

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 085**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/33</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/69</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/12</b>	(2006.01)	<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/202</b>	(2006.01)	<b>A61K 36/9066</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/341</b>	(2006.01)	<b>A61K 36/38</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/353</b>	(2006.01)	<b>A61K 36/82</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/355</b>	(2006.01)	<b>A61K 36/9068</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/357</b>	(2006.01)	<b>A61K 36/53</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/375</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/60</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/415</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/42</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2006 E 06737455 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 1858507**

54 Título: **Procedimientos y combinaciones de polifenol-coxib**

30 Prioridad:

**08.03.2005 US 660511 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**04.03.2013**

73 Titular/es:

**MITSUI NORIN CO., LTD (100.0%)  
HIBIYA CENTRAL BUILDING, 1-2-9, NISHI-  
SHINBASHI MINATO-KU  
TOKYO 105-8427, JP**

72 Inventor/es:

**HARA, YUKIHIKO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 397 085 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimientos y combinaciones de polifenol-coxib

**Campo de la invención**

El campo de la invención son agentes farmacéuticos para el tratamiento y la quimioprevención de las enfermedades neoplásicas.

**Antecedentes de la invención**

Los extractos de té verde y sus constituyentes aislados han sido descritos en numerosos informes como agentes antineoplásicos. Por ejemplo, la patente de EE.UU. Nº 6.428.818 ilustra el uso de extractos de té verde con una composición específica como agentes terapéuticos contra diversos sarcomas y carcinomas humanos. También se ha informado previamente acerca del extracto de té verde para potenciar el efecto de determinados agentes antineoplásicos, incluyendo adriamicina y doxorubicina (por ejemplo, Sugiyama y Sadzuka, 1998, Cancer Lett. 133:19-26, o Sadzuka y col., 1998, Clin. Cáncer. Res. 4:153-156). En estos estudios, el té verde en combinación con adriamicina inhibía el crecimiento tumoral en células de sarcoma de ovario M5076, mientras que la adriamicina en solitario no inhibía el crecimiento tumoral en esas células. Se observaron efectos similares con el extracto de té verde y la doxorubicina en la misma línea celular. El extracto de té verde en combinación con doxorubicina también potencia el efecto inhibitorio sobre los tumores de ascitis de Ehrlich en ratones portadores de tumores, presumiblemente mediante el aumento de la concentración de doxorubicina en el tumor, pero no en el tejido normal. En el documento Clin. Cancer Res., 15 de agosto de 2003; 9(9):3312-9 se pueden encontrar referencias adicionales a las propiedades antineoplásicas de los extractos de té verde, y especialmente del Polyphenon E.

En otros ejemplos, se ha afirmado que la administración de una cantidad farmacológicamente eficaz de EGCg reduce la incidencia del cáncer de pulmón en un mamífero (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. Nº 5.391.568). Además, también se ha demostrado que el EGCg potencia el efecto de determinados fármacos en la prevención del cáncer *in vitro*. Por ejemplo, se demostró que el EGCg potencia el efecto apoptótico de sulindac y tamoxifeno. En ese estudio, los autores contemplaban que el EGCg aumentara la concentración intracelular de los fármacos (Suganuma y col., 1999, Cancer Res. 59:44-47). Referencias adicionales describen combinaciones de polifenoles seleccionados (por ejemplo, EGCG y ECG) para tratar tipos específicos de cáncer tal como se ilustra en la patente de EE.UU. Nº 6.410.061.

En estrategias alternativas de tratamiento y/o prevención del cáncer, se emplean inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de la COX-2) como agentes terapéuticos. Por ejemplo, la patente de EE.UU. Nº 6.486.204 ilustra el uso de determinados fármacos inhibidores de la COX-2 como agentes terapéuticos en el tratamiento contra el cáncer de próstata. En las patentes de EE.UU. Nº 6.552.075 y Nº 6.499.645 se informa acerca de usos similares de inhibidores de la COX-2 seleccionados en los que los inhibidores de la COX-2 se administran como fármacos anticancerosos. Dependiendo del tipo de polifenol del té verde, se pueden inhibir la COX-1 o la COX-2 con relativa buena selectividad, lo que da como resultado determinados efectos terapéuticos contra el cáncer de vejiga y de próstata como se informa en Am. J. Surg., noviembre de 2004; 188 (5):505-10 o en Int. J. Cancer, 10 de febrero de 2005; 113 (4):660-9.

El documento DRAGNEV KONSTANTIN H y col.: "Lung cancer prevention: the guidelines", CHEST, enero de 2003, vol. 123, nº 1, Supl., enero de 2003 (2003-01), páginas 60S-71 S, desvela una pluralidad de sustancias como agentes candidatos quimiopreventivos del cáncer de pulmón. El documento no da pistas acerca de qué sustancias son una combinación especialmente adecuada para la prevención del cáncer de pulmón.

Sin embargo, aunque se puede obtener por lo menos algún efecto deseable utilizando polifenoles o inhibidores de la COX, sigue habiendo numerosas desventajas. Entre otras cosas, la biodisponibilidad de los polifenoles es relativamente baja en comparación con las concentraciones eficaces *in vitro*. Además, los inhibidores de la COX-2 tienden a tener un efecto limitado, a menos que se administren en dosis relativamente grandes. Sin embargo, se ha informado recientemente que las dosis elevadas están implicadas en eventos cardíacos adversos.

Por lo tanto, aunque se conocen en la técnica numerosas composiciones y procedimientos para agentes farmacéuticos para el tratamiento y la quimioprevención de las enfermedades neoplásicas, todos o casi todos ellos tienen una o más desventajas. Por lo tanto, todavía existe una necesidad de agentes farmacéuticos mejorados para el tratamiento y la quimioprevención de las enfermedades neoplásicas.

**Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a una composición y al uso de una composición en la fabricación de un medicamento en la que se proporcionan un polifenol y un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) no-polifenol, más generalmente como una combinación terapéuticamente eficaz, en la que el polifenol es galato de epigallocatequina y el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) no-polifenol es celecoxib. Una combinación de este tipo se formula preferentemente de manera que el efecto antineoplásico del polifenol sea potenciado por el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 no-polifenol (y/o viceversa).

Por lo tanto, en la materia objeto de la invención, una composición farmacéutica comprende por lo menos un polifenol (galato de epigalocatequina) en combinación con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 no-polifenol (celecoxib). Más preferentemente, el inhibidor de la COX-2 y el polifenol se encuentran presentes en una cantidad eficaz para reducir la incidencia de tumores y/o el número de tumores en un mamífero (por lo general un ser humano), en la que los tumores especialmente contemplados incluyen cáncer de pulmón, de vejiga, de próstata y de colon.

Aunque generalmente resulta preferente que el polifenol y el inhibidor de la COX-2 se administren conjuntamente en una única formulación, también se consideran adecuadas formulaciones y modos alternativos (por ejemplo, la administración de unidades de dosificación separadas). Independientemente de la formulación concreta, generalmente resulta preferente que se asocie la composición con una información que indique que la composición es eficaz para reducir por lo menos uno de entre incidencia de tumores y número de tumores. Visto desde otra perspectiva, los inventores también desvelan un producto nutracéutico que comprende un polifenol en combinación con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 no-polifenol.

Por consiguiente, en un aspecto de la presente descripción, un procedimiento para proporcionar un producto farmacéutico o nutracéutico incluye una etapa en la que se proporciona una primera y/o una segunda composición farmacéutica (la primera composición farmacéutica comprende por lo menos un polifenol, y la segunda composición farmacéutica comprende un inhibidor de la COX-2 no-polifenol). En otra etapa, se proporciona una información que da instrucciones para la administración conjunta de las composiciones farmacéuticas primera y segunda.

Más preferentemente, el polifenol en tales procedimientos de la presente descripción es un polifenol aislado, e incluye galato de epigalocatequina. Por lo general, las composiciones que contienen polifenol comprenden uno o más extractos vegetales, y lo más preferentemente Polyphenon E. Con respecto a la administración adecuada, generalmente resulta preferente que las composiciones farmacéuticas primera y segunda se administren conjuntamente en una cantidad eficaz para reducir por lo menos uno de entre incidencia de tumores y número de tumores en un mamífero.

Diversos objetos, características, aspectos y ventajas de la presente invención se pondrán de manifiesto a partir de la siguiente descripción detallada de las formas de realización preferentes de la invención. La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. La materia objeto que no es abarcada por el ámbito de las reivindicaciones no forma parte de la presente invención.

### **Descripción detallada**

Los inventores han descubierto inesperadamente que la actividad antineoplásica de los inhibidores de la COX-2 se puede aumentar considerablemente mediante una terapia de combinación de inhibidores de la COX-2 con uno o más polifenoles. Sorprendentemente, hay que reseñar que el efecto antineoplásico aumentado no es sólo sinérgico en términos de reducción de la incidencia de tumores, sino que también reduce considerablemente el número de tumores.

Por lo tanto, en un aspecto preferente de la materia objeto de la invención, se contempla que una composición farmacéutica tenga por lo menos un polifenol en combinación con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 no-polifenol como se define en las reivindicaciones. Por ejemplo, una composición ejemplar puede incluir celecoxib en una dosis unitaria única de entre 200 mg y 800 mg en combinación con EGCG en una dosis unitaria única de entre 400 mg y 1.200 mg. Más generalmente, se contempla que tales cantidades del polifenol y del inhibidor de la COX-2 sean eficaces como dosis profilácticas y/o terapéuticas cuando la administración es durante un período de por lo menos tres días, más generalmente por lo menos siete días, y lo más generalmente por lo menos veinte días. Entre otros efectos beneficiosos, se contempla en general que la combinación reduzca la incidencia de tumores y/o el número de tumores en una cantidad de por lo menos el 10 %, más generalmente por lo menos el 25 %, incluso más generalmente por lo menos el 40 %, y lo más generalmente por lo menos el 50 % en comparación con la incidencia de tumores y/o el número de tumores sin tratamiento.

Sin embargo, en general, y fuera del ámbito de las presentes reivindicaciones, se debe reconocer que también se consideran adecuados numerosos polifenoles distintos de EGCG para su uso en el presente documento. Entre otros polifenoles, se contempla que los compuestos apropiados también incluyan catequina (C), epicatequina (EC), galocatequina (GC), galato de galocatequina (GCG), epigalocatequina (EGC) y galato de epicatequina (ECG). Se debe reseñar adicionalmente que los polifenoles contemplados en el presente documento incluyen isómeros ópticos, centros quirales, y/o estereoisómeros. Por lo tanto, en el presente documento se contemplan todas estas formas (y mezclas de las mismas). Aunque generalmente resulta preferente que el polifenol se proporcione como un compuesto único y sintético (por ejemplo, con una pureza de por lo menos el 90 %), también se consideran adecuadas las combinaciones de dos o más polifenoles. Aunque generalmente resulta preferente que el polifenol sea aislado de una fuente natural, se debe entender que uno o más polifenoles también pueden ser sintéticos.

Cuando en las combinaciones contempladas se emplea más de un polifenol, resulta especialmente preferente que la combinación se aisle de una planta (por ejemplo, planta del té, uva, arándano, etc.), y lo más preferentemente del té verde. Tales aislados de polifenol se pueden normalizar a un contenido específico de EGCG, pero también pueden

5 ser extractos crudos. Por ejemplo, un porcentaje típico de las catequinas individuales diversos extractos de té verde es 10 %-15 % de EGCg, 2 %-3 % de ECG, 2 % de EC, y 2 %-3 % de EGC (Suganuma y col., 1999, Can. Res. 59:44-47). Además, también pueden estar presentes otros muchos compuestos, incluyendo cafeína, teobromina, teofilina y ácidos fenólicos, tales como ácido gálico, como constituyentes del té verde en cantidades menores que los polifenoles (Ahmad y col., 1998, Nutrition and Chemical Toxicity, John Wiley and Sons, Sussex, Inglaterra, págs. 301-343). Cuando se desee, y especialmente cuando se administren dosis relativamente altas, el extracto puede ser descafeinado por lo menos en cierto grado (por ejemplo, menos del 0,5 % en peso, más generalmente menos del 0,1 % en peso). Entre otros extractos contemplados, los extractos de polifenol especialmente adecuados incluyen Polyphenon E y Polyphenon B, ambos disponibles en el mercado en Mitsui Norin Japan (1-2-9 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokio, 105-8427, Japón). Cuando resulte deseable, los extractos vegetales que contienen polifenol se pueden modificar añadiendo y/o eliminando uno o más constituyentes para producir una composición química concreta. Por ejemplo, se puede enriquecer un extracto vegetal con EGCg, o se pueden eliminar selectivamente catequinas galoiladas (por ejemplo, EC, C).

15 Dependiendo de la composición química concreta de los polifenoles contemplados, la cantidad de los polifenoles en una unidad de dosificación individual puede variar considerablemente. Por ejemplo, las unidades de dosificación contempladas pueden tener un contenido de polifenol de entre 10 mg y 50 mg, más generalmente entre 100 mg y 250 mg, incluso más generalmente entre 200 mg y 500 mg, y lo más generalmente entre 200 mg y 1.500 mg (o incluso mayor). De manera similar, se debe reconocer que el polifenol se puede administrar en numerosas formulaciones, y las formulaciones especialmente preferentes incluyen formulaciones orales en forma sólida (por ejemplo, polvo de polifenol de extractos de té) o líquida (por ejemplo, extracto de té líquido). Existen numerosas formulaciones orales disponibles en el mercado conocidas en la técnica, y todas ellas se consideran adecuadas para uso en el presente documento. Además, diversas referencias ilustran procedimientos para la preparación de composiciones de polifenol (por ejemplo, la patente de EE.UU. Nº 6.210.679, el documento JP 01175978 o el documento JP 2004147508), todos ellos considerados adecuados para su uso en el presente documento. Además, y especialmente cuando se desea que la concentración de polifenol en un sujeto se mantenga en un nivel relativamente alto, las formas de dosificación adecuadas incluyen formas de liberación lenta, formas de dosificación alta, y/o formas de dosificación para múltiples administraciones diarias. Lo más generalmente, las dosis diarias estarán en el intervalo comprendido entre 50 mg y 1.500 mg, e incluso más generalmente entre 200 mg y 1.500 mg.

30 Con respecto a los inhibidores de la COX-2 adecuados, se desvela en general y fuera del ámbito de la presente invención, que todos los compuestos con actividad inhibitoria contra COX-2 se consideran adecuados para su uso en el presente documento. Sin embargo, los inhibidores de la COX-2 especialmente preferentes son relativamente selectivos y presentan sólo una baja a mínima inhibición de COX-1. Por lo tanto, los inhibidores de la COX-2 especialmente preferentes incluyen rofecoxib, celecoxib y valdecoxib. El inhibidor de la COX-2 de la presente invención es celecoxib. Con respecto a la posología y a la vía de administración de los inhibidores de la COX-2 adecuados se contempla generalmente que las posologías y las vías sean similares o idénticas a las que se encuentran actualmente en el mercado. Por ejemplo, cuando el inhibidor de la COX-2 es rofecoxib, las dosis diarias preferentes están en el intervalo comprendido entre aproximadamente 12,5 mg y 250 mg (y en determinados casos incluso superior). Cuando el inhibidor de la COX-2 es celecoxib, las dosis diarias preferentes están en el intervalo comprendido entre aproximadamente 100 mg y 600 mg (e incluso superior), y cuando el inhibidor de la COX-2 es valdecoxib, las dosis diarias preferentes están en el intervalo comprendido entre aproximadamente 10 mg y 40 mg, e incluso superior.

45 Los compuestos desvelados adicionalmente incluyen los descritos en la solicitud de patente de EE.UU. Nº 2004/0053985, o Nº 2000/30091656, y la patente de EE.UU. Nº 6.239.173, o Nº 6.083.969, y en el documento WO2004/072057. Otros inhibidores de la COX-2 desvelados también pueden presentar menos especificidad respecto a la COX-1. Por lo tanto, los inhibidores de la COX-2 desvelados también pueden incluir diversos salicilatos (y especialmente ácido acetilsalicílico), y complejos de ácido bórico (véase, por ejemplo, la solicitud de patente de EE.UU. Nº 2004/0110724). En otros aspectos alternativos, el inhibidor de la COX-2 no-polifenol también puede ser una preparación y/o un compuesto aislado de una planta, y las plantas especialmente contempladas incluyen aquellas conocidas o de las que se ha informado que tienen actividad inhibitoria de la COX-2. Por ejemplo, las plantas adecuadas incluyen *Rosmarinus sp.*, *Uncaria tomentosa*, *Hypericum sp.*, *Curcuma sp.*, *Zingiber sp.*, *Ocimum sp.*, *Vitis sp.*, *Tripterygium wilfordii*, *Berberis sp.*, *Morinda sp.*, *Acacia sp.*, y *Coptis sp.*

55 Lo más generalmente, el inhibidor de la COX-2 y el polifenol vegetal se administran al mismo tiempo (por ejemplo, lo más generalmente a los pocos minutos, menos generalmente a las pocas horas) para conseguir las concentraciones farmacéuticamente eficaces de ambos compuestos en suero al mismo tiempo. Por lo tanto, en otros aspectos preferentes de la materia objeto de la invención, se suele recomendar la administración conjunta de formas de dosificación separadas. Como alternativa, el inhibidor de la COX-2 y el polifenol vegetal también se pueden combinar en una única forma de dosificación.

60 En otros aspectos adicionales contemplados y alternativos de la materia objeto de la invención, un producto nutracéutico puede comprender un polifenol en combinación con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 no-polifenol como se desvela en las reivindicaciones, en el que por lo menos uno de los polifenoles y el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 no -polifenol se prepara a partir de una planta. Lo más generalmente, el polifenol y el inhibidor de la

COX-2 se preparan a partir de una planta, y se combinan con un vehículo comestible sólido o líquido. Por ejemplo, la preparación de polifenol se puede aislar a partir de té verde o té negro (por ejemplo, preferentemente como composición disponible en el mercado, y especialmente como Polyphenon E o Polyphenon B). Con respecto a la dosis diaria de los polifenoles, se aplican las mismas consideraciones indicadas anteriormente. Por lo tanto, el producto nutracéutico puede incluir entre 50 y 1.500 mg de polifenoles de té verde, más generalmente entre 200 mg y 1.200 mg, y lo más generalmente entre 250 y 100 mg de polifenoles de té verde.

En aspectos preferentes de tales composiciones, el inhibidor de la COX-2 no-polifenol puede ser un extracto vegetal que se prepara a partir de *Curcuma sp.*, *Zingiber sp.*, y otras plantas conocidas por presentar inhibición de la COX-2, o un ingrediente sintético o aislado de tales plantas. Los ingredientes ejemplares incluyen ascorbato, silimarina, vitamina E, ácido gamma linoleico, ácidos grasos omega-3, vainiloides, incluyendo curcumina, gingerol, shogaol, paradol, etc., que están por lo general presentes en una unidad de dosificación individual en una cantidad comprendida entre 1 mg y 1.000 mg, más generalmente entre 10 mg y 500 mg, y lo más generalmente entre 100 mg y 400 mg.

Los productos nutricionales pueden estar en todas las formas conocidas, y se debe reconocer que el polifenol y el inhibidor de la COX-2 se pueden administrar conjuntamente en un único producto, o por separado como dos productos distintos. Por ejemplo, los productos nutricionales adecuados incluyen aquellos que tienen ingredientes adicionales nutricionalmente útiles (por ejemplo, barras aperitivas, bebidas, productos multivitamínicos u otros productos alimenticios enriquecidos [por ejemplo, cereales]), y aquellos en los que el polifenol y/o el inhibidor de la COX-2 es/son el principal principio activo (por ejemplo, en forma de polvo, jarabe, comprimido, cápsula, etc.)

Por lo tanto, los inventores también contemplan el uso de una composición en la fabricación de un producto farmacéutico o nutracéutico, en el que la primera composición incluye por lo menos una de entre una composición farmacéutica primera y segunda, en la que la primera composición farmacéutica comprende por lo menos un polifenol (es decir, el galato de epigallocatequina), y en la que la segunda composición farmacéutica comprende un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 no-polifenol (es decir, celecoxib).

Se debe entender que la administración conjunta del polifenol y el inhibidor de la COX-2 en los procedimientos contemplados incluye todas las maneras de administración del polifenol y la COX-2. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar simultáneamente en una unidad de dosificación individual (por ejemplo, como barrita aperitiva o complemento dietético administrado por vía oral [por ejemplo, cápsula]), o individualmente en aproximadamente el mismo tiempo (por ejemplo, como dos cápsulas separadas). Por otra parte, la administración conjunta puede ser también de una manera en la que el polifenol se administra en un momento determinado, y el inhibidor de la COX-2 se administra en un segundo momento determinado (por ejemplo, separados por más de 15 minutos, más de 1 hora, o incluso más), siempre que las concentraciones en suero de ambos compuestos se puedan medir al mismo tiempo. La administración conjunta se realiza preferentemente a una dosis eficaz para reducir por lo menos uno de entre incidencia de tumores y número de tumores (por ejemplo, cáncer de pulmón, de colon, de vejiga o de próstata).

Con respecto a la información, resulta preferente que la información que se proporciona esté expuesta, impresa o presentada visualmente de otra manera (por ejemplo, en un folleto de ventas, un anuncio en la Internet, etc.) Como alternativa, o adicionalmente, la información también puede estar en un formato audible, incluyendo anuncios de radio, programas de entrevistas, publirreportajes, etc.). Lo más preferentemente, la información está en un formato impreso y asociada al producto farmacéutico y/o nutracéutico. Por ejemplo, la información se puede proporcionar como un prospecto, o se puede estampar en el recipiente que incluye el producto farmacéutico y/o nutracéutico. En otros aspectos contemplados, la información puede proporcionar adicionalmente la información de que la combinación es eficaz como agente preventivo o incluso terapéutico para el tratamiento contra una enfermedad neoplásica, y especialmente para la prevención o reducción de la incidencia y/o el número de tumores.

### **Experimentos**

#### *Administración de los polifenoles contemplados*

Como ya se ha analizado anteriormente, se pueden administrar numerosos polifenoles aislados y/o sintéticos, sin embargo, en los aspectos especialmente preferentes, se emplea una mezcla de polifenoles aislados a partir de té verde. Las mezclas de polifenoles más preferentes están disponibles en el mercado como Polyphenon E de Mitsui Norin. El polifenol de la presente invención es galato de epigallocatequina. Entre las numerosas formulaciones y posologías alternativas para la administración oral, las posologías preferentes y los programas de administración se describen en Clin. Cancer Res., 15 de agosto de 2003; 9 (9):3312-9.

#### *Administración de los inhibidores de la COX-2 contemplados*

De manera similar, se contempla que se puedan administrar diversos inhibidores de la COX-2 según diversas posologías y programas. Sin embargo, en los aspectos especialmente preferentes, los inhibidores de la COX-2 se administran según posologías y planes prescritos por lo común por un médico para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (por ejemplo, celecoxib y rofecoxib a dosis diarias de 200 mg a 800 mg y de 12,5 mg a 50 mg, respectivamente). Lo más preferentemente, y cuando se tolera, las dosis se ajustan a las cantidades más altas toleradas. El inhibidor de la COX-2 de la presente invención es Celecoxib.

*Efecto de los inhibidores de la COX-2 en combinación con EGCG o Polyphenon E en la incidencia y el número de tumores de pulmón inducidos por cisplatino en ratones A/J*

Se estima que el riesgo de padecer cáncer de pulmón secundario en los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y pequeñas es del 1 % al 2 % y del 2 % al 10 % por paciente y año, respectivamente. El cisplatino se utiliza ampliamente en el tratamiento del cáncer de pulmón y también es conocido como carcinógeno en animales de experimentación. Los inventores han informado recientemente que el galato de (-)-epigallocatequina o el inhibidor de la COX-2, celecoxib, inhiben parcialmente los tumores de pulmón inducidos por cisplatino en ratones A/J cuando se administran como compuestos individuales (Carcinogenesis. 21(5): 915, 2000; Proc AACR 44 #4920: 981, 2003). Sin embargo, no se había realizado/publicado una combinación de estos y otros compuestos. Los resultados de los tratamientos de combinación se proporcionan a continuación en las secciones respectivas del Experimento 1 y 2 que se presentan a continuación.

*Experimento 1*

Entre otros modelos investigados (datos no mostrados), se utilizaron ratones A/J para evaluar los efectos de la administración oral de Celecoxib en combinación con EGCG o Polyphenon E sobre la carcinogenicidad inducida por cisplatino. Sorprendentemente, el cisplatino se utiliza ampliamente en el tratamiento contra el cáncer de pulmón humano, sin embargo, también es conocido como un potente carcinógeno en diversos animales.

Los resultados se resumen en la **Tabla 1** en la que CDDP se refiere a animales tratados con cisplatino, CDDP + EGCG se refiere a animales tratados con cisplatino seguido de tratamiento con EGCG, y en la que CDDP + EGCG + Cox (número) se refiere a animales tratados con cisplatino, EGCG, y Celecoxib. De forma similar, CDDP + Cox (número) + Polyphenon E se refiere a animales tratados con cisplatino, Polyphenon E, y Celecoxib. Cada grupo de animales tenían 10 ratones.

Tabla 1

GRUPO	COMPOSICIÓN	INCIDENCIA	NÚMERO
1	CDDP	0,9	2,2
2	CDDP + EGCG	0,8	1,2
3	CDDP + Cox 150	0,9	2,1
4	CDDP + Cox 1.500	0,91	1,91
5	CDDP + Cox 150 + EGCG	0,82	1,64
6	CDDP + Cox 1.500 + EGCG	0,64	1,18
7	CDDP + Cox 150 + Polyphenon E	0,7	1,7
8	CDDP + Cox 1.500 + Polyphenon E	0,75	1,25

Como testigo, se trataron ratones A/J con CDDP utilizando protocolos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe adicionalmente más adelante. De 10 ratones, 9 ratones (90 %) desarrollaron tumores, y el número promedio fue de 2,2.

El tratamiento con EGCG en solitario (véase más adelante) se realizó en los animales del grupo 2. En este caso, el 80 % de los ratones desarrollaron tumores en un número significativamente reducido (un 45 % menos que el testigo). Se sometieron a ensayo los efectos del Celecoxib a dosis bajas y a dosis altas en los grupos 3 y 4 en los que se mezcló el inhibidor de la COX-2 con la dieta a una concentración de 150 ppm o 1.500 ppm como se indica mediante los números entre paréntesis (véase más adelante). En este caso, la supresión de los tumores, así como su número, parece insignificante en ambos grupos de dosificación y no parece estadísticamente diferente del grupo testigo.

Se sometió a ensayo el efecto del EGCG en combinación con el inhibidor de la COX-2 a dosis alta y baja en los grupos de 5 y 6 (véase más adelante). Sorprendentemente, a posologías más altas de celecoxib, la combinación con EGCG reducía considerablemente la incidencia y el número de tumores (del 90 % al 64 % y de 2,2 a 1,18) a un nivel estadísticamente significativo. A dosis más bajas de Celecoxib, la combinación con EGCG reducía moderadamente la incidencia y el número de tumores (del 90 % al 82 % y de 2,2 a 1,64) a un nivel estadísticamente significativo. Para estos experimentos, se disolvió EGCG en el agua de bebida a una concentración del 0,1 % (peso/volumen). Curiosamente, el EGCG en solitario no podía reducir significativamente la incidencia de tumores, pero redujo el número de tumores en casi un 50 %.

Se sometió a ensayo el efecto de Polyphenon E en combinación con dosis alta y baja de inhibidor de la COX-2 en los grupos de 7 y 8 (véase más adelante). Sorprendentemente, a posologías más altas de Celecoxib, la combinación con Polyphenon E reducía moderadamente la incidencia de tumores y el número de tumores (del 90 % al 70 % y de 2,2 a 1,7) a nivel estadísticamente significativo. A dosis más bajas de Celecoxib, la combinación con Polyphenon E reducía la incidencia de tumores y el número de tumores (del 90 % al 75 % y de 2,2 a 1,12) a un nivel estadísticamente significativo. Para estos experimentos, se disolvió Polyphenon E en el agua de bebida a una concentración del 0,17 %.

#### Experimento 2

En este estudio, se dividieron en siete grupos ratones hembra A/J (de 4 semanas de edad): grupo 1, sin tratamiento; grupo 2, celecoxib a dosis baja (dieta con 150 mg/kg); grupo 3, celecoxib a dosis alta (dieta con 1.500 mg/kg); grupo 4, EGCG al 0,1 % + tratamiento con celecoxib a dosis baja (dieta con 150 mg/kg), grupo 5, EGCG al 0,1 % + celecoxib a dosis alta (dieta con 1.500 mg/kg); grupo 6, Polyphenon E al 0,17 % + celecoxib a dosis baja (dieta con 150 mg/kg); grupo 7, Polyphenon E al 0,17 % + celecoxib a dosis alta (dieta con 1.500 mg/kg). Se trató a todos los ratones con cisplatino (1,62 mg/kg de peso corporal, i.p.) una vez a la semana durante 10 semanas de las 7 a las 16 semanas de edad. Los ratones de los grupos 2, 3, 4, 5, 6, y 7 fueron alimentados exclusivamente con dieta experimental preparada mezclando celecoxib. Se proporcionó EGCG y Polyphenon E en el agua de bebida. Se sacrificaron siete grupos de ratones a las 26 semanas después del tratamiento. Los resultados de este experimento se presentan a continuación en la **Tabla 2**.

Tabla 2

GRUPO	COMPOSICIÓN	INCIDENCIA	NÚMERO
1	CDDP	95 %	2,2
2	Cox 150	95 %	2,1
3	Cox 1.500	85,7 %	1,7
4	Cox 150 + EGCG al 0,1 %	71,4 %	1,4
5	Cox 1.500 + EGCG al 0,1 %	66,7 %	1,3
6	Cox 150 + Polyphenon E al 0,17 %	80 %	2,0
7	Cox 1.500 + Polyphenon E al 0,17 %	65 %	1,1

De forma similar al Experimento 1 anteriormente indicado, la incidencia de tumores y el número de tumores (un número de tumores/ratón, media  $\pm$  SD) fueron del 95 % (19/20) y  $2,2 \pm 1,5$  en el grupo 1, del 95 % (19/20) y  $2,1 \pm 1,3$  en el grupo 2, del 85,7 % (18/21) y el  $1,7 \pm 1,2$  en el grupo 3, del 71,4 % (15/21) y  $1,4 \pm 1,2$  en el grupo 4, del 66,7 % (14/21) y  $1,3 \pm 1,4$  ( $p < 0,05$  en comparación con el grupo 1) en el grupo 5, del 80 % (16/20) y  $2,0 \pm 1,4$  en el grupo 6, y del 65 % (13/20) y  $1,1 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$  en comparación con el grupo 1) en el grupo 7.

Por lo tanto, los datos sugieren claramente que los inhibidores de la COX-2, al combinarse con EGCG, presentan un efecto terapéutico y quimiopreventivo sinérgico en ratones. El Celecoxib, al combinarse con EGCG o Polyphenon E, reducía significativamente la incidencia de tumores, así como su número, en ratones tratados con cisplatino. Además, el celecoxib a dosis baja impedía significativamente la pérdida de peso inducida por cisplatino ( $p < 0,05$ ). Estos hallazgos sugieren que el celecoxib, al combinarse con EGCG o Polyphenon E, puede inhibir de manera más eficaz la tumorigénesis inducida por cisplatino.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un polifenol y un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) no-polifenol, en la que el polifenol es galato de epigalocatequina y en la que el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) no-polifenol es celecoxib.
- 5 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el por lo menos un polifenol y el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 se formulan en unidades de dosificación separadas.
3. La composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 2, en la que el por lo menos un polifenol se encuentra presente en la composición como parte de una mezcla de polifenoles químicamente distintos.
- 10 4. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que la mezcla de polifenoles químicamente distintos comprende Polyphenon E.
5. Uso de una composición en la fabricación de un medicamento para reducir la incidencia de tumores o el número de tumores, que comprende incluir en la composición por lo menos un polifenol y un inhibidor de la COX-2 no-polifenol, en la que el polifenol es galato de epigalocatequina y en la que el inhibidor de la COX-2 no-polifenol es celecoxib, y en el que una dosis del inhibidor de la ciclooxigenasa-2 no-polifenol es de entre 5 mg y 500 mg al día, y en el que una dosis del polifenol es de entre 50 mg y 1.500 mg al día.
- 15 6. El uso de la reivindicación 5, en el que el medicamento se formula para permitir la administración conjunta del polifenol y del inhibidor de la ciclooxigenasa-2 al mismo tiempo.
7. El uso de una de las reivindicaciones 5 ó 6, en el que la incidencia de tumores y el número de tumores es una incidencia de tumores de pulmón y un número de tumores de pulmón.
- 20 8. El uso de una de las reivindicaciones 5 a 7, en el que el polifenol y el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 se formulan en una unidad de dosificación individual.