibição do crescimento dependente da dose. As células MCF/18 transfectadas com HER-2/neu, no entanto, eram menos sensíveis ao ácido zoledrónico do que as células de controlo MCF/neo, obtendo-se respectivamente inibições de 9 % a 53 %, e de 18 % a 67 %. Por tratamento com uma combinação de SC236 (5 μ M) e taxotere (2 μ M) verificou-se um aumento da inibição nas linhas MCF/18 e MCF/neo. Por tratamento com uma combinação de ácido zoledrónico (5 μ M) e taxotere (2 μ M), também se verificou um aumento da inibição do crescimento em ambas as linhas. A combinação de SC236 (5 μ M) com ácido zoledrónico (5 μ M) possuía um efeito inibidor maior sobre as células MCF/neo, e apenas um efeito aditivo sobre as células MCF/18. A combinação tripla, dos três agentes provocou um pequeno aumento da inibição do crescimento, em relação à evidenciada com qualquer das combinações de dois deles.

Conclusão: Todas as combinações possíveis de um inibidor de COX-2, de ácido zoledrónico e/ou de um taxotere, dois a dois, evidenciaram uma maior inibição do crescimento quando comparadas com qualquer um dos agentes por si só, no que toca a linhas células de cancro da mama MCF/18 transfectadas com HER-2/neu, e às transfectadas apenas com o vector de controlo MCF/neo. A combinação do ácido zoledrónico com o inibidor de COX-2 SC236 era aditiva para a linha de células transfectada com HER-2/neu. A combinação de todos os três agentes deu como resultado um pequeno aumento da inibição do crescimento, para além

daquele que tinha sido observado com qualquer uma das combinações de quaisquer dois daqueles agentes.

Exemplo 21: Inibição do Crescimento de uma Linha de Células de Cancro da Próstata com a Combinação de um Inibidor de COX-2 e Ácido Zoledrónico

Objectivo: O objectivo deste estudo foi o de avaliar o efeito de se combinar um inibidor de COX-2 com o ácido zoledrónico, sobre o crescimento das células do cancro da próstata.

Métodos: Comparou-se o efeito de se combinar o inibidor de COX-2 (SC236) com o ácido zoledrónico, com o de qualquer um destes agentes por si só, sobre o crescimento de uma linha de células DU-145 do carcinoma da próstata de humanos. Determinou-se o número de células após um tratamento de 3 dias, usando o teste de marcação com o corante de tetrazólio, MTT.

Resultados: Por tratamento com o inibidor de COX-2 SC236 (1-25 μ M) resultou uma inibição do crescimento proporcional à dose (0-77 %). Por tratamento com o ácido zoledrónico (1-10 μ M) também se obteve uma inibição do crescimento proporcional à dose (8-70 %). A combinação de ácido zoledrónico 8 μ M (23 % de inibição) com SC236 5 μ m (40 % de inibição) resultou num efeito inibidor aditivo (60 % de inibição) sobre a linha de células DU-145 da próstata.

Conclusão: O bisfosfonato, ácido zoledrónico, e o inibidor de COX-2, SC236, apresentaram ambos efeitos inibidores do crescimento dependentes da dose, quando utilizados por si sós. O tratamento da linha de células de carcinoma da próstata em humanos, DU-145, com a combinação destes dois agentes, resultou num efeito inibidor aditivo, em comparação com os efeitos observados para qualquer um dos agentes por si só.

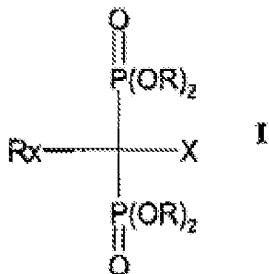
Lisboa, 26 de Março de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição farmacêutica para o tratamento de cancro da próstata, de mieloma múltiplo (MM), de hipertensão induzida por tumores (TIH), de metástases ósseas (BM) associadas ao cancro da mama, ao cancro do pulmão, ao cancro do cólon ou ao cancro da próstata que inclua em combinação um bisfosfonato, um inibidor de COX-2 e um taxol ou um seu derivado.

2. Uma composição de acordo com a reivindicação 1, em que o bisfosfonato seja um N-bisfosfonato.

3. Uma composição de acordo com a reivindicação 1 ou com a 2, em que o bisfosfonato seja um composto com a fórmula I



em que

X seja hidrogénio, hidroxilo, amino, alcanoílo, ou um grupo amino substituído com alquilo C₁-C₄, ou com alcanoílo;

R seja hidrogénio ou um alquilo C₁-C₄ e

Rx seja uma cadeia lateral que contenha um grupo amino opcionalmente substituído, ou um heterociclo contendo azoto (incluindo heterociclos azotados que sejam aromáticos),

ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico ou qualquer hidrato destes compostos.

4. Uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, na qual o bisfosfonato seja o ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico (ácido zoledrónico) ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

5. Uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, na qual o inibidor de COX-2 seja seleccionado de entre os elementos do conjunto constituído por rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, ou um inibidor de COX-2 que seja um derivado de um ácido 5-alquil-2-arylaminofenilacético COX-2, ou um sal aceitável do ponto de vista farmacêutico de qualquer um destes, ou um qualquer hidrato destes compostos.

6. Uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, na qual o taxol ou um seu derivado seja o taxol, o paclitaxel, o taxotere, o doce-taxel, um taxano, uma taxina ou qualquer outro derivado de taxol adequado.

7. Utilização de um bisfosfonato para a preparação de um medicamento para o tratamento de um cancro da próstata, de mieloma múltiplo (MM), de hipertensão induzida por tumores (TIH), de metástases ósseas (BM) associadas ao cancro da mama, ao cancro do pulmão, ao cancro do cólon ou ao cancro da próstata.

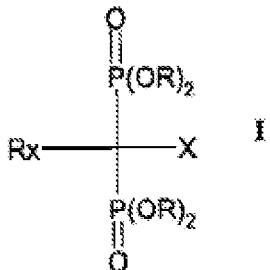
8. A utilização de um inibidor de COX-2 para a preparação de um medicamento para utilização em combinação com um bisfosfonato e um taxol, para o tratamento de um cancro da próstata, de mieloma múltiplo (MM), de hipertensão induzida por tumores (TIH), de metástases ósseas (BM) associadas ao cancro da mama, ao cancro do pulmão, ao cancro do cólon ou ao cancro da próstata.

9. A utilização de um taxol para a preparação de um medicamento para utilização em combinação com um bisfosfonato e com um inibidor de COX-2 para o tratamento de um cancro da próstata, de mieloma múltiplo (MM), de hipertensão induzida por tumores (TIH), de metástases ósseas (BM) associadas ao cancro da mama, ao cancro do pulmão, ao cancro do cólon ou ao cancro da próstata.

10. A utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9, em que o bisfosfonato seja um N-bisfosfonato.

11. A utilização de acordo com qualquer uma das

reivindicações 7 a 10, em que o bisfosfonato seja um composto com a fórmula I



em que

X seja hidrogénio, hidroxilo, amino, alcanoílo, ou um grupo amino substituído com alquilo C₁-C₄, ou com alcanoílo;

R seja hidrogénio ou um alquilo C₁-C₄ e

Rx seja uma cadeia lateral que contenha um grupo amino opcionalmente substituído, ou um heterociclo contendo azoto (incluindo heterociclos azotados que sejam aromáticos),

ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico ou qualquer hidrato destes compostos.

12. A utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 11, na qual o bisfosfonato seja o ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico (ácido zoledrónico) ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

13. A utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 12, na qual o inibidor de COX-2 seja seleccionado de entre os elementos do conjunto constituído por rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, ou um inibidor de COX-2 que seja um derivado de um ácido 5-alquil-2-arylaminofenilacético COX-2, ou um sal aceitável do ponto de vista farmacêutico de qualquer um destes, ou um qualquer hidrato destes compostos.

14. A utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 13, na qual o taxol ou um seu derivado seja o taxol, o paclitaxel, o taxotere, o docetaxel, um taxano, uma taxina ou qualquer outro derivado de taxol adequado.

Lisboa, 26 de Março de 2008

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 9838730 A
- FR 78844
- EP 513760 A
- US 3963432 A
- US 4639338 A
- US 4711880 A
- US 4939139 A
- US 4777163 A
- US 4687767 A
- US 5474995 A
- US 5344591 A
- US 5380738 A
- US 5393790 A
- US 5409944 A
- US 5434178 A
- US 5436265 A
- US 5466823 A
- US 5510368 A
- US 5538752 A
- US 5550142 A
- US 5552422 A
- US 5604253 A
- US 5604260 A
- US 5639760 A
- WO 9413635 A
- WO 9415932 A
- WO 9420498 A
- WO 9426731 A
- WO 9427960 A
- WO 9503501 A
- WO 9515316 A
- WO 9603367 A
- WO 9603368 A
- WO 9605840 A
- WO 9621667 A
- WO 9631509 A
- WO 9636623 A
- WO 9714691 A
- WO 9718435 A
- WO 9841645 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- FLEISCH H. Bisphosphonates clinical. Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patient. 1997, 89-163
- SENARATNE et al. Br. J. Cancer, 2000, vol. 82, 1459-1468
- LEE et al. Cancer Res., 2001, vol. 61, 2692-2698
- SHIPMAN et al. Br. J. Cancer, 1997, vol. 76, 665-672
- Synergistic Effects of New Chemopreventive Agents and Conventional Cytotoxic Agents against Human Lung Cancer Cell Lines. Cancer Research, 15 December 1999, vol. 59, 6178-6184
- S P JAGDEV ; R E COLEMAN ; C M SHIPMAN ; A ROSTAMI-H ; P I CROUCHER. British Journal of Cancer, 2001, vol. 84, 1126-1134
- BRIDEAU. Inflamm. Res., 1996, vol. 45, 68-74