

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 301 710**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/335 (2006.01)**A61K 31/337** (2006.01)**A61K 31/365** (2006.01)**A61K 31/415** (2006.01)**A61K 31/42** (2006.01)**A61K 31/635** (2006.01)**A61K 31/66** (2006.01)**A61K 45/06** (2006.01)**A61P 29/00** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02801899 .2**(86) Fecha de presentación : **18.10.2002**(87) Número de publicación de la solicitud: **1443942**(87) Fecha de publicación de la solicitud: **11.08.2004**

(54) Título: **Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de malignidades que comprenden en combinación un bisfosfonato, un inhibidor de COX-2 y un taxol.**

(30) Prioridad: **19.10.2001 US 345921 P**

(73) Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH
The Penn State Research Foundation

(45) Fecha de publicación de la mención BOP: **01.07.2008**

(72) Inventor/es: **Green, Jonathan;**
Lipton, Allan y
Witters, Lois, Mary

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **01.07.2008**

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de malignidades que comprende en combinación un bisfosfonato, un inhibidor de COX-2 y un taxol.

5 Esta invención se refiere a bisfosfonatos, en particular a nuevos usos farmacéuticos de dichos bisfosfonatos y de composiciones que contienen los mismos.

10 Los bisfosfonatos se utilizan de forma amplia para inhibir la actividad de los osteoplastos en una variedad de enfermedades tanto benignas como malignas, que implican una resorción ósea excesiva o inadecuada. Estos análogos de pirosfosfatos no solo reducen la aparición de eventos relacionados con el esqueleto, sino que también aportan a los pacientes un beneficio clínico y una mejora en su supervivencia. Los bisfosfonatos son capaces de impedir la resorción ósea *in vivo*; la eficacia terapéutica de los bisfosfonatos ha quedado demostrada en el tratamiento de osteoporosis, osteopenia, enfermedad ósea de Paget, hipercalcemia inducida por tumores (TIH) y, más recientemente, 15 metástasis ósea (BM) y mieloma múltiple (MM) (para mayor detalle véase Fleisch H 1997 Bisphosphonates clinical. In Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patient. Eds: The Parthenon Publishing Group, New York/London pp 68-163). Los mecanismos por los cuales los bisfosfonatos inhiben la resorción ósea no se entienden todavía de forma clara y varían al parecer de acuerdo con los bisfosfonatos estudiados. Se ha demostrado que los bisfosfonatos se unen fuertemente a los cristales de hidroxiapatita del hueso, para reducir la erosión y resorción óseas, 20 para disminuir los niveles de hidroxipolina o fosfatasa alcalina en la sangre y, además, para inhibir la formación, el reclutamiento, la activación y la actividad de los osteoplastos.

25 Estudios recientes han demostrado también que algunos bisfosfonatos pueden tener un efecto directo sobre células tumorales. De este modo, por ejemplo, se ha comprobado que concentraciones relativamente altas de bisfosfonatos, incluyendo zoledronato, inducen la apoptosis de carcinoma de mama y próstata y de células de 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)).

30 La WO00 38730A describe métodos para tratar o prevenir trastornos neoplásicos en un mamífero utilizando una combinación de un inhibidor de ciclooxygenasa-2 y de un agente antineoplástico.

35 En Synergistic Effects of New Chemopreventive Agents and Conventional Cytotoxic Agents against Human Lung Cancer Cell Lines, Cancer Research 59, 6178-6184, 15 diciembre 1999, se describe que estudios de combinación demostraron interacciones sinérgicas para sulfuro de sulindac, exisulind y NDGA con paclitaxel, cisplatin y ácido 13-cis-retinoico, independientemente del fenotipo de resistencia a fármacos. A elevadas concentraciones, la combinación de ácido 13-cis-retinoico y de cada uno de los otros cinco fármacos dio lugar a un fuerte efecto sinérgico. Estos estudios aportaron una exposición razonada en estudios de quimioprevisión (exisulind ± ácido retinoico ± NDGA), y terapéuticos (exisulind ± paclitaxel ± cisplatin) en pacientes en riesgo de, o con, cáncer de pulmón.

40 El bisfosfonato, ácido zoledrónico, induce la apoptosis de células de cáncer de mama: evidencia de sinergia con paclitaxel. En S P Jagdev, R E Coleman, C M Shipman, A Rostami-H and P I Croucher, British Journal of Cancer (2001) 84, 1126-1134 se describe que, además de inhibir la resorción ósea, el ácido zoledrónico tiene una actividad anti-tumoral directa *in vitro* sobre células de cáncer de mama.

45 Se ha comprobado ahora que si se utilizan ciertos tipos de bisfosfonatos en combinación con ciertos tipos de inhibidores de ciclooxygenasa-2 (COX-2) para el tratamiento *in vitro* de células cancerígenas, se consigue una inhibición mejorada y, en ciertos casos sinérgica, del crecimiento de células en comparación con el uso de cualquiera del bisfosfonato o inhibidor de COX-2 por sí solos.

50 En consecuencia, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer de próstata, mieloma múltiple (MM), hipertensión inducida por tumores (TIH), metástasis ósea (BM) asociada con cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon o cáncer de próstata, que comprende, en combinación, un bisfosfonato, un inhibidor de COX-2 y un taxol o derivado del mismo.

55 Además, la invención proporciona el uso de un bisfosfonato en la preparación de un medicamento para utilizarse en combinación con un inhibidor de COX-2 y un taxol para el tratamiento de cáncer de próstata, mieloma múltiple (MM), hipertensión inducida por tumores (TIH), metástasis ósea (BM) asociada con cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon o cáncer de próstata.

60 Por otro lado, la invención proporciona el uso de un inhibidor de COX-2 en la preparación de un medicamento para utilizarse en combinación con un bisfosfonato y un taxol en el tratamiento de cáncer de próstata, mieloma múltiple (MM), hipertensión inducida por tumores (TIH), metástasis ósea (BM) asociada con cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon o cáncer de próstata.

65 Además, la invención proporciona el uso de un taxol en la preparación de un medicamento para utilizarse en combinación con un bisfosfonato y un inhibidor de COX-2 para el tratamiento de cáncer de próstata, mieloma múltiple (MM), hipertensión inducida por tumores (TIH), metástasis ósea (BM) asociada con cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon o cáncer de próstata.

ES 2 301 710 T3

En la presente invención, el término “tratamiento” incluye el tratamiento tanto profiláctico como preventivo, así como el tratamiento curativo o modificador de la enfermedad, incluyendo el tratamiento de pacientes en riesgo de contraer la enfermedad o de los que se sospecha que han contraído la enfermedad, así como pacientes enfermos.

5 La invención es aplicable en general al tratamiento de enfermedades malignas para las cuales está indicado el tratamiento con bisfosfonatos. De este modo, normalmente la enfermedad es una enfermedad maligna que está asociada con el desarrollo de metástasis ósea o resorción ósea excesiva. Ejemplos de dichas enfermedades incluyen cánceres, tales como cánceres de mama y próstata, mieloma múltiple (MM), hipertensión inducida por tumores (TIH) y enfermedades y estados similares. En particular, la invención es aplicable al tratamiento de metástasis ósea (BM) asociada 10 con cánceres tales como cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon o cáncer de próstata.

Las composiciones, usos y métodos de la presente invención representan una mejora con respecto a la terapia existente de enfermedades malignas en donde se utilizan bisfosfonatos para prevenir o inhibir el desarrollo de metástasis ósea o de una resorción ósea excesiva, y en donde (como se ha descubierto según la presente invención) el tratamiento 15 con bisfosfonatos inhibe también el crecimiento de células cancerosas o induce a apoptosis de células cancerosas. La combinación de un bisfosfonato con un inhibidor de COX-2, especialmente también con taxol o un derivado del mismo, da lugar convenientemente a niveles mejorados o incluso sinérgicos de inhibición del crecimiento de células cancerosas o de apoptosis de células cancerosas.

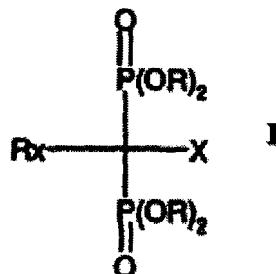
20 Los bisfosfonatos para utilizarse en la presente invención son con preferencia N-bisfosfonatos.

Para los fines de la presente descripción, un N-bisfosfonato es un compuesto que, además de la mitad bisfosfonato geminal característica, comprende una cadena lateral nitrogenada, por ejemplo, un compuesto de fórmula I

25

30

35



en donde

40 X es hidrógeno, hidroxilo, amino, alcanoilo o un grupo amino sustituido por alquilo C₁-C₄, o alcanoilo;

45 R es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y

50 Rx es una cadena lateral que contiene un grupo amino opcionalmente sustituido, o un heterociclo nitrogenado (incluyendo heterociclos aromáticos nitrogenados);

55 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo o cualquier hidrato del mismo.

De este modo, por ejemplo, N-bisfosfonatos adecuados para utilizarse en la invención pueden incluir los siguientes 50 compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, o bien cualquier hidrato de los mismos:

ácido 3-amino-1-hidroxipropano-1,1-difosfónico (pamidrónico), por ejemplo, pamidronate (APD);

ácido 3-(N,N-dinietilamino)-1-hidroxipropano-1,1-difosfónico, por ejemplo, dimetil-APD;

55 ácido 4-amino-1-hidroxibutano-1,1-difosfónico (ácido alendrónico), por ejemplo, alendronato;

ácido 1-hidroxi-3-(metilpentilamino)-propiliden-bisfosfónico, ácido ibandrónico, por ejemplo, ibandronato;

60 ácido 6-amino-1-hidroxihexane-1,1-difosfónico, por ejemplo, amino-hexil-BP;

ácido 3-(N-metil-N-n-pentilamino)-1-hidroxipropano-1,1-difosfónico, por ejemplo, metilpentil-APD (= BM 21.0955);

65 ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico, por ejemplo, ácido zoledrónico;

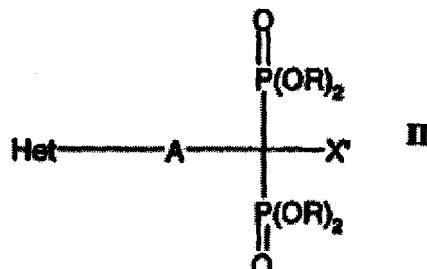
ácido 1-hidroxi-2-(3-piridil)etano-1,1-difosfónico (ácido risedrónico), por ejemplo, risedronato, incluyendo sus sales de N-metil piridinio, por ejemplo yoduros de N-metil piridinio tal como NE-10244 o NE-10446;

ácido 3-[N-(2-feniltioetil)-N-metilamino]-1-hidroxipropano-1,1-difosfónico;
 ácido 1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propano-1,1-difosfónico, por ejemplo, EB 1053 (Leo);
 5 ácido 1-(N-fenilaminotiocarbonil)metano-1,1-difosfónico, por ejemplo, FR 78844 (Fujisawa);
 éster de tetraetilo de ácido 5-benzoil-3,4-dihidro-2H-pirazol-3,3-difosfónico, por ejemplo, U-81581 (Upjohn); y
 10 ácido 1-hidroxi-2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)etano-1,1-difosfónico, por ejemplo, IM 529.

10

En una modalidad, un N-bisfosfonato particularmente preferido para utilizarse en la invención comprende un compuesto de fórmula II

15



en donde

30 Het es un radical imidazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, tiadiazol, piridina, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol o bencimidazol, que opcionalmente está sustituido por alquilo, alcoxi, halógeno, hidroxilo, carboxilo, un grupo amino opcionalmente sustituido por radicales alquilo o alcanoilo o un radical bencilo opcionalmente sustituido por alquilo, nitro, amino o aminoalquilo;

35 A es una mitad hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada, que contiene de 1 a 8 átomos de carbono;

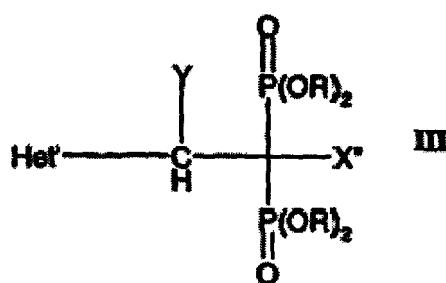
X' es un átomo de hidrógeno, opcionalmente sustituido por alcanoilo, o un grupo amino opcionalmente sustituido por radicales alquilo o alcanoilo; y

40 R es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

y sus sales farmacológicamente aceptables.

45 Según otra modalidad, un bisfosfonato particularmente preferido para utilizarse en la invención comprende un compuesto de fórmula III

50



60 en donde

65 Het' es un anillo heteroaromático de cinco miembros, sustituido o insustituido, seleccionado del grupo consistente en imidazolilo, imidazolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxazolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo, en donde dicho anillo puede estar parcialmente hidrogenado y en donde dichos sustituyentes se eligen al menos entre uno del grupo consistente en alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, fenilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, halógeno y amino y en donde dos sustituyentes alquilo adyacentes de Het pueden formar juntos un segundo anillo;

ES 2 301 710 T3

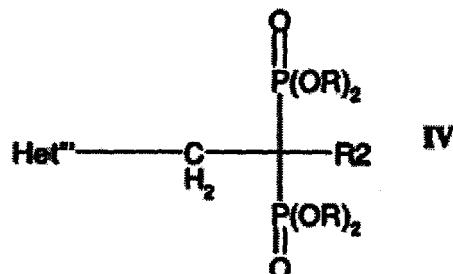
Y es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

X" es hidrógeno, hidroxilo, amino o un grupo amino sustituido por alquilo C₁-C₄; y

5 R es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

así como sus sales e isómeros farmacológicamente aceptables.

10 Según otra modalidad más, un bisfosfonato particularmente preferido para utilizarse en la invención comprende compuestos de fórmula IV



25 en donde

Het" es un radical imidazolilo, 2H-1,2,3-, 1H-1,2,4- o 4H-1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo o tiadiazolilo que está insustituido o C-mono- o di-sustituido por alquilo inferior, por alcoxi inferior, por fenilo que a su vez puede estar mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior y/o halógeno, por hidroxi, por di-alquil(inferior)amino, por alquil(inferior)tio y/o por halógeno y está N-sustituido en un átomo de N sustituible por alquilo inferior o por fenil-alquilo inferior que a su vez puede estar mono- o di-sustituido en la mitad fenilo por alquilo inferior, alcoxi inferior y/o halógeno; y

30 R2 es hidrógeno, hidroxi, amino, alquil(inferior)tio o halógeno,

35 teniendo los radicales inferiores hasta 7 átomos de carbono inclusive,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Ejemplos de N-bisfosfonatos particularmente preferidos para utilizarse en la invención son:

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

ácido 2-(1-bencylimidazol-2-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico;

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

ácido 1-amino-2-(1-metilimidazol-4-il)etano-1,1-difosfónico;

50 ácido 1-amino-2-(1-bencylimidazol-4-il)etano-1,1-difosfónico;

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

55 ácido 2-(1-bencylimidazol-2-il)etano-1,1-difosfónico;

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

60 ácido 2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico;

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

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

65 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, y
 ácido 2-(2-metilimidazol-4(5)-il)-1-hidroxietano-1, 1-difosfónico,
 5 y sus sales farmacológicamente aceptables.

El N-bisfosfonato sumamente preferido para utilizarse en la invención es ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico (ácido zoledrónico) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

10 Dados los derivados de ácido N-bisfosfónico antes citado son bien conocidos por la bibliografía al respecto. Esto incluye su preparación (véase, por ejemplo, EP-A-513760, pp. 13-48). Por ejemplo, el ácido 3-amino-1-hidroxipropano-1,1-difosfónico se prepara en la forma descrita, por ejemplo, en la Patente US 3.962.432, así como la sal disódica como se describe en las Patentes US 4.639.338 y 4.711.880 y el ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico se prepara como se describe, por ejemplo, en la Patente US 4.939.130. Véase también las Patentes US 4.777.163 y 4.687.767.

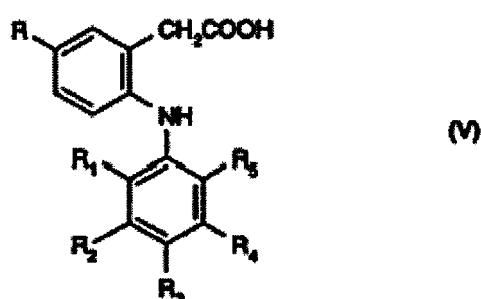
20 Los N-bisfosfonatos se pueden emplear en forma de un isómero o de una mezcla de isómeros cuando resulte adecuado, habitualmente como isómeros ópticos tales como enantiómeros o diastereoisómeros o isómeros geométricos, normalmente isómeros cis-trans. Los isómeros ópticos se obtienen en forma de los antípodas puros y/o como racematos.

25 Los N-bisfosfonatos se pueden emplear también en forma de sus hidratos o incluyen otros disolventes usados para su cristalización.

30 Los inhibidores de COX-2 usados en las composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento de la presente invención son habitualmente aquellos que tienen un valor IC_{50} para la inhibición de COX-2 menor de alrededor de 2 μM y un valor IC_{50} para la inhibición de COX-1 mayor de alrededor de 5 μM , por ejemplo, cuando se miden en los ensayos descritos por Brideau *et al.*, in Inflamm. Res. 45:68-74 (1996). Con preferencia, el inhibidor de COX-2 tiene una relación de selectividad de al menos 10, más preferentemente de al menos 40, para la inhibición de COX-2 en relación con la inhibición de COX-1.

35 De este modo, por ejemplo, los inhibidores de COX-2 adecuados para emplearse en la invención pueden incluir los siguientes compuestos o derivados de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier hidrato de los mismos: etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, o un derivado de ácido 5-alquil-2-arylaminofenilacético inhibidor de COX-2, por ejemplo de fórmula V como se define a continuación.

40 En una modalidad, el inhibidor de COX-2 para utilizarse en la presente invención comprende un compuesto de fórmula V



en donde

- 55 R es metilo o etilo;
- 55 R₁ es cloro o fluor;
- 55 R₂ es hidrógeno o fluor;
- 60 R₃ es hidrógeno, fluor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi o hidroxi;
- 60 R₄ es hidrógeno o fluor; y
- 65 R₅ es cloro, fluor, trifluormetilo o metilo;
- 65 sus sales farmacéuticamente aceptables; y
- 65 sus ésteres profármacos farmacéuticamente aceptables.

ES 2 301 710 T3

Compuestos particulares de fórmula V son aquellos en donde R es metilo o etilo; R₁ es cloro o fluor; R₂ es hidrógeno; R₃ es hidrógeno, fluor, cloro, metilo o hidroxi; R₄ es hidrógeno; y R₅ es cloro, fluor o metilo; sus sales farmacéuticamente aceptables; y sus ésteres farmacéuticamente aceptables.

5 Una modalidad particular se refiere a los compuestos de fórmula V en donde R es metilo o etilo; R₁ es fluor; R₂ es hidrógeno; R₃ es hidrógeno, fluor o hidroxi; R₄ es hidrógeno; y R₅ es cloro; sus sales farmacéuticamente aceptables; y sus ésteres profármacos farmacéuticamente aceptables.

10 Otra modalidad particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula V en donde R es etilo o metilo; R₁ es fluor; R₂ es hidrógeno o fluor; R₃ es hidrógeno, fluor, etoxi o hidroxi; R₄ es hidrógeno o fluor; y R₅ es cloro, fluor o metilo; sus sales farmacéuticamente aceptables; y sus ésteres profármacos farmacéuticamente aceptables.

15 También se refiere a dichos compuestos en donde R es metilo o etilo; R₁ es fluor; R₂-R₄ son todos hidrógeno o fluor; y R₅ es cloro o fluor; sus sales farmacéuticamente aceptables; y sus ésteres profármacos farmacéuticamente aceptables.

20 Otra modalidad de la invención se refiere a los compuestos de fórmula V en donde R es metilo o etilo; R₁ es fluor; R₂ es fluor; R₃ es hidrógeno, etoxi o hidroxi; R₄ es fluor; y R₅ es fluor; sus sales farmacéuticamente aceptables; y sus ésteres profármacos farmacéuticamente aceptables.

25 Otra modalidad de la invención se refiere a los compuestos de fórmula V en donde R es metilo; R₁ es fluor; R₂ es hidrógeno; R₃ es hidrógeno o fluor; R₄ es hidrógeno; y R₅ es cloro; sus sales farmacéuticamente aceptables; y sus ésteres profármacos farmacéuticamente aceptables. Modalidades particulares de la invención se refieren a compuestos de fórmula V

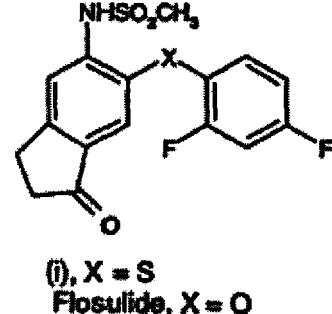
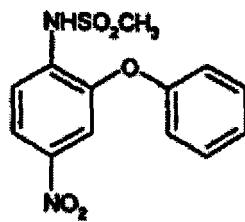
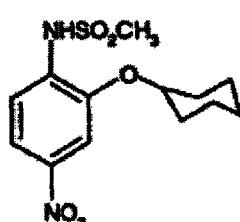
- 25 (a) en donde R es metilo; R₁ es fluor; R₂ es hidrógeno; R₃ es hidrógeno; R₄ es hidrógeno; y R₅ es cloro; sus sales farmacéuticamente aceptables; y sus ésteres profármacos farmacéuticamente aceptables;
- 30 (b) en donde R es metilo; R₁ es fluor; R₂ es hidrógeno; R₃ es fluor; R₄ es hidrógeno; y R₅ es cloro; sus sales farmacéuticamente aceptables; y sus ésteres profármacos farmacéuticamente aceptables;
- 35 (c) en donde R es etilo; R₁ es fluor; R₂ es fluor; R₃ es hidrógeno; R₄ es fluor; y R₅ es fluor; sus sales farmacéuticamente aceptables; y sus ésteres profármacos farmacéuticamente aceptables; y
- (d) en donde R es etilo; R₁ es cloro; R₂ es hidrógeno; R₃ es cloro; R₄ es hidrógeno; y R₅ es metilo; sus sales farmacéuticamente aceptables; y sus ésteres profármacos farmacéuticamente aceptables.

40 Las sales farmacológicamente aceptables de bisfosfonatos e inhibidores de COX-2 son preferentemente sales con bases, convenientemente sales metálicas derivadas de los grupos Ia, Ib, IIa y IIb de la Tabla Periódica de los Elementos, incluyendo sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de potasio y especialmente sodio o sales de metales alcalino-térreos, con preferencia sales de calcio o magnesio, y también sales de amonio con amoniaco o aminas orgánicas.

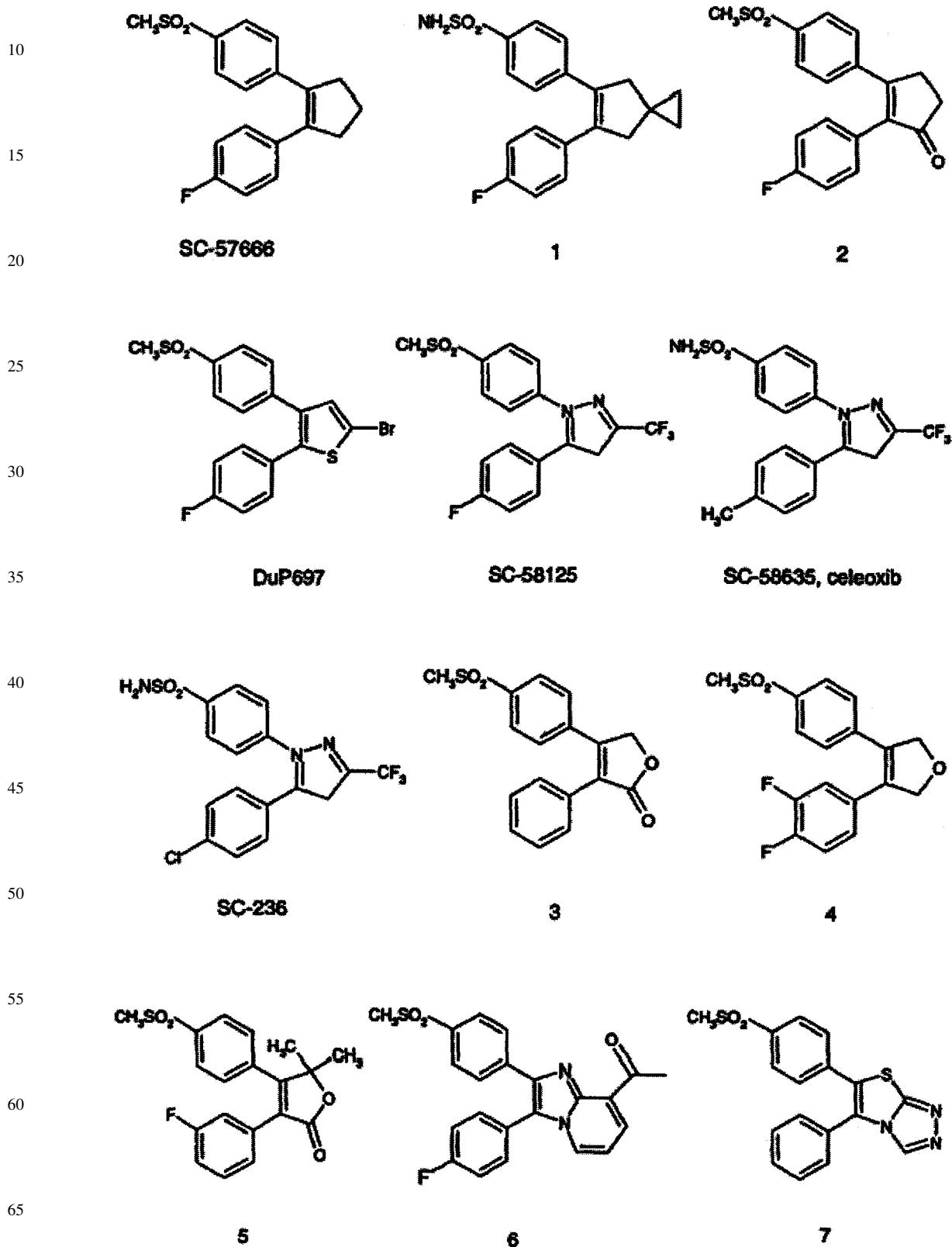
45 Sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los N-bisfosfonatos son aquellas con 1, 2, 3 o 4, en particular 1 o 2, de los hidrógenos ácidos del ácido bisfosfónico y reemplazados por un catión farmacéuticamente aceptable, en particular sodio, potasio o amonio, en primer caso sodio.

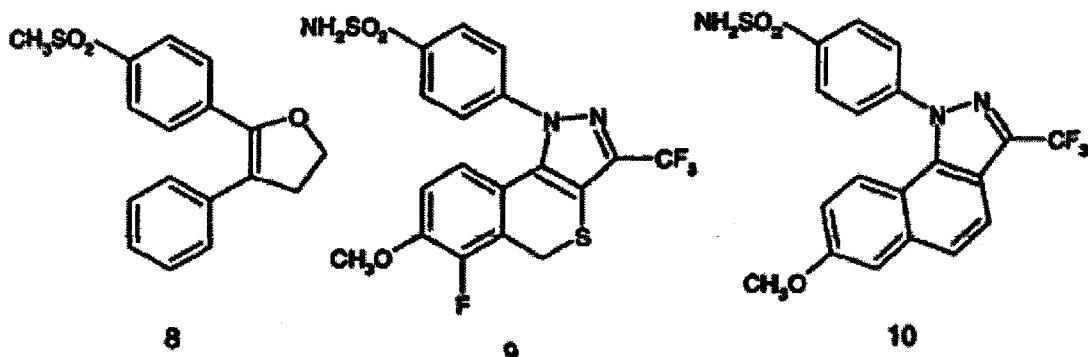
50 Un grupo muy preferido de sales farmacéuticamente aceptables de los N-bisfosfonatos se caracteriza por tener un hidrógeno ácido y un catión farmacéuticamente aceptable, especialmente sodio, en cada uno de los grupos ácido fosfónico.

55 Una clase alternativa de compuestos inhibidores de COX-2 para utilizarse en la presente invención es la clase de metanosulfoanilidas inhibidoras, las cuales son ejemplos NS-398, flosulide, nimesulide y (i)



Otra clase de inhibidores de COX-2 es la clase de inhibidores tricíclicos, los cuales se pueden dividir además en las subclases de inhibidores tricíclicos con un anillo carbocíclico central (ejemplos incluyen SC-57666, 1 y 2) aquellos con un anillo heterocíclico monocíclico central (ejemplos incluyen DuP 697, SC-58125, SC-58635; SC 236 y 3, 4 y 5); y aquellos con un anillo heterocíclico bicíclico central (ejemplos incluyen 6, 7, 8, 9 y 10). Los compuestos 3, 4 y 5 se describen en la Patente US No. 5.747.995.

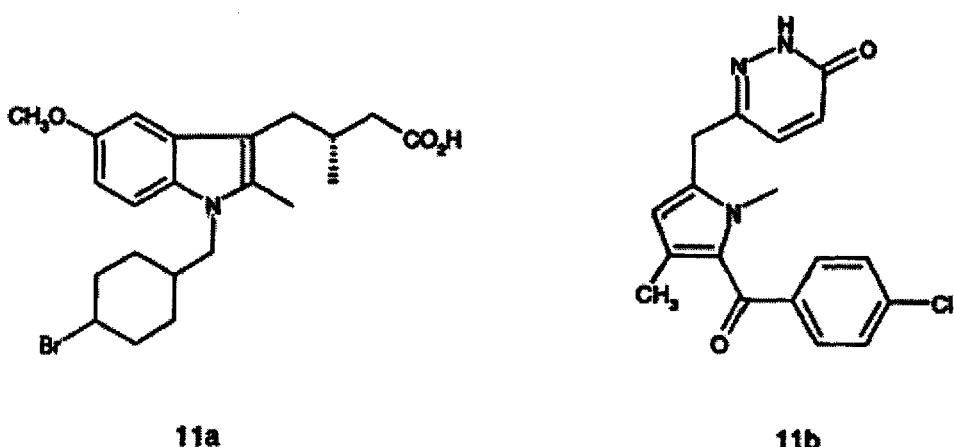




15

Otra clase de inhibidores de COX-2 puede ser referida como aquellos que son NSAIDS modificados estructuralmente, e incluyen como miembros ejemplificativos, las estructuras 11a y 11b

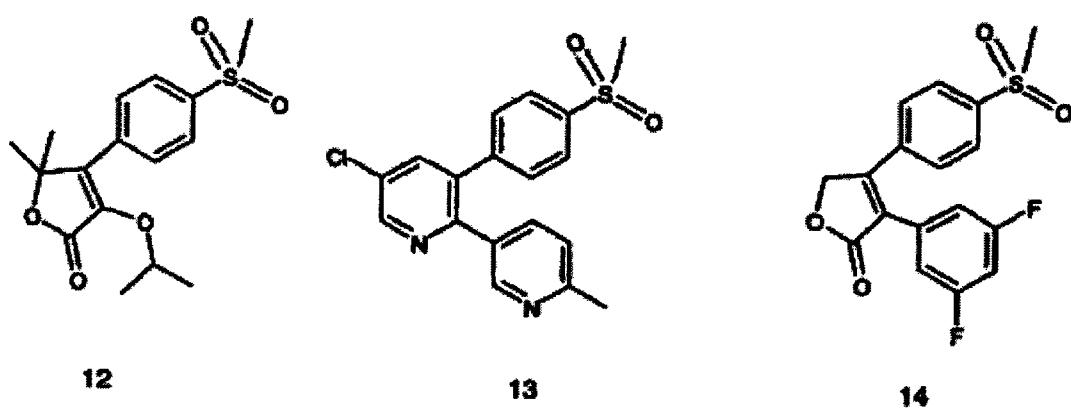
20



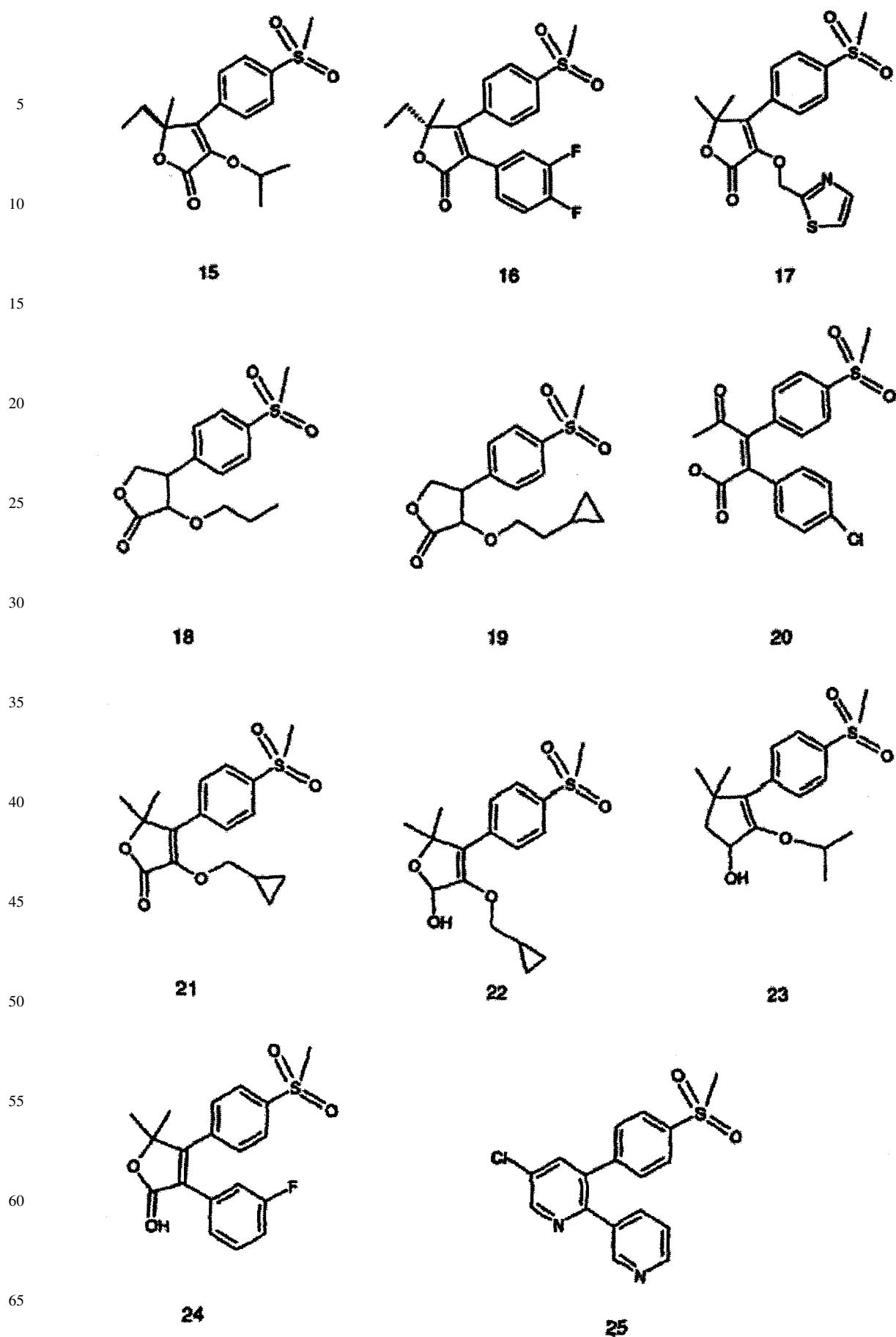
40 Además de las clases estructurales, sub-clases, ejemplos de compuestos específicos de inhibidores de COX-2, ejemplos de compuestos que inhiben selectivamente ciclooxigenasa-2 han sido también descritos en las siguientes publicaciones de patentes: Pat. US Nos. 5.344.991, 5.380.738, 5.393.790, 5.409.944, 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; y Patentes internacionales Nos. 94/13635, 94/15932, 94/20480, 94/26731, 94/27980, 95/00501, 95/15316, 96/03387, 96/03388, 96/06840; y Publicaciones internacionales No. WO 94/20480, WO 96/21667, WO 96/31509, WO 96/36623, WO 97/14691, WO 97/16435.

Otros compuestos inhibidores de COX-2 que se incluyen en el alcance de la invención incluyen:

50



65

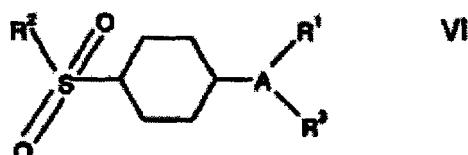


ES 2 301 710 T3

Algunos de los compuestos anteriores se pueden identificar también por los siguientes nombres químicos:

- 3: 3-fenil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-(5H)-furanona;
5 4: 3-(3,4-difluorfenil)-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-(5H)-furanona;
5: 5,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-(3-fluorfenil)-H-furan-2-ona;
10 12: 5,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonil)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-difluorfenil)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-ciclopenten-1-ona;
15 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-difluorfenil)-5H-furan-2-ona;
20 17: 3-((2-tiazolil)metoxi)-4-(4-metilsulfonil)fenil)-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona;
18: 3-propiloxi-4-(4-metilsulfonil)fenil)-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona;
19: 3-(1-ciclopropiletoxi)- 5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil)fenil)-5H-furan-2-ona;
25 20: sodium 2-(4-clorofenil)-3-(4-metilsulfonil)fenil)-4-oxo-2-pentenoato;
21: 3-(ciclopropilmetoxi)-5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil)fenil)- 5H-furan-2-ona;
30 22: 3-(ciclopropilmetoxi)-5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil)fenil)-2,5-dihidrofuran-2-ol;
23: 3-isopropoxi-5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil)fenil)-2,5-dihidrofuran-2-ol;
24: 5,5-dimetil-3-(3-fluorfenil)-2-hidroxi-4-(4-metilsulfonil)fenil)-2,5-dihidrofuran-2-ol;
35 25: 5-cloro-3-(4-metilsulfonil)fenil)-2-(3-piridinil)piridina.

Las siguientes publicaciones describen y/o proporcionan métodos para preparar los compuestos tal como se indica a continuación: compuestos 12, 15, 17, 18, 19 y 21, WO 97/14691; compuestos 22,23 y 24, WO 97/16435; compuesto 40 20, WO 96/36623; compuesto 14, Pat. US No. 5.536.752; compuesto 16, Pat. US No. 5.474.995. Véase los ejemplos aquí ofrecidos respecto a los compuestos 13 y 15. También se incorporan aquí a modo de referencia aquellos compuestos descritos en WO 96/41645 que tienen la fórmula estructural VI, mostrada a continuación, y la definición y definiciones y especies preferidas que aquí se describen:



Compuestos particularmente preferidos de fórmula VI incluyen:

- 55 5-(4-fluorfenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(trifluormetil)pirazol;
4-(4-fluorfenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-fenil-3-(trifluormetil)pirazol;
4-(5-(4-clorofenil)-3-(4-metodoxifenil)-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
60 4-(3,5-bis(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
4-(5-(4-clorofenil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
4-(3,5-bis(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
65 4-(5-(4-clorofenil)-3-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;

ES 2 301 710 T3

4-(5-(4-clorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
4-(5-(4-clorofenil)-3-(5-cloro-2-tienil)-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
5 4-(4-cloro-3,5-difenil-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
4-(5-(4-clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
10 4-(5-fenil)-3-(tnfluormetil)-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
4-(5-(4-fluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
15 4-(5-(4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
4-(5-(4-clorofenil)-3-(difluormetil)-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
20 4-(5-(4-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
4-(4-cloro-5-(4-clorohenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
25 4-(3-(difluormetil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
4-(3-(difluormetil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
30 4-(3-(difluormetil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
4-(3-ciano-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
4-(3-(difluormetil)-5-(3-fluor-4-metodoxifenil)-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
35 4-(5-(3-fluor-4-metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
4-(4-cloro-5-fenil-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
40 4-(5-(4-clorofenil)-3-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
4-(5-(N,N-dimetilamino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida;
5-(4-fluorfenil)-6-(4-(metilsulfonil)fenil)spiro[2.4]hept-5-eno;
45 4-(6-(4-fluorfenil)spiro[2.4]hept-5-en-5-il)bencenosulfonamida;
6-(4-fluorfenil)-7-(4-(metilsulfonil)fenil)spiro[3.4]oct-6-eno;
50 5-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(4-(metilsulfonil)fenil)spiro[2.4]hept-5-eno;
4-(6-(3-cloro-4metoxifenil)spiro[2.4]hept-5-en-5-il)bencenosulfonamida;
5-(3,5-dicloro-4-metodoxifenil)-6-(4-(metilsulfonil)fenil)spiro[2.4]hept-5-eno;
55 5-(3-cloro-4-fluorfenil)-6-(4-(metilsulfonil)fenil)spiro[2.4]hept-5-eno;
4-(6-(3,4-diclorofenil)spiro[2.4]hept-5-en-5-il)bencenosulfonamida;
2-(3-cloro-4-fluorfenil)-4-(4-fluorfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)tiazol;
60 2-(2-clorofenil)-4-(4-fluorfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)tiazol;
5-(4-fluorfenil)-4-(4-metilsulfonilfenil)-2-metiltiazol;
4-(4-fluorfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-2-trifluormetiltiazol;
65 4-(4-fluorfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-2-(2-tienil)tiazol;
4-(4-fluorfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-2-bencenosulfonamida;
4-(4-fluorfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-2-(1-propilamino)tiazol;

ES 2 301 710 T3

2-((3,5-diclorofenoxy)metil)-4-(4-fluorfenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)tiazol;
5 5-(4-fluorfenil)-4-(4-metilsulfonilfenil)-2-trifluormetiltiazol;
10 1-metilsulfonil-4-(1,1-dimetil-4-(4-fluorfenil)ciclopenta-2,4-dien-3-il)benceno;
4-(4-(4-fluorfenil)-1,1-dimetilciclopenta-2,4-dien-3-il)bencenosulfonamida;
15 5-(4-fluorfenil)-6-(4-(metilsulfonil)fenil)spiro[2.4]hepta-4,6-dieno;
20 4-(6-(4-fluorfenil)spiro[2.4]hepta-4,6-dien-5-il)bencenosulfonamida;
6-(4-fluorfenil)-2-metoxi-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-piridino-3-carbonitriло;
25 2-bromo-6-(4-fluorfenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-piridino-3-carbonitriло;
6-(4-fluorfenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-piridino-3-carbonitriло;
30 4-(2-(4-metilpiridin-2-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il)bencenosulfonamida;
4-(2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il)bencenosulfonamida;
4-(2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il)bencenosulfonamida;
35 3-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-2-il)bencenosulfonamida;
2-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-2-il)piridino;
2-metil-4-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(trifluo)-metil)-1H-imidazol-2-il)piridino;
40 2-metil-6-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-2-il)piridino;
4-(2-(6-metilpiridin-3-il)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il)bencenosulfonamida;
45 2-(3,4-difluorfenil)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol;
4-(2-(4-metilfenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il)bencesulfonamida;
2-(4-clorofenil)-1-(4-metilsulfonil)fenil)-4-metil-1H-imidazol;
50 2-(4-clorofenil)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-fenil-1H-imidazol;
2-(4-clorofenil)-4-(4-fluorfenil)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-imidazol;
55 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol;
1-(4-metilsulfonil)fenil)-2-fenil-4-trifluormetil-1H-imidazol;
2-(4-metilfenil)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-trifluormetil-1H-imidazol;
60 4-(2-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il)bencenosulfonamida;
2-(3-fluor-5-metilfenil)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol;
4-(2-(3-fluor-5-metilfenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il)bencenosulfonamida;
65 2-(3-metilfenil)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol;
4-(2-(3-metilfenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il)bencenosulfonamida;
1-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-(3-clorofenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol;
4-(2-(3-clorofenil)-4-(tritluorometil)-1H-imidazol-1-il)bencenosulfonamida;
4-(2-fenil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)bencenosulfonamida;
4-(2-(4-metodxi-3-clorofenil)-4-(trifluormetil)-1H-imidazol-1-il)bencenosulfonamida;

ES 2 301 710 T3

1-alil-4-(4-fluorfenil)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirazol;
4-(1-etil-4-(4-fluorfenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-3-il)bencenosulfonamida;
5 N-fenil-(4-(4-fluorfenil)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
etil(4-(4-fluorfenil)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)acetato;
10 4-(4-fluorfenil)-3-(4-metilsulfonil)fenil)-1-(2-feniletil)-1H-pirazol;
4-(4-fluorfenil)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-1-(2-feniletil)-5-(trifluormetil)pirazol;
15 1-etil-4-(4-fluorfenil)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirazol;
5-(4-fluorfenil)-4-(4-metilsulfonil)fenil)-2-(trifluormetil)-1H-imidazol;
4-(4-metilsulfonil)fenil)-5-(2-tiofenil)-2-(trifluormetil)-1H-imidazol;
20 5-(4-fluorfenil)-2-metodoxi-4-(metilsulfonil)fenil)-6-(trifluormetil)piridino;
2-etoxi-5-(4-fluorfenil)-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(trifluormetil)piridino;
5-(4-fluorfenil)-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-(2-propiniloxi)-6-(trifluormetil)piridino;
25 2-bromo-5-(4-fluorfenil)-4-(4-metilsulfonil)fenil)-6-(trifluormetil)piridino;
4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,5-difluorfenil)bencenosulfonamida;
1-(4-fluorfenil)-2-(4-metilsulfonil)fenil)benceno;
30 5-difluormetil-4-(4-metilsulfonil)fenil)-3-fenilisoxazol;
4-(3-etil-5-fenilisoxazol-4-il)bencensulfonamid;
45 4-(5-difluormetil-3-fenilisoxazol-4-il)bencenosulfonamida;
4-(5-hidroximetil-3-fenilisoxazol-4-il)bencenosulfonamida;
4-(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)bencenosulfonamida;
40 1-(2-(4-fluorfenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benceno;
1-(2-(4-fluor-2-metilfenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benceno;
45 1-(2-(4-clorofenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benceno;
1-(2-(2,4-diclorofenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benceno;
50 1-(2-(4-trifluormetilfenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benceno;
1-(2-(4-metiltiofenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benceno;
1-(2-(4-fluorfenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benceno;
55 4-(2-(4-fluorfenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-il)bencesulfonamida;
1-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benceno;
60 4-(2-(4-clororofenil)-4,4-dimetikiclopenten-1-il)bencenosulfonamida;
4-(2-(4-fluorfenil)ciclopenten-1-il)bencenosulfonamida;
4-(2-(4-clorofenil)ciclopenten-1-il)bencenosulfonamida;
65 1-(2-(4-metoxifenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benceno;
1-(2-(2,3-difluorfenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benceno;

4-(2-(3-fluor-4metodifenil)ciclopenten-1-il)bencenosulfonamida;
 1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benceno;
 5 4-(2-(3-cloro-4-fluorfenil)ciclopenten-1-il-bencenosulfonamida;
 4-(2-(2-metilpiridin-5-il)ciclopenten-1-il)bencenosulfonamida;
 10 etil2-(4-(4-fluorfenil)-5-(4-metilsulfonil)fenil)oxazol-2-il)-2-bencil-acetate;
 2-(4-(4-fluorfenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)oxazol-2-il)aceticacid;
 15 2-(tert-butil)-4-(4-fluorfenil)-5-(4-metilsulfonil)fenil)oxazol;
 4-(4-fluorfenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-feniloxazol;
 20 4-(4-fluorfenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonil)fenil)oxazol; y
 4-(5-(3-fluor-4-metoxifenil)-2-trifluormetil-4-oxazolil)bencenosulfonamida.

Los N-bisfosfonatos se emplean preferentemente en forma de composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de ingrediente activo opcionalmente junto con o en mezcla con vehículos inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la administración.

25 Las composiciones farmacéuticas de N-bisfosfonatos pueden ser, por ejemplo, composiciones para administración enteral, tal como oral, rectal, inhalación de aerosoles o nasal, composiciones para administración parenteral, tal como intravenosa o subcutánea, o composiciones para administración transdérmica (por ejemplo, pasiva o iontoporética).

30 Con preferencia, las composiciones farmacéuticas de N-bisfosfonatos están adaptadas para administración oral o parenteral (especialmente intravenosa, intra-arterial o transdérmica). De particular importancia se considera la administración intravenosa y la oral, en primer lugar y sobre todo la intravenosa. Preferentemente, el ingrediente activo de N-bisfosfonato se encuentra en una forma parenteral, con suma preferencia en forma intravenosa.

35 El modo particular de administración y la dosificación se pueden elegir atendiendo al médico que tiene en cuenta las particularidades del paciente, en especial edad, peso, estilo de vida, nivel de actividad y estado de enfermedad, como resulte adecuado. Sin embargo, con suma preferencia, el N-bisfosfonato se administra por vía intravenosa.

40 La dosificación del N-bisfosfonato para utilizarse en la invención puede depender de varios factores, tales como eficacia y duración de acción del ingrediente activo, modo de administración, especie de sangre caliente y/o sexo, edad, peso y estado individual del animal de sangre caliente.

45 El taxol es el compuesto éster 6,12b-bis(acetiloxi)-12-(benziloxi)-2 α ,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-4,11-dihidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-11-metano-1H-ciclodeca[3,4]benz[1,2-b]oxet-9-ilo de ácido [2aR-[2a α ,
 4 β ,4a β ,6 β ,9 α (α R*, β S*)]-11 α ,12 α ,12a α ,12b α]- β -(benzilamino)- α -hidroxibencenopropanoico, conocido alternativamente como Paclitaxel, que es un agente antileucémico y antitumoral, aislado por primera vez como la forma 1 a partir de la corteza del árbol tejo de Pacífico, *Taxus brevifolia*, *Taxaceae*. Derivados adecuados de taxol para utilizarse en la presente invención incluyen taxótere (es decir el compuesto éster de 12b-(acetiloxi)-12-(benziloxi)-2 α ,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-4,6,11-trihidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-7,11-metano-1H-ciclo-deca[3,4]benz[1,2-b]oxet-9-ilo de ácido [2aR-[2a α ,4 β ,4a β ,6 β ,9 α (α R*, β S*)]-11 α ,12 α ,12a α ,12b α]- β [(1,1-dimetile-toxi)carbonil]-amino]- α -hidroxibencenopropanoico, conocido alternativamente como docetaxel), taxanos, taxinos (por ejemplo, taxino I, taxino II, taxino A o taxino B) o cualquier otro derivado de taxol adecuado. Por tanto, el taxol y sus derivados adecuados se pueden emplear en combinación con un bisfosfonato y un inhibidor de COX-2 en la presente invención. El taxótere es un derivado de taxol preferido para emplearse en la presente invención. Las composiciones farmacéuticas de taxol o derivados de taxol pueden ser, por ejemplo, composiciones para administración enteral, tal como oral, rectal, inhalación de aerosoles o nasal, composiciones para administración parenteral, tal como intravenosa o subcutánea, o composiciones para administración transdérmica (por ejemplo, pasiva o iontoporética).

55 Los agentes de la invención (a. el inhibidor de COX-2 y el bisfosfonato o b. el inhibidor de COX-2, el bisfosfonato y taxol o derivado del mismo) se emplean preferentemente en forma de preparados farmacéuticos que contienen la cantidad relevante terapéuticamente eficaz de cada ingrediente activo (por separado o en combinación) opcionalmente junto con o en mezcla con vehículos inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente aceptables, que son adecuados para su administración. Los ingredientes activos, inhibidor de COX-2 y bisfosfonato, pueden estar presentes en las mismas composiciones farmacéuticas, aunque preferentemente se encuentran en composiciones farmacéuticas separadas. Así, los ingredientes activos se pueden administrar al mismo tiempo (por ejemplo, de manera simultánea) o en momentos diferentes (por ejemplo, de manera secuencial) y durante períodos de tiempo diferentes, los cuales pueden estar separados entre sí o pueden estar superpuestos.

ES 2 301 710 T3

Las composiciones farmacéuticas de COX-2 pueden ser, por ejemplo, composiciones para administración enteral, tal como oral, rectal, inhalación de aerosoles o nasal, composiciones para administración parenteral, tal como intravenosa o subcutánea, o composiciones para administración transdérmica (por ejemplo, pasiva o iontoporética).

5 Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de COX-2 están adaptadas a la administración oral o parenteral (especialmente oral). De particular importancia se considera la administración intravenosa y oral, en primer lugar y sobre todo la oral. Con preferencia, el ingrediente activo de inhibidor de COX-2 se encuentra en forma oral.

10 El modo particular de administración y la dosificación pueden seleccionarse por parte del médico que tiene en cuenta las particularidades del paciente, en especial la edad, peso, estilo de vida, nivel de actividad, etc.

15 La dosificación de los agentes de la invención puede depender de varios factores, tales como eficacia y duración de acción del ingrediente activo, modo de administración, especie de sangre caliente y/o sexo, edad, peso y estado individual del animal de sangre caliente.

20 15 Más particularmente, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad inhibidora eficaz de ciclooxygenasa-2 del inhibidor de COX-2 o de un compuesto de fórmula I que está sustancialmente libre de actividad inhibidora de ciclooxygenasa-1 y de los efectos secundarios atribuidos al mismo.

25 20 Los compuestos farmacológicamente activos de la invención son útiles en la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de los mismos en combinación o en mezcla con excipientes o vehículos adecuados para aplicación enteral o parenteral. Se prefieren los comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con a) diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también c) ligantes, por ejemplo, silicato de magnesio/aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) desintegrantes, por ejemplo almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes. Las composiciones inyectables son preferentemente soluciones o suspensiones isotónicas acuosas y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la solubilización, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, pueden contener otras sustancias terapéuticamente activas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o revestimiento, respectivamente, y contiene alrededor de 0,1 a 75%, con preferencia alrededor de 1 a 50%, del ingrediente activo.

30 35 Los comprimidos pueden estar revestidos con película o provistos de un revestimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

40 45 Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un vehículo. Convenientemente, los vehículos incluyen disolventes absorbibles farmacéuticamente aceptables para facilitar el paso a través de la piel del hospedante. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos se encuentran en forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de la velocidad para suministrar el compuesto a la piel del hospedante a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo en la piel.

50 55 Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para su suministro por medio de aerosoles. Dichos sistemas de administración tópica serán adecuados en particular para la aplicación transdérmica, por ejemplo para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para su uso profiláctico en cremas y lociones pulverizables.

55 60 La dosificación administrada del inhibidor de COX-2 depende de la especie de animal de sangre caliente (mamífero), del peso corporal, edad y estado del individuo y también de la forma de administración. Una unidad de dosificación para administración oral a un mamífero de alrededor de 50 a 70 kg puede contener entre 5 y 1.000 mg aproximadamente, por ejemplo 100-800 mg, con preferencia 200-400 mg del ingrediente activo.

60 65 Las formulaciones de inhibidor de COX-2 en forma de unidades de dosificación simples contienen preferentemente alrededor de 1% a 90% y las formulaciones que no se encuentran en una forma de unidad de dosificación simple contienen preferentemente de alrededor de 0,1% a 20%, del ingrediente activo. Las formas de unidades de dosificación simples, tales como cápsulas, comprimidos o grageas contienen, por ejemplo, de alrededor de 1 mg a 1.000 mg del ingrediente activo.

65 70 Los preparados farmacéuticos inhibidores de COX-2 para administración enteral y parenteral son, por ejemplo, aquellas formas de unidades de dosificación, tales como grageas, comprimidos o cápsulas y también ampollas. Los mismos se preparan de una manera conocida *per se*, por ejemplo por medio de técnicas convencionales de mezcla, granulación, confitería, disolución o liofilización. Por ejemplo, los preparados farmacéuticos para administración oral se pueden obtener combinando el ingrediente activo con vehículos sólidos, en donde cuando resulte adecuado se granula la mezcla resultante y se elabora la mezcla o gránulo, si se desea o es necesario después de la adición de auxiliares adecuados, para formar comprimidos o núcleos de grageas.

ES 2 301 710 T3

Otros preparados farmacéuticos administrables por vía oral son las cápsulas rellenas en seco y constituidas de gelatina, y también cápsulas blandas selladas constituidas por gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas rellenas en seco pueden contener el ingrediente activo en forma de un granulado, por ejemplo en mezcla con cargas, tal como lactosa, ligantes, tales como almidones, y/o agentes de deslizamiento, tal como talco o estearato de magnesio y, cuando resulte adecuado, estabilizantes. En las cápsulas blandas, el ingrediente activo está preferentemente disuelto o suspendido en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos, siendo posible también la adición de estabilizantes.

Las formulaciones parenterales son en especial fluidos inyectables que son eficaces de diversas maneras, tales como de manera intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intradérmica o subcutánea. Dichos fluidos son preferentemente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas que pueden ser preparadas antes de su uso, por ejemplo a partir de preparados liofilizados que contienen el ingrediente activo solo o junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los preparados farmacéuticos pueden ser esterilizados y/o contener auxiliares, por ejemplo, agentes conservantes, estabilizantes, humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o tampones.

Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz del ingrediente activo junto con el vehículo. Vehículos convenientes incluyen disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para facilitar el paso a través de la piel del hospedante. De manera característica, los dispositivos transdérmicos se encuentran en forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de la velocidad para suministrar el ingrediente activo a la piel del hospedante a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo en la piel.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención.

Ejemplos

30 A. Ejemplos de formulaciones

Ejemplo 1

Composición de comprimido granulado en húmedo

	Cantidad por comprimido	Ingrediente
	25 mg	inhibidor de COX-2
	79,7 mg	celulosa microcristalina
40	79,7 mg	lactosa monohidratada
	6 mg	hidroxipropilcelulosa
	8 mg	croscarmelosa sódica
	0,6 mg	óxido de hierro
45	1 mg	estearato de magnesio

Se pueden adaptar cantidades de dosis del comprimido comprendidas entre 5 y 125 mg variando el peso total y la relación de los tres primeros ingredientes. En general, es preferible mantener una relación 1:1 de celulosa microcristalina:lactosa monohidratada.

50

Ejemplo 2

Composición de comprimido granulado en húmedo

	Cantidad por comprimido	Ingrediente
	12,5 mg	inhibidor de COX-2
	86 mg	celulosa microcristalina
60	86 mg	lactosa monohidratada
	6 mg	hidroxipropilcelulosa
	8 mg	croscarmelosa sódica
	0,6 mg	óxido de hierro
65	1 mg	estearato de magnesio

ES 2 301 710 T3

Ejemplo 3

Composición de comprimido granulado en húmedo

	Cantidad por comprimido	Ingrediente
10	10 mg	inhibidor de COX-2
	87,2 mg	celulosa microcristalina
	87,2 mg	lactosa monohidratada
	6 mg	hidroxipropilcelulosa
	8 mg	croscarmelosa sódica
	0,6 mg	óxido de hierro
	1 mg	estearato de magnesio

15

Ejemplo 4

Composición de comprimido granulado en húmedo

	Cantidad por comprimido	Ingrediente
25	5 mg	inhibidor de COX-2
	89,7 mg	celulosa microcristalina
	89,7 mg	lactosa monohidratada
	6 mg	hidroxipropilcelulosa
	8 mg	croscarmelosa sódica
	0,6 mg	óxido de hierro
	1 mg	estearato de magnesio

30

Ejemplo 5

35 Composición de comprimido formado por compresión directa

	Cantidad por comprimido	Ingrediente
40	25 mg	inhibidor de COX-2
	106,9 mg	celulosa microcristalina
	106,9 mg	lactosa anhidra
	7,5 mg	croscarmelosa sódica
	3,7 mg	estearato de magnesio

45

Se pueden adaptar cantidades de dosis del comprimido comprendidas entre 5 y 125 mg variando el peso total y la relación de los tres primeros ingredientes. En general, es preferible mantener una relación 1:1 de celulosa microcristalina:lactosa monohidratada.

50

Ejemplo 6

55 Composición de comprimido formado por compresión directa

	Cantidad por comprimido	Ingrediente
60	12,5 mg	inhibidor de COX-2
	113,2 mg	celulosa microcristalina
	113,2 mg	lactosa anhidra
	7,5 mg	croscarmelosa sódica
	3,7 mg	estearato de magnesio

65

ES 2 301 710 T3

Ejemplo 7

Composición de comprimido formado por compresión directa

<u>Cantidad por comprimido</u>		<u>Ingrediente</u>
10	mg	inhibidor de COX-2
42,5	mg	celulosa microcristalina
42,5	mg	lactosa anhidra
10	4	croscarmelosa sódica
	1	estearato de magnesio

Ejemplo 8

Composición de comprimido formado por compresión directa

<u>Cantidad por comprimido</u>		<u>Ingrediente</u>
20	5	inhibidor de COX-2
	45	celulosa microcristalina
	45	lactosa anhidra
25	4	croscarmelosa sódica
	1	estearato de magnesio

Ejemplo 9

Composición de cápsula de gelatina dura

<u>Cantidad por cápsula</u>		<u>Ingrediente</u>
35	25	inhibidor de COX-2
	37	celulosa microcristalina
	37	lactosa anhidra
	1	estearato de magnesio
40	1	cápsula de gelatina dura

Se pueden adaptar cantidades de dosis de la cápsula comprendidas entre 1 y 50 mg variando el peso total de relleno y la relación de los tres primeros ingredientes. En general, es preferible mantener una relación 1:1 de celulosa microcristalina:lactosa monohidratada.

45

Ejemplo 10

Solución oral

<u>Cantidad por 5 ml</u>		<u>Ingrediente</u>
50	50	inhibidor de COX-2
a 5 ml con óxido de polietileno 400		

55

Ejemplo 11

Suspensión oral

<u>Cantidad por dosis de 5 ml</u>		<u>Ingrediente</u>
60	101	inhibidor de COX-2
	150	polivinilpirrolidona

65

ES 2 301 710 T3

Suspensión oral

5	Cantidad por dosis de 5 ml		Ingrediente
	2,5	mg	monolaurato de polioxietilensorbitan
	10	mg	ácido benzoico
a 5 ml con solución de sorbitol (70%)			

10 Se pueden adaptar cantidades de dosis de la suspensión comprendidas entre 1 y 50 mg/5 ml variando la relación de los dos primeros ingredientes.

15 Ejemplo 12

Infusión intravenosa

20	Cantidad por dosis de 200 ml		Ingrediente
	1	mg	inhibidor de COX-2
	0,2	mg	óxido de polietileno 400
	1,8	mg	cloruro sódico
25	hasta 200 ml		
	agua purificada		

Ejemplo 13

30 *Preparación del comprimido de combinación*

Como a continuación se indica se preparan comprimidos conteniendo 25,0, 50,0 y 100,0 mg, respectivamente, de un taxol y 25 mg de inhibidor de COX-2:

35		Cantidad mg		
	taxol	25,0	80,0	200,0
	inhibidor de COX-2	25,0	25,0	25,0
	celulosa microcristalina	37,25	100,0	175,0
	almidón de maíz alimentario modificado	37,25	4,25	8,5
45	estearato de magnesio	0,50	0,75	1,5

50 Ambos compuestos activos, celulosa y una porción del almidón de maíz se mezclan y granulan para formar una pasta con una concentración de almidón de maíz del 10%. El granulado resultante se tamiza, se seca y se mezcla con el resto del almidón de maíz y estearato de magnesio. El granulado resultante se comprime entonces para formar comprimidos que contienen 25,0, 50,0 y 100,0 mg, respectivamente, de taxol por comprimido y 25 mg de inhibidor de COX-2 por comprimido.

55

60

65

ES 2 301 710 T3

Ejemplo 14

TABLA 1

5	Ingrediente	Cantidad por lote (kg) de comprimidos de 200 mg
Núcleo		
Granulación		
10	Sustancia medicamentosa de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoranilino)fenilacético	50**
15	Celulosa microcristalina, NF (PH 101)	12,85
20	Lactosa monohidratada, NF	11,65
25	Croscarmelosa sódica, NF	1
30	Povidona, USP	4
35	Dióxido de titanio, USP	2
40	Agua purificada***, USP	20,375
Fase extra-granulada		
45	Celulosa microcristalina, NF (PH 102)	13
50	Croscarmelosa sódica, NF	3
55	Dióxido de titanio, USP	2
60	Estearato de magnesio, NF	0,5
Revestimiento		
65	Blanco Opadry	2,801 ****
70	Amarillo Opadry	2,0 ****
75	Rojo Opadry	0,4 ****
80	Negro Opadry	0,0504 ****
85	Agua purificada***, USP	29,758 ****
** El peso de sustancia medicamentosa se toma con referencia a la sustancia seca (100%) en base al valor del análisis (factorización). La diferencia de peso se ajusta por la cantidad de celulosa microcristalina usada		
*** Separada durante la elaboración.		
**** Incluye un exceso del 50% para la pérdida producida durante el proceso de revestimiento		

40 La tabla 1 anterior ofrece la fórmula para un lote de aproximadamente 250.000 comprimidos revestidos con película y de liberación inmediata de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoranilino)-fenilacético. Para preparar los comprimidos, se dispersa dióxido de titanio en agua, seguido por la adición de povidona y se mezcla durante 20 minutos para preparar una suspensión de povidona/dióxido de titanio. La sustancia medicamentosa, lactosa, celulosa microcristalina y croscarmelosa se mezclan en un mezclador de alto esfuerzo cortante (por ejemplo, un Collette Gral) durante 5 minutos para formar una mezcla medicamentosa. La mezcla medicamentosa se granula en un mezclador de alto esfuerzo cortante con la suspensión de povidona/dióxido de titanio. La suspensión se bombea a una velocidad de 3 kg/min en la mezcla medicamentosa. La mezcla resultante se combina durante 90 segundos más una vez añadida toda la suspensión. La granulación húmeda se seca en un secador de lecho fluido, empleando una temperatura de entrada del aire de 50°C. El objetivo en cuanto al agua residual es de 3,5% (con un intervalo permisible de 2,5-4,5%). La granulación seca se pasa a través de un tamiz empleando un molino (oscilador) y un tamiz de malla 30. Se repiten las etapas anteriores para preparar una segunda granulación.

45 El dióxido de titanio de la fase extra-granulada se pasa a través de un tamiz manual de malla 60. Las granulaciones secas se mezclan con la celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y dióxido de titanio de la fase extra-granular en un mezclador de doble cubeta a 300 revoluciones para formar una penúltima mezcla. Se pasa el estearato de magnesio a través de un tamiz manual de malla 60 y se mezcla con la penúltima mezcla en un mezclador de doble cubeta a 50 revoluciones para formar una mezcla a partir de la cual se preparan comprimidos. La mezcla formadora de comprimidos se prensa a comprimidos empleando una prensa de comprimidos y troqueles ovalados.

50 Los polvos de revestimiento (Opadry) se mezclan con el agua purificada para preparar una suspensión de revestimiento al 15% p/p. Los comprimidos se revisten con película con la suspensión de revestimiento en una bandeja de revestimiento empleando una temperatura de entrada del aire de 60 a 75°C.

55 La tabla 2 ofrece el contenido de un comprimido de 200 mg, revestido con película, que contiene ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoranilino)fenilacético.

ES 2 301 710 T3

TABLA 2

Ingrediente	Cantidad teórica [mg]	Función
Núcleo		
Fármaco, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoranilino)fenilacético	200	Sustancia activa
Celulosa microcristalina (PH 101)	51,4	Carga
Lactosa	46,6	Carga
Povidona	16	Ligante
Dióxido de titanio	8	Color
Croscarmelosa sódica	4	Desintegrante
Agua purificada*	Q.S.	Líquido de granulación
Fase extragranular		
Celulosa microcristalina (PH 102)	52	Carga
Croscarmelosa sódica	12	Desintegrante
Dióxido de titanio	8	Color
Estearato de magnesio	2	Lubricante
Peso del núcleo	400	
Revestimiento		
Blanco Opadry (00F18296)	7,4676	Color
Amarillo Opadry (00F12951)	5,3312	Color
Rojo Opadry (00F15613)	1,0668	Color
Negro Opadry (00F17713)	0,1344	Color
Agua purificada*	Q.S.	Disolvente de revestimiento
Peso total	414	
*Separada durante la elaboración		

Además, las formulaciones de comprimidos pueden contener alcohol 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoranilino)bencílico y/o ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoranilino)-benzoico en una cantidad comprendida entre 0,01 y 2% en peso aproximadamente, más concretamente entre 0,1 y 1% aproximadamente.

Ejemplo 15

Cápsulas que contienen pellets revestidos de ingrediente activo, por ejemplo, pamidronato disódico pentahidratado, como ingrediente activo:

Pellet de núcleo:		
ingrediente activo (molido)		197,3 mg
celulosa microcristalina		52,7 mg
(Avicel® PH 105)		250,0 mg
+ Revestimiento interno:		
Celulosa HP-M 603		10,0 mg
Polietilenglicol		2,0 mg
Talco		8,0 mg
		270,0 mg
+ Revestimiento externo resistente a los jugos gástricos:		
Eudragit® L 30 D (sólido)		90,0 mg
Citrato de trietilo		21,0 mg
Antifoam® AF		2,0 mg
Agua		7,0 mg
Talco		390,0 mg

Una mezcla de pamidronato disódico con Avicel® PH 105 se humedece con agua y se amasa, extruye y se conforma en esferas. Los pellets secos se revisten entonces sucesivamente en un lecho fluidificado con un revestimiento interno, consistente en celulosa HP-M 603, polietilenglicol (PEG) 8000 y talco, y la capa acuosa resistente a los jugos gástricos, consistente en Eudragit® L 30 D, citrato de trietilo y Antifoam® AF. Los pellets revestidos se espolvorean con talco y se introducen en cápsulas (tamaño de cápsula 0) por medio de una máquina comercial rellenadora de cápsulas, por ejemplo Höfiger and Kart.

ES 2 301 710 T3

Ejemplo 16

Sistema transdérmico monolítico adhesivo que contiene, como ingrediente activo, por ejemplo, ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)-etano-1,1-difosfónico:

5

Composición

10	poliisobutileno (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 hidrocarbonada hidrogenada (Escorez 5320, Exxon)	43,0 g
15	1-dodecilazacicloheptan-2-ona (Azone, Nelson Res., Irvine/CA)	20,0 g
	ingrediente activo	20,0 g
	Total	100,0 g

Preparación

20

Los componentes anteriores se disuelven de manera conjunta en 150 g de fracción de petróleo de punto de ebullición especial 100-125 mediante laminación en un lecho de engranajes rodantes. La solución se aplica a una película de poliéster (Hostaphan, Kalle) por medio de un dispositivo espardidor empleando una rasqueta de 300 mm, para proporcionar un revestimiento de aproximadamente 75 g/m^2 . Después de secar (15 minutos a 60°C), se aplica, como la película de desprendimiento, una película de poliéster tratada con silicona (espesor 75 mm, Laufenberg). Los sistemas acabados son troquelados en tamaños de la forma deseada de 5 a 30 cm^2 empleando una herramienta troqueladora. Los sistemas completos se introducen de forma estanca individualmente en saquitos de papel de aluminio.

30 Ejemplo 17

Vial conteniendo 1,0 mg de ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico liofilizado seco (sales sódicas mixtas del mismo). Después de la dilución con 1 ml de agua, se obtiene una solución (concentración 1 mg/ml) para infusión i.v.

35

Composición

40	ingrediente activo (ácido difosfónico libre)	1,0 mg
	manitol	46,0 mg
	citrato trisódico x 2 H ₂ O ca.	3,0 mg
	agua	1 ml
	agua para inyección	1 ml

45

En 1 ml de agua, se tritura el ingrediente activo con citrato trisódico x 2 H₂O a pH 6,0. Se añade entonces el manitol y la solución se liofiliza y el liofilizado se introduce en un vial.

50

Ejemplo 18

Ampolla conteniendo ingrediente activo, por ejemplo pamidronato disódico pentahidratado disuelto en agua. La solución (concentración 3 mg/ml) es para infusión i.v. después de la dilución.

55

Composición

60	ingrediente activo (■ 5,0 mg de ingrediente activo anhídrico) manitol agua para inyección	19,73 mg 250 mg 5 ml
----	---	----------------------------

Ejemplo 19

(Referencia)

5 Inhibición del crecimiento de líneas de células de cáncer de mama humano con la combinación de ácido zoledrónico y un inhibidor de COX-2.

10 *Finalidad:* La ciclooxygenasa (COX) es prostaglandina H sintasa que es la enzima principal que media la formación de prostanoides (un término colectivo para prostaciclinas, prostaglandinas y tromboxanos). La COX-2 es sobre-regulada en un alto porcentaje de cánceres humanos comunes y está asociada con el comportamiento de tumores invasivos y metastáticos. Los inhibidores de COX-2 suprinen el crecimiento de cáncer de colon *in vitro* al inducir apoptosis. El ácido zoledrónico, un bisfosfonato de nueva generación usado en el tratamiento de enfermedad ósea inducida por cáncer de mama, reduce de manera importante el número de células e induce apoptosis en células de cáncer de mama humano. La finalidad de este estudio fue evaluar el efecto de la combinación de un inhibidor de COX-2 con ácido zoledrónico sobre el crecimiento de células de cáncer de mama.

15 *Métodos:* El efecto de la combinación del inhibidor de COX-2 (SC 236) y ácido zoledrónico en comparación con cualquiera de los agentes individualmente, se ensayó en una línea de células de cáncer de mama humano transfectadas HER-2/neu (MCR/18) y en la línea transfectada de vector de control (MCF/neo). El número de células se determinó 20 después de una incubación de 3 días empleando el ensayo con colorante de tetrazolio MTT.

25 *Resultados:* El tratamiento de las líneas celulares transfectadas HER-2/neu (MCF/18) y MCF/neo de control con el inhibidor de COX-2 (SC 236) (1-10 μ M) se tradujo en una reducción del crecimiento dependiente de la dosis (inhibición de 15-41% e inhibición de 18-53%, respectivamente). El tratamiento con ácido zoledrónico (1-10 μ M) proporcionó también una inhibición del crecimiento dependiente de la dosis. Sin embargo, las células MCF/18 que 30 sobre expresan HER-2/neu fueron menos sensibles al ácido zoledrónico (inhibición 9-53%) que las células MCF/neo (inhibición 8-67%). La combinación de ácido zoledrónico (5 μ M) y SC 236 (5 μ M) presentó un efecto inhibidor mejorado (menos que aditivo) sobre las células MCF/neo y un efecto aditivo sobre las células MCF/18.

35 *Conclusión:* El tratamiento con el inhibidor de COX-2 (SC 236) por sí solo o con ácido zoledrónico por sí solo proporcionó una inhibición del crecimiento dependiente de la dosis tanto en una línea de células de cáncer de mama humano transfectadas HER-2/neu (MCF/18) como en una línea transfectada de vector de control (MCF/neo). Sin embargo, la línea MCF/18 fue menos sensible al ácido zoledrónico. La combinación de ácido zoledrónico con el inhibidor de COX-2 (SC 236) proporcionó un efecto inhibidor mejorado sobre las células de cáncer de mama de control MCF/neo y un efecto aditivo sobre las células MCF/18 transfectadas HER-2/neu en comparación con cualquiera de 40 los agentes por sí solos.

Ejemplo 20

40 Inhibición del crecimiento de líneas de células de cáncer de mama humano con la combinación de inhibidor de COX-2, ácido zoledrónico y Decetaxel

45 El docetaxel es un agente antineoplásico que pertenece a la familia de los taxanos. El docetaxel induce bcl-2-fosforilación y posterior apoptosis y es eficaz en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama. La finalidad de este estudio fue evaluar el efecto de la combinación de un inhibidor de COX-2 con ácido zoledrónico y/o taxótere sobre el crecimiento de células de cáncer de mama.

50 *Métodos:* El efecto de la combinación del inhibidor de COX-2 (SC 236) con ácido zoledrónico y/o taxótere se ensayó en una línea de células de cáncer de mama humano transfectadas HER-2/neu (MCF/18) y en la línea transfectada de vector de control (MCF/neo). El número de células se determinó después de una incubación de tres días empleando 55 el ensayo con colorante de tetrazolio MTT.

55 *Resultados:* El tratamiento de las líneas de células transfectadas HER-2/neu MCF/18 y transfectadas de control MCF/neo con cada uno de los agentes se tradujo en una inhibición del crecimiento dependiente de la dosis. Sin embargo, las células MCF/18 transfectadas HER-2/neu fueron menos sensibles al ácido zoledrónico que las células de control MCF/neo, inhibición de 9%-53% y 18%-67% respectivamente. El tratamiento con la combinación de SC 236 (5 μ M) y taxótere (2 mM) proporcionó una inhibición mejorada del crecimiento en las líneas MCF/18 y MCF/neo. El tratamiento con ácido zoledrónico (5 μ M) y taxótere (2 nM) se tradujo también en una inhibición mejorada del crecimiento en ambas líneas celulares. La combinación de SC 236 (5 μ M) y ácido zoledrónico (5 μ M) presentó 60 un efecto inhibidor mejorado sobre las células MCF/neo y un efecto aditivo sobre las células MCF/18. La triple combinación de los tres agentes se tradujo en un pequeño incremento de la inhibición del crecimiento sobre y por encima del observado con cualquiera de las combinaciones dobles.

65 *Conclusión:* Todas las posibles combinaciones dobles de inhibidor de COX-2, ácido zoledrónico y/o un taxótere proporcionaron una inhibición mejorada del crecimiento en comparación con cada uno de los agentes por sí solos en las líneas de células de cáncer de mama transfectadas HER-2/neu MCF/18 y transfectadas de vector de control MCF/neo. La combinación del inhibidor de COX-2 (SC 236) con ácido zoledrónico resultó ser aditiva en la línea de células transfectadas HER-2/neu. La combinación triple se tradujo en un pequeño incremento de la inhibición del crecimiento sobre y por encima del observado con cualquiera de las combinaciones dobles.

ES 2 301 710 T3

Ejemplo 21

(Referencia)

5 Inhibición del crecimiento de una línea de células de cáncer de próstata humano con la combinación de un inhibidor de COX-2 y ácido zoledrónico

Finalidad: La finalidad de este estudio fue evaluar el efecto de la combinación de un inhibidor de COX-2 con ácido zoledrónico sobre el crecimiento de células de cáncer de próstata.

10 *Método:* El efecto de la combinación del inhibidor de COX-2 (SC 236) y ácido zoledrónico en comparación con cualquiera de los agentes por sí solos se ensayó en las líneas de células de carcinoma de próstata humano DU-145. El número de células se determinó después de un tratamiento de tres días empleando el ensayo con colorante de tetrazolio MTT.

15 *Resultados:* El tratamiento con el inhibidor de COX-2 SC 236 (1-25 μ M) se tradujo en una inhibición del crecimiento dependiente de la dosis (0-77%). El tratamiento con ácido zoledrónico (1-10 μ M) proporcionó también una inhibición del crecimiento dependiente de la dosis (8-70%). La combinación de 3 μ M de ácido zoledrónico (inhibición 23%) y 5 μ M de SC 236 (inhibición 40%) se tradujo en un efecto inhibidor aditivo (inhibición 60%) sobre la línea 20 celular de próstata DU-145.

25 *Conclusión:* El bisfosfonato, el ácido zoledrónico y el inhibidor de COX-2 (SC 236) proporcionaron una inhibición del crecimiento dependiente de la dosis como agentes individuales. El tratamiento de la línea de células de carcinoma de próstata humano DU-145 con la combinación de estos dos agentes se tradujo en un efecto inhibidor aditivo en comparación con el observado con cualquiera de los agentes por sí solos.

30

35

40

45

50

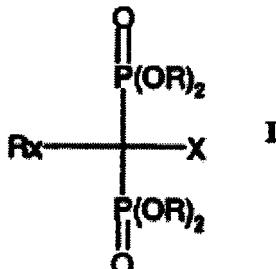
55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer de próstata, mieloma múltiple (MM), hipertensión inducida por tumores (TIH), metástasis ósea (BM) asociada con cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon o cáncer de próstata, que comprende, en combinación, un bisfosfonato, un inhibidor de COX-2 y un taxol o derivado del mismo.
- 10 2. Una composición según la reivindicación 1, en donde el bisfosfonato es un N-bisfosfonato.
- 15 3. Una composición según la reivindicación 1 o 2, en donde el bisfosfonato es un compuesto de fórmula I



en donde

X es hidrógeno, hidroxilo, amino, alcanoilo o un grupo amino sustituido por alquilo C₁-C₄, o alcanoilo;

30 R es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y

Rx es una cadena lateral que contiene un grupo amino opcionalmente sustituido, o un heterociclo nitrogenado (incluyendo heterociclos aromáticos nitrogenados);

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo.

4. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el bisfosfonato es ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico (ácido zoledrónico) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 5. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el inhibidor de COX-2 se elige del grupo consistente en rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib o un inhibidor de COX-2 consistente en un derivado de ácido 5-alquil-2-arylaminofenilacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo.

45 6. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el taxol o derivado del mismo es un taxol, paclitaxel, taxótere, docetaxel, un taxano, una taxina o cualquier otro derivado adecuado de taxol.

50 7. Uso de un bisfosfonato en la preparación de un medicamento para utilizarse en combinación con un inhibidor de COX-2 y un taxol para el tratamiento de cáncer de próstata, mieloma múltiple (MM), hipertensión inducida por tumores (TIH), metástasis ósea (BM) asociada con cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon o cáncer de próstata.

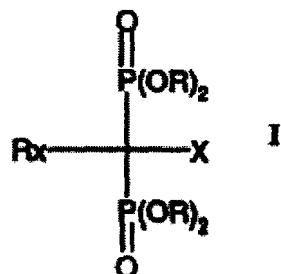
55 8. Uso de un inhibidor de COX-2 en la preparación de un medicamento para utilizarse en combinación con un bisfosfonato y un taxol para el tratamiento de cáncer de próstata, mieloma múltiple (MM), hipertensión inducida por tumores (TIH), metástasis ósea (BM) asociada con cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon o cáncer de próstata.

60 9. Uso de un taxol en la preparación de un medicamento para utilizarse en combinación con un bisfosfonato y un inhibidor de COX-2 para el tratamiento de cáncer de próstata, mieloma múltiple (MM), hipertensión inducida por tumores (TIH), metástasis ósea (BM) asociada con cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon o cáncer de próstata.

10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el bisfosfonato es un N-bisfosfonato.

ES 2 301 710 T3

11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde el bisfosfonato es un compuesto de fórmula I



X es hidrógeno, hidroxilo, amino, alcanoilo o un grupo amino sustituido por alquilo C₁-C₄, o alcanoilo;

R es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y

20 Rx es una cadena lateral que contiene un grupo amino opcionalmente sustituido, o un heterociclo nitrogenado (incluyendo heterociclos aromáticos nitrogenados);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo.

25 12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde el bisfosfonato es ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico (ácido zoledrónico) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 13. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en donde el inhibidor de COX-2 se elige del grupo consistente en rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib o un inhibidor de COX-2 consistente en un derivado de ácido 5-alquil-2-arylaminofenilacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquier hidrato del mismo.

35 14. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, en donde el taxol o derivado del mismo es un taxol, paclitaxel, taxótere, docetaxel, un taxano, una taxina o cualquier otro derivado adecuado de taxol.

40

45

50

55

60

65