

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 924**

51 Int. Cl.:

A61K 31/415 (2006.01) **A61K 31/427** (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/5575 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2013** **E 15179077 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019** **EP 2965759**

54 Título: **Compuesto antiviral y terapia de combinación de inhibidores de la COX-2 para la fibromialgia**

30 Prioridad:

06.02.2012 US 201261595507 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.06.2020

73 Titular/es:

INNOVATIVE MED CONCEPTS, LLC (100.0%)
1837 Commons North Drive
Tuscaloosa, AL 35406, US

72 Inventor/es:

PRIDGEN, WILLIAM L.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 769 924 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

Compuesto antiviral y terapia de combinación de inhibidores de la COX-2 para la fibromialgia

Campo

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y kits para uso en el tratamiento de la fibromialgia utilizando terapias de combinación.

Antecedentes

10 La fibromialgia (FM), un trastorno sistémico común, mal diagnosticado con frecuencia que a menudo se presenta con el síndrome de intestino irritable (IBS) y el síndrome de fatiga crónica (CFS), se clasifica generalmente como un síndrome somático funcional (FSS). Mientras que los pacientes con mialgia, fatiga y otros síntomas somáticos funcionales han sido reconocidos en la literatura médica desde hace siglos, muchos médicos creen que FM y FSS relacionados no sean nada más que una condición psicosomática. Los escépticos incluso han cuestionado la validez de FM como una entidad clínica distinta, expresando su preocupación por la naturaleza subjetiva del dolor crónico, la falta de pruebas de laboratorio estándar y el sesgo del examen de los puntos sensibles (TP). Los pacientes con FM suelen experimentar períodos prolongados de dolor acompañado de rigidez. Los síntomas asociados pueden incluir trastornos del sueño, fatiga, disfunción cognitiva, síntomas depresivos, dolores de cabeza y ansiedad. Los pacientes a menudo informan de la aparición de sus síntomas después de un período de estrés emocional y/o físico considerable.

20 No existe una norma común para el diagnóstico de FM y actualmente no existen pruebas de laboratorio para diagnosticar el trastorno. El diagnóstico se basa en los síntomas y el examen físico. Los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para la clasificación de FM requieren la presencia de dolor generalizado durante al menos 3 meses que involucran 4 cuadrantes del cuerpo, así como dolor a la presión a la palpación en al menos 11 de los 18 sitios anatómicos estandarizados. Aunque la etiología y la patogénesis de la enfermedad no se entienden claramente, una combinación de interacciones entre los factores estresantes externos, construcciones conductuales y psiquiátricas, neurotransmisores, hormonas, los sistemas inmunológico y nervioso simpático parecen estar implicados. El diagnóstico inicial de la FM se hace generalmente entre las edades de 20 y 50 años. En los Estados Unidos, se estima que del 2% al 4% de la población está afectada por FM. Aunque las mujeres representan el 90% de estos pacientes, la FM también se produce en los hombres y niños de todos los grupos étnicos.

30 El exceso de dolencias, junto con las limitaciones de tiempo de una práctica médica ocupada con frecuencia abruma a los médicos, dando lugar a los médicos frustrados y pacientes antagonizados. Desafortunadamente, el secreto para entender la FM se puede evaluar todo el espectro de las dolencias. Cuando se unen FM con el CFS y el IBS, el conjunto de síntomas y signos es desalentador para analizar.

35 El objetivo de la terapia con fármacos para la FM es principalmente sintomático. El tratamiento tradicional es multifacético e incluye medicamentos antiepilépticos tales como la pregabalina y la gabapentina. The U.S. Food and Drug Administration también ha aprobado los inhibidores de la reabsorción de serotonina y la norepinefrina, clorhidrato de duloxetine y clorhidrato de milnacipran, para el manejo de la FM.

Los antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos y relajantes musculares también se han utilizado en el tratamiento de la FM.

40 La estrategia común de elección para la mayoría de los médicos es disminuir el dolor y aumentar la función sin promover la polifarmacia. Desafortunadamente, el tratamiento médico ineficaz y un exceso de fármacos prescritos a menudo, resulta en un deterioro continuo de la salud del paciente. Por lo tanto, existe una necesidad de nuevos tratamientos más eficaces para los pacientes que sufren de síndromes somáticos funcionales.

El uso de la nimesulida, un inhibidor selectivo de la COX-2, se menciona en la Publicación de la Solicitud de la Patente de los Estados Unidos No. 2009/0258947, en combinación con otros agentes activos, incluyendo agentes anti-virales, para su uso en el tratamiento de trastornos indicados para NSAID tales como la fibromialgia.

45 El uso de los inhibidores selectivos de COX-2 (por ejemplo, celecoxib, meloxicam), como se menciona en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos No. 2003/0195242, se puede combinar con otros compuestos conocidos por ser eficaces para reducir, pero no eliminar la recurrencia de los virus del herpes (por ejemplo, aciclovir, famciclovir, inhibidor de la timidina quinasa viral y otros inhibidores parcialmente eficaces de recurrencia de HSV), para inhibir la recurrencia de una infección por el virus del herpes latente, tales como una infección herpética ocular recurrente que es dolorosa.

50 El uso de valaciclovir, como se menciona por Kendall, et al., in J. Rheumatology (2004) 31, 783-784, para el tratamiento de los pacientes con fibromialgia, no fue exitoso y el valaciclovir no fue recomendado como terapia para la fibromialgia.

El uso de valaciclovir es mencionado por Lerner, et al., in In Vivo (2007) 21, 707-714, para el tratamiento de síndrome de fatiga crónica en un subconjunto de pacientes con infección por el virus Epstein-Barr.

5 El uso de un inhibidor de la COX-2, como se menciona en la Publicación de la Solicitud de la Patente de los Estados Unidos No. 2005/0014729, se puede combinar con uno o más agentes de tratamiento dermatológico, incluyendo agentes antivirales (por ejemplo, aciclovir, famciclovir y valaciclovir), para el tratamiento de trastornos dermatológicos.

El uso de aciclovir y diclofenaco (como un analgésico permitido) es mencionado por Genlin, et al., in Anesthesia & Analgesia (2009) 109, 1651-1655, para el tratamiento de la neuralgia postherpética en pacientes con herpes zóster agudo.

10 El uso de inhibidores selectivos de la COX-2, en combinación con un agente del virus anti-herpes (por ejemplo, aciclovir, famciclovir y valaciclovir), se menciona en la Publicación de la Solicitud PCT No. WO 2004/056349, para tratar una infección por el virus del herpes.

15 El uso de una combinación de uno o más agentes antivirales (por ejemplo, aciclovir, famciclovir) y uno o más inhibidores de la COX-2 se menciona en la Publicación de la Solicitud de la Patente de los Estados Unidos No. 2003/0211163, para el tratamiento de infección por el virus del papiloma.

Un sistema de administración osmótica de multipartículas para la liberación modificada de al menos un fármaco, como se describe en la Solicitud de la Patente de los Estados Unidos No. 2009/0004281, menciona celecoxib, diclofenaco, meloxicam y aciclovir, en un listado de fármacos que podría ser utilizado en el sistema de administración para el tratamiento de enfermedades, incluyendo la fibromialgia.

20 Una composición potenciadora conjunta, que puede contener un segundo terapéutico, incluyendo diclofenaco, celecoxib o aciclovir, se menciona en la Publicación de la Solicitud de la Patente de los Estados Unidos No. 2006/0240037, para el tratamiento de trastornos comunes, que pueden incluir Fibromiositis.

25 Una formulación de solidificación para la administración dérmica de un fármaco, como se menciona en la Publicación de la Solicitud de la Patente de los Estados Unidos No. 2007/0196457, puede incluir aciclovir, famciclovir o valaciclovir para el tratamiento de infecciones virales de herpes, y diclofenaco e inhibidores selectivos de la COX-2 para el tratamiento del dolor (por ejemplo, dolor de espalda, dolor musculoesquelético).

30 Las formulaciones de solidificación adhesiva para la administración sostenida de fármacos dérmicos, se describe en la Publicación de la Solicitud PCT WO 2007/070695, menciona el uso de aciclovir, famciclovir o valaciclovir para el tratamiento de infecciones virales de herpes, y diclofenaco e inhibidores selectivos de la COX-2 para el tratamiento del dolor (por ejemplo, dolor de espalda, dolor musculoesquelético).

Una preparación para administración tópica transdérmica localizada, de agentes terapéuticos, como se menciona en la Publicación de la Solicitud de la Patente de los Estados Unidos No. 2004/0208914, incluye diclofenaco, celecoxib y meloxicam para tratar el dolor y/o inflamación y agentes antivirales, tales como aciclovir.

35 Una composición farmacéutica de liberación sostenida, como se menciona en la Solicitud de la Patente de los Estados Unidos No. 2008/0220079, enumera el celecoxib, meloxicam y diclofenaco como fármacos analgésicos y aciclovir y valaciclovir como terapias antivirales.

40 Una composición que contiene vitaminas, espumable, como se describe en la Publicación de la Solicitud de la Patente de los Estados Unidos No. 2008/0069779, puede contener al menos un agente terapéutico adicional, tal como un aciclovir como un agente antiviral, o diclofenaco o meloxicam como un agente anti-inflamatorio no esteroideo.

Una, formulación tópica terapéutica, como se menciona en la Publicación de la Solicitud de la Patente de los Estados Unidos No. 2009/0062315, incluye el uso de un NSAID, tal como diclofenaco, y un fármaco antiviral, tal como aciclovir, valaciclovir y famciclovir, para tratar el dolor y la inflamación causada por infección por el virus herpes.

45 Una formulación de espuma polimérica para la entrega tópica de un agente terapéutico, descrito en la Publicación de la Solicitud PCT WO 2004/041118, menciona el uso de los NSAID, tales como diclofenaco, meloxicam y celecoxib, y agentes antivirales, tales como aciclovir.

50 El uso de una combinación de un agente antiviral (por ejemplo, aciclovir) y un NSAID (por ejemplo, diclofenaco), se menciona en la Publicación de la Solicitud PCT WO 1998/52540, para tratar los síntomas de los resfriados y de la gripe (por ejemplo, dolor de garganta).

El uso de antimicrobianos, incluidos el aciclovir y el valaciclovir, en combinación con un agente que bloquea la latencia humana y un tercer componente para reducir los efectos adversos, tales como un inhibidor de la COX-2 (por

ejemplo, CELEBREX®), se menciona en la Publicación de la Solicitud de la Patente de los Estados Unidos 2008/0160007, para tratar el cáncer.

El uso de análogos de dextrometorfano, en combinación con agentes anti-infecciosos (por ejemplo, aciclovir, valaciclovir) o agentes anti-inflamatorios (por ejemplo, celecoxib, diclofenaco) se menciona en la Publicación de la Solicitud PCT WO 2008/097924, para el tratamiento de trastornos neurológicos, incluyendo fibromialgia.

El uso de valaciclovir y diclofenaco se menciona en Ogoima, D., Pan African Medical Journal (2011) Vol. 9, para el tratamiento de un paciente con infección por herpes zoster diseminada.

El uso del ungüento oftálmico de aciclovir, aciclovir por vía intravenosa y diclofenaco por vía oral, se menciona por Veraldi, et al., in Acta Dermato-Venereologica (1998) 78, 236-237, para tratar el dolor y las lesiones en un paciente con infección por herpes zoster verrucosus-crusted.

Resumen

La presente invención se define en y por las reivindicaciones adjuntas.

En una realización, se proporciona una combinación para uso en un método para tratar a un sujeto susceptible o afectado por una fibromialgia, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un componente antiviral y una cantidad terapéuticamente efectiva de un componente inhibidor de la COX-2, en donde (A) el componente antiviral se selecciona del grupo que consiste en famciclovir, valaciclovir y aciclovir; y/o (B) el componente inhibidor de la COX-2 se selecciona del grupo que consiste en celecoxib, meloxicam y una combinación de diclofenaco-misoprostol.

En otra realización, se proporciona una presentación de kit para uso en un método para tratar a un sujeto susceptible o afectado por fibromialgia, que comprende una disposición de los componentes A y B en asociación entre sí, siendo el componente A una cantidad terapéuticamente efectiva de un componente antiviral y siendo el componente B una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la COX-2, que opcionalmente comprende instrucciones sobre cómo usar los componentes del kit adecuados para la administración para obtener un resultado terapéutico, en donde (A) el componente antiviral se selecciona del grupo que consiste en famciclovir, valaciclovir y aciclovir; y/o (B) el componente inhibidor de la COX-2 se selecciona del grupo que consiste en celecoxib, meloxicam y una combinación de diclofenaco-misoprostol.

Otras áreas de aplicabilidad serán evidentes a partir de la descripción proporcionada en este documento. La descripción y los ejemplos específicos en este resumen están destinados para fines de ilustración solamente y no están destinados para limitar el alcance de la presente descripción.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra algunas, pero no todas, las condiciones clasificadas como síndromes somáticos funcionales.

La figura 2 describe la relación objetiva y teórica de estrés, HSV-1, y los efectos creados por la participación de los ganglios del trigémino, nudoso, y de la raíz dorsal sacra.

La figura 3 describe el efecto de la fibromialgia en los sistemas nervioso, endocrino e inmunológico, que muestra HSV-1 como el estrés crónico, e indica los síntomas particulares de pacientes, causados por estos efectos.

La figura 4 describe la respuesta de estrés anormal que da lugar a la amígdala defectuosa, locus coeruleus, y la función del eje hipotalámico-pituitario adrenal, mostrando que HSV-1 es el factor de estrés crónico, e indica los síntomas del paciente particulares causados por estos efectos.

La figura 5 muestra un algoritmo de tratamiento para los pacientes que sufren de dolor crónico, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, otros síndromes somáticos funcionales, y otras condiciones descritas en este documento, usando una combinación de un compuesto antiviral y un inhibidor de la COX-2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La siguiente descripción es solamente de ejemplo y no se pretende limitar la presente descripción, aplicación o usos.

A. Definiciones

El término "farmacéuticamente aceptable" significa apropiado para su uso en preparaciones farmacéuticas, generalmente considerado como seguro para tal uso, oficialmente aprobado por una agencia reguladora de un gobierno nacional o estatal para tal uso, o que se enumera en la Farmacopea de Estados Unidos u otra Farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar el tratamiento de la enfermedad. La "cantidad

terapéuticamente eficaz" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, la edad, el peso, etc., del sujeto a tratar.

El término "inhibidor de la COX-2" se refiere a un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, que es cualquier compuesto farmacéuticamente aceptable que inhibe la enzima ciclooxigenasa-2.

- 5 El término "inhibidor de la COX-1" se refiere a un inhibidor de la ciclooxigenasa-1, que es cualquier compuesto farmacéuticamente aceptable que inhibe la enzima ciclooxigenasa-1.

El término "HSV-1" se refiere a virus del herpes simple de tipo 1.

- 10 Los términos "prevenir", "prevención", o "que previene" se refieren a ya sea prevenir la aparición de la condición preclínicamente evidente en conjunto o prevenir la aparición de una etapa preclínica evidente de una afección en un sujeto. La prevención incluye, pero no se limita a, el tratamiento profiláctico de un sujeto en riesgo de desarrollar una condición.

- 15 El término "tratar" (y los términos correspondientes "tratamiento" y "que trata") incluye tratamiento paliativo, restaurador y preventivo de un sujeto. El término "tratamiento paliativo" se refiere al tratamiento que facilita o reduce el efecto o intensidad de una condición en un sujeto sin curar la condición. El término "tratamiento preventivo" (y el término correspondiente "tratamiento profiláctico") se refiere a tratamiento que previene la aparición de una condición en un sujeto. El término "tratamiento restaurador" se refiere al tratamiento que detiene la progresión de, reduce las manifestaciones patológicas de, o elimina completamente una condición en un sujeto.

- 20 El término "FM" o "FMS" se refiere a la fibromialgia y el síndrome de la fibromialgia, respectivamente. La fibromialgia (FM o FMS) es un trastorno médico caracterizado por dolor crónico generalizado y otros síntomas, incluyendo pero no limitado a la fatiga, insomnio, depresión, alodinia, dolor de cabeza, síndrome del intestino irritable, la sensibilidad a la luz, entumecimiento y los síntomas de ansiedad.

El término "CFS" se refiere al síndrome de fatiga crónica. Los pacientes con CFS tienen por lo general fatiga crónica severa, no se debe a un esfuerzo en curso o una condición médica, que interfiere significativamente con las actividades diarias.

- 25 El término "IBS" se refiere al síndrome del intestino irritable. Los pacientes con IBS sufren de dolor abdominal por lo menos tres veces al mes, no es causada por otra enfermedad o lesión.

El término "disfunción cognitiva", también conocida como "niebla cerebral", "confusión mental", o "cognición deteriorada", se refiere a la pérdida o deterioro de la función intelectual (tal como pensar, recordar o razonamiento) de gravedad suficiente para interferir con el funcionamiento diario.

- 30 El término "trastorno del estado de ánimo" o "depresión" se refiere a una persona que sufre de un estado de ánimo deprimido o pérdida de interés o placer en las actividades diarias.

El término "trastorno crónico de ansiedad" y "trastorno de estrés post-traumático" (PTSD) se refieren a una persona que sufre de ansiedad excesiva y preocupación acerca de una variedad de eventos y situaciones de una manera que es más de lo esperado para la situación o evento particular.

- 35 El término "dolor crónico de cabeza" se refiere a una persona que sufre de un dolor de cabeza que dura desde 30 minutos hasta siete días.

El término "cistitis intersticial" se refiere a una persona que sufre de dolor pélvico y la frecuencia urinaria que es de naturaleza crónica y con frecuencia no explicada por cualquier patología urológica conocida u otra patología del sistema.

- 40 El término "dolor crónico" se refiere a una persona que sufre de dolor persistente, no agudo a veces incapacitante en las extremidades u otras áreas del cuerpo, a menudo de origen desconocido.

- 45 El término "FSS", o "síndrome somático funcional", se refiere a síndromes por lo general caracterizados por múltiples síntomas físicos, que no están claramente relacionados con anomalías del tejido demostrables, incluyendo, pero no limitado a, sensibilidad química, lesión por repetición de esfuerzo, latigazo cervical crónico, síndrome de fatiga crónica, síndrome del intestino irritable, fibromialgia, dolor crónico, dolor crónico de cabeza, dolor crónico de cuello, dolor crónico de espalda, depresión crónica, trastorno de ansiedad clínica crónica, trastorno de estrés postraumático (PTSD), niebla cerebral, disfunción cognitiva y cistitis intersticial crónica.

El término "GERD" se refiere a la enfermedad de reflujo gastroesofágico.

- 50 Los términos "agente antiviral análogo de la guanina" y "compuesto antiviral análogo de la guanina" se refieren a agentes antivirales, componentes o compuestos que son análogos sintéticos de guanosina que interfieren selectivamente con la síntesis del ADN viral.

Los términos "famcyclovir" y "famciclovir" se refieren al mismo compuesto antiviral.

Los términos "valacyclovir" y "valaciclovir" se refieren a un mismo compuesto antiviral.

Los términos "acyclovir" y "aciclovir" se refieren a un mismo compuesto antiviral.

El término "QD" se refiere a una vez al día.

5 El término "BID" se refiere a dos veces al día.

El término "TID" se refiere a tres veces al día.

El término "QID" se refiere a cuatro veces al día.

El término PO se refiere a la administración oral.

10 El término "Sondeo Likert" (y el término correspondiente "Escala Likert") se refiere a un cuestionario que pregunta a los sujetos el grado en donde están de acuerdo o en desacuerdo con una declaración, utilizando una escala de cinco puntos.

15 El término "terapia de combinación" (o "co-terapia"), al definir el uso de un compuesto antiviral y un inhibidor de la COX-2, como se describe en este documento, pretende abarcar la administración de cada agente de una manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos, y se pretende también que abarque la coadministración de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como por ingestión oral de una sola cápsula que tiene una relación fija de estos agentes activos o la ingestión de múltiples, cápsulas separadas para cada agente. La "terapia de combinación" también incluirá la administración simultánea o secuencial por inyección intravenosa, intramuscular u otras rutas parenterales en el cuerpo, incluyendo la absorción directa a través de tejidos de membranas mucosas, como se encuentra en los conductos nasales. La administración secuencial también incluye la combinación de fármacos, donde los elementos individuales se pueden administrar en diferentes momentos y/o por diferentes rutas, pero que actúan en combinación para proporcionar un efecto beneficioso. Se espera que esta terapia de combinación de un compuesto antiviral y un inhibidor de la COX-2 se traducirá en co-acción del compuesto antiviral y el inhibidor de la COX-2, proporcionando una interacción farmacocinética, o una interacción farmacodinámica, o ambas, cuando los compuestos se administran simultánea o secuencialmente, para permitir tal co-acción.

20 El término "evento adverso sustancial", como se usa, por ejemplo, en "no evento adverso sustancial", se refiere a uno o más signos desfavorables, incluyendo uno o más hallazgos anormales de laboratorio, los síntomas o condiciones de enfermedad asociados con el uso de un tratamiento o procedimiento médico en un sujeto, que tiene como resultado la muerte del sujeto o riesgo de muerte, hospitalización, daño permanente, incapacidad o deterioro de la capacidad de un sujeto para realizar una o más actividades diarias. Ejemplos de deterioro de una o más actividades diarias, como resultado de un "evento adverso sustancial", incluyen estar postrado en la cama, incapaz de realizar el trabajo en un trabajo sedentario, incapaz de cuidar de sí mismo, conducir un coche o realizar tareas de limpieza. Efectos causales que podrían producir un efecto adverso sustancial incluyen, por ejemplo, dolores de cabeza, mareos, palpitaciones, desmayos, vómitos y deshidratación.

35 B. Observaciones clínicas.

Se debe entender que la presente descripción abarca el tratamiento de los síndromes somáticos funcionales (FSS), incluyendo pero no limitado a la fibromialgia, así como dolor y los síntomas funcionales asociados, asociados con la fibromialgia. Se observaron pacientes con fibromialgia que muestran una variedad de síntomas, incluyendo pero no limitado a la fatiga, el insomnio, la depresión, la alodinia, dolor de cabeza, síndrome del intestino irritable, sensibilidad a la luz, entumecimiento y la ansiedad. El estrés a menudo exacerba los síntomas. Aunque la etiología y la patogénesis del FSS no se entienden claramente, una combinación de interacciones entre los factores externos de estrés, neurotransmisores, hormonas, el sistema inmunológico y el sistema nervioso simpático, parecen estar implicados.

45 Los primeros estudios, que evalúan los pacientes con trastornos crónicos gastrointestinales W. L. Pridgen and E. Haggard, "Biliary and Gastrointestinal Manifestations of the Herpes Simplex Virus, Type 1 (HSV-1)", <http://tuscaloosurgery.com/pdf/biliary-gastroherpes-simplex-ibs-final-copy.pdf>), se observó un espectro de trastornos, incluyendo los síndromes somáticos funcionales tales como la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica. Basándose en esta experiencia, se planteó la hipótesis de que el VHS-1 juega un papel importante en la fibromialgia y los síndromes somáticos funcionales relacionados.

50 Se reporta que la tasa de prevalencia en todo el mundo de HSV-1 era 98%. Las células diana principales son las células epiteliales de las membranas mucocutáneas. En estas células, HSV-1 se replica de manera eficiente y causa la lisis celular. Después de la replicación inicial en el sitio de entrada, el virus obtiene acceso a las neuronas sensoriales en el núcleo de los cuerpos de células nerviosas donde permanece en un estado conocido como latencia (véase la Figura 2). La infección primaria por el VHS-1 generalmente ocurre en la infancia o la adolescencia

temprana después de la inoculación a través de los ojos, la nariz o la mucosa oral, o el tracto genital. Es menos conocido que la inoculación también puede tener lugar a través del tracto GI. A continuación, el virus es transportado al núcleo de las células nerviosas situado en los ganglios sensoriales. Gesser and Koo demostraron la participación del ganglio del nervio vago (ganglio nudoso). Ellos postularon un potencial de destrucción apoptótica del ganglio en el tiempo [R. Gesser and S. Koo, J. Virol. 70, 4097-4102(1996)], [R. Gesser and S. Koo, J. Virol. 71, 4103-4106(1997)]. Los estudios en humanos demostraron la presencia de sólo el HSV-1 en las neuronas de plexo periglandular, mesentérico, y submucoso del esófago, el estómago y el duodeno. En estos estudios la propagación fue específica para el sitio de inoculación del nervio en vez de la del sistema circulatorio. Las fibras que se originaron en el ganglio nudoso, en última instancia, terminan en el centro del núcleo del tracto solitario (NTS) [R. Gesser and S. Koo, J. Virol. 71, 4103-4106(1997)]. Basándose en el desarrollo observado de la esofagitis erosiva y úlceras gástricas en ratones, señalaron que estas úlceras no estaban directamente infectadas, pero se encontró que superponen ganglios entéricos infectados por virus. Gesser and Koo postularon que la infección con HSV-1 del sistema nervioso entérico es un agente causal en la patogénesis de trastornos gastrointestinales crónicos humanos funcionales recurrentes [R. Gesser and S. Koo, J. Virol. 70, 4097-4102(1996)], [R. Gesser and S. Koo, J. Virol. 71, 4103-4106(1997)].

Los virus del herpes son únicos, ya que permanecen en estado latente hasta que las condiciones sean suficientes para una reactivación. Los factores de estrés en este proceso pueden iniciar la síntesis y liberar los péptidos y hormonas del sistema nervioso simpático y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. La mayoría de los virus de esta clase rara vez se reactivan. Sólo dos virus de esta familia reactivan la frecuencia bastante a menudo para crear el entorno necesario para un proceso debilitante crónico. No se encontraron pruebas de que el VHS-2 sea el organismo agresor ya que se cicla sólo una o dos veces al año. Sólo HSV-1 se cicla con una frecuencia suficiente, en promedio 4 veces al año, sin embargo, de vez en cuando tan a menudo como mensualmente, para dar lugar a las enfermedades debilitantes lentamente. Se plantea la teoría de que después de muchas reactivaciones, un cuerpo celular neuronal muere por apoptosis y que el ganglio sufre la destrucción en las regiones que regulan el primer sitio de la inoculación.

La existencia de HSV-1 en uno o más ganglios pueden afectar directa o indirectamente al sistema nervioso central (SNC), ejes hipotálamo-hipófisis (HPA) y el sistema inmune (Figura 3). La desregulación de procesamiento del dolor en el CNS puede llevar a una percepción amplificada del dolor y otros estímulos sensoriales. Este fenómeno, a menudo referido como la sensibilización central o de aumento, los resultados de los cambios en las propiedades de las neuronas en el CNS, donde el dolor ya no se acopla, como dolor nociceptivo agudo es, a la presencia, intensidad o duración de los estímulos periféricos nocivos. Los neurotransmisores tales como el glutamato, sustancia P, serotonina, norepinefrina, dopamina, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y ácido gamma aminobutírico (GABA), se activan en el dolor crónico y la depresión. La sustancia P, los niveles de líquido cefalorraquídeo y la concentración sérica del factor neurotrófico derivado del cerebro han sido consistentemente mayores en los pacientes con fibromialgia en comparación con los controles. Los pacientes con fibromialgia también tienen una respuesta anormal de la dopamina al dolor. Los datos recientes sugieren un papel putativo de citoquinas pro-inflamatorias, incluyendo la interleucina-1-beta, de necrosis tumoral factor-alfa (TNF α), IL-6 e IL-8, en la patogénesis de la fibromialgia y la modulación de los síntomas [M. DiFranco, et al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 1193(1), 84-90(2010)]. Por lo tanto el dolor, como la característica decisiva de la fibromialgia, no se debe a daños en los tejidos o la inflamación y por lo tanto es fundamentalmente diferente de los trastornos reumáticos y muchas otras condiciones dolorosas como estas condiciones causan inflamación en las articulaciones y los tejidos. HSV-1 ha desarrollado diversos mecanismos de evasión inmune que resultan ser un desafío particular para el sistema inmunológico. Las citoquinas y genes inducidos por citoquinas son importantes para la capacidad de cualquier organismo para elevar una respuesta antiviral. La comprensión de los mediadores inmunes y su posible papel en la fibromialgia pueden ser los obstáculos más difíciles en la comprensión del trastorno. Gur and Oktayoglu [A. Gur and P. Oktayoglu, Curr. Pain Headache Rep. 12(3), 175-181(2008)] explican cómo citoquinas relacionadas con las lesiones de tejidos agudas o repetitivas pueden ser responsables de la activación a largo plazo de las neuronas glía espinal y el asta dorsal de la columna vertebral, lo que resulta en la sensibilización central. El sistema inmune responde a factores de estrés, causando que ciertas células inmunes secreten las citoquinas pro-inflamatorias IL-1 e IL-6. Ambas citoquinas están implicadas en la inflamación, y se cree que IL-6 empeora los síntomas de la enfermedad autoinmune y fibromialgia [L. Vanderhaeghe, Total Health 23, 34-35(2001)].

IL-6 y TNF α se aumentan en los trastornos autoinmunes, osteoporosis, exceso de ejercicio, la fibromialgia y la osteoartritis [A. Gur, et al., J. Rheumatol. 29, 358-361(2002)]. El sistema neuroendocrino (NS) y las citocinas también figuran en el curso de la fibromialgia. El NS responde al estrés mediante la activación del eje HPA. Las personas que han reducido la actividad del eje HPA a menudo tienen síntomas de fatiga, estado de ánimo depresivo, mialgias y trastornos del sueño. El aumento de los niveles de glucocorticoides puede estar relacionado con reducción de la fatiga y el aumento de bienestar y energía. La estimulación del hipotálamo con IL-6 mostró retraso en la capacidad de respuesta de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en la fibromialgia [D. Torpy, et al., Arthritis Rheum. 43, 872-880(2000)]. Se ha demostrado que las citoquinas, tales como IL-1b, IL-6 y TNF α contribuyen directamente al dolor neuropático central y periférico [D. Wallace, Curr. Pharm. Des. 12, 17-22(2006)].

Los pacientes con fibromialgia a menudo tienen poca motivación para comer, son apáticos, se quejan de fatiga y malestar general, pierden interés en actividades sociales, y tienen cambios significativos en los patrones de sueño.

También son incapaces de experimentar placer, han exagerado las respuestas al dolor y no se pueden concentrar. En los pacientes con fibromialgia, el nivel de la intensidad del dolor puede estar relacionado con el nivel de líquido de la médula de la arginina un precursor de óxido nítrico [K. Kelley, et al., Brain Behav. Immun. 17, 5112-5118(2003)]. Wallace postula que la activación de las células gliales en el cerebro y la médula espinal por sustancias conocidas por estar involucradas con el dolor crónico, conduce a la liberación de IL-1, IL-6, factor de crecimiento nervioso, NMDA, y la sustancia P que perpetúa más dolor y síntomas parecidos al resfriado [D. Wallace, Curr. Pharm. Des. 12, 17-22(2006)].

Existen niveles más bajos de IL-4 e IL-10 en pacientes con dolor crónico. Se cree que el dolor crónico (sordo, agudo, o ardor) que se transmite a través de las fibras C amielínicas para neuronas nociceptivas del asta dorsal. Las sinapsis utilizan el glutamato como neurotransmisor. El óxido nítrico promueve la liberación exagerada de aminoácidos excitadores y sustancia P de las terminales presinápticas aferentes y hace que el asta dorsal se vuelva hiper-excitable [K. Kelley, et al., Brain Behav. Immun. 17, 5112-5118(2003)].

La nocicepción, el procesamiento neuronal de estímulos nocivos, también se cree que desempeñan un papel en la fibromialgia (Figura 4). El locus coeruleus es un núcleo en el tronco cerebral implicado en la mediación de los efectos simpáticos durante el estrés, específicamente la síntesis y liberación de norepinefrina. Los pacientes con fibromialgia son mucho más sensibles al dolor de bobinado, que aumenta con estímulos repetitivos. El locus coeruleus también inerva la amígdala, implicada en el procesamiento emocional del dolor. Este núcleo también inerva el hipotálamo, activando el eje hipotálamo pituitario-adrenal, estimulando la secreción de factor liberador de corticotropina causando liberación de la hormona adrenocorticotrópica de la pituitaria anterior, aumentando la síntesis de cortisol en las glándulas suprarrenales.

La deficiencia de la hormona del crecimiento también se ha observado en algunos pacientes con fibromialgia. Debido a que algunos síntomas de la deficiencia de la hormona del crecimiento son similares a los observados en la fibromialgia (por ejemplo, fatiga, depresión, debilidad muscular, problemas de memoria) se cree que la deficiencia de hormona de crecimiento puede contribuir a la fisiopatología de la fibromialgia. La secreción de la hormona del crecimiento defectuosa en pacientes con fibromialgia puede resultar del aumento de la liberación de la somatostatina por el hipotálamo.

Varios estudios confirman que las isoformas de COX-1 y COX-2 son críticos para la replicación vírica eficiente. En un estudio Ray and Enquist mostraron que la inhibición simultánea de la COX-1 y COX-2 causó una reducción dramática del rendimiento viral después de la infección por HSV-1 [N. Ray and L. Enquist, J. Virol. 78, 3489-3501 (2004)]. Hill, et al., utilizaron microarreglo para analizar la expresión génica en el ganglio del trigémino de ratones infectados con HSV-1 latente, y se encontró expresión génica de COX-2 regulada significativamente después de la reactivación [J. Hill, et al., Virus Genes 23, 273-280 (2001)]. Gebhardt informó que el inhibidor selectivo de la COX-2 celecoxib puede suprimir la reactivación viral del herpes inducida por estrés hipertérmico en el sistema nervioso de los ratones [B. Gebhardt, et al., J. Ocul. Pharmacol. Ther. 21, 114-120 (2005)].

Síndromes somáticos funcionales (FSS) se pueden definir como condiciones "caracterizadas por patrones de dolencias corporales persistentes para los que un examen adecuado no revela suficientemente explicativa estructural u otra patología específica" [P. Henningsen, et al. (2007) Lancet 369, 946-954]. Un número diverso de condiciones se describen comúnmente como FSS, incluyendo: la fibromialgia, el síndrome del intestino irritable, síndrome de fatiga crónica, síndrome premenstrual, la dispepsia no ulcerosa, dolor crónico, dolor pélvico crónico, la hipoglucemia, lumbalgia, síndrome del edificio enfermo, síndrome de Guerra del Golfo, cefalea tensional, trastorno tempomandibular conjunta, lesiones por esfuerzo repetitivo, sensibilidad química múltiple, cistitis intersticial, enfermedad de Lyme crónica, depresión, trastorno de estrés postraumático (PTSD), trastorno de ansiedad crónica, hipersensibilidad a los alimentos y la niebla cerebral o disfunción cognitiva.

A pesar de la amplia gama de condiciones del FSS, estos estados de enfermedad pueden tener una etiología común, en lugar de ser síndromes distintos. Wessely y colegas llegaron a la conclusión en base a una revisión de la literatura que existe un solapamiento importante entre estas condiciones y que sus similitudes eran mayores que sus diferencias, proponiendo el concepto de un síndrome somático funcional general [S. Wessely, et al. (1999) Lancet 354, 936-939].

Una etiología común para FSS también fue explorada por Bland, quien señaló que cuando la carga alostática, la tensión externa e interna combinada, excede la capacidad del paciente para mantener homeostasis, ocurren alteraciones en la función dando lugar a FSS sintomático FSS [J. Bland (2008) Alt. Therapies 14, 14-16].

El fundamento de la terapia de combinación descrita en este documento, donde se planteó la hipótesis de que el VHS-1 juega un papel causal importante en la fibromialgia y otro FSS, se basa en parte en el descubrimiento de que la combinación de un compuesto antiviral y un inhibidor de la COX-2 aumentará la eficacia en el tratamiento de estas condiciones (véase el Ejemplo A).

El apoyo adicional para el concepto de que el VHS-1 es un factor de estrés etiológico común que da lugar al FSS se proporciona en los siguientes estudios de biopsias:

Protocolo de estudio I: análisis de EM y de ADN del HSV-1 de mucosa gastrointestinal humana

Propósito del estudio:

Un número de trastornos gastrointestinales (GI) son frecuentemente comórbidos con síndromes somáticos funcionales (FSS) tales como, pero no limitado a la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica. Se plantea la hipótesis de que el virus herpes simplex tipo 1 (HSV-1) juega un papel importante en los trastornos del tracto gastrointestinal crónico (GI) asociados con FSS. Este estudio utiliza amplificación/secuenciación del ADN específico del virus, anticuerpos específicos del virus del herpes para demostrar la infección activa (inmunotransferencia) y microscopía electrónica (EM) para demostrar la presencia del virus en las biopsias GI de pacientes con enfermedades crónicas que presentan tanto la fibromialgia como un trastorno GI asociado.

Procedimiento del estudio:

En los estudios en curso, se obtuvieron muestras de GI (biopsias) de los pacientes con fibromialgia que se someten a su procedimiento de endoscopia rutinario para la enfermedad gastrointestinal. Las muestras de ensayo se obtuvieron de pacientes que presentan tanto la enfermedad GI como la fibromialgia. Las muestras se dividieron, con una parte utilizada para fines médicos/de diagnóstico (enviada a patología) y la otra parte que se usa para este estudio.

La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) con cebadores universales del virus del herpes se utilizó para amplificar cualquier ADN virus del herpes presente en las muestras de biopsia. El ADN del virus del herpes se secuenció para determinar qué virus del herpes estaba presente en las muestras de tejido. La PCR cuantitativa utilizando cebadores específicos para el virus del herpes identificado, se realizó para medir y comparar los niveles de infección en las muestras de ensayo y control. El uso de un anticuerpo específico para una proteína virus del herpes producido en las células infectadas, los ensayos de inmunotransferencia se realizaron para determinar si la infección activa estaba en marcha en el tejido de biopsia en el momento de la recogida. En estudios posteriores, se llevará a cabo la microscopía electrónica para revelar la presencia de partículas del virus del herpes en las muestras de tejido.

La población de estudio incluye tanto hombres como mujeres de edades comprendidas entre 19-75 años que sufren de enfermedades gastrointestinales crónicas. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a GERD, síndrome del intestino irritable (IBS), inercia colónica, gastroparesia, gastritis, pancreatitis recurrente, y la enfermedad de úlcera péptica.

Resultados: 19 biopsias de tejido de pacientes con fibromialgia se han probado para la presencia de ADN del virus del herpes. Se encontró que todas menos una (18 de las 19 muestras) contienen ADN del virus del herpes. En el análisis de las secuencias del ADN del virus del herpes encontrado en estas 18 muestras, todas contenían sólo ADN de HSV-1 (ningún otro ADN del virus del herpes estaba presente). La presencia de ADN de HSV-1 en las muestras de tejido es un fuerte indicador de infección por HSV-1.

Es posible que el ADN de HSV-1 pudiera estar presente en una muestra de tejido sin infección activa debido a la presencia de partículas de virus HSV-1 que pasan a través del tracto GI del paciente en el momento de la recogida de la biopsia. Aunque es poco probable que se produzca en todas las 18 muestras que fueron positivas para ADN de HSV-1, se realizó un ensayo más definitivo de la presencia de infección por HSV-1 activa en las muestras de tejido recolectadas. En este ensayo, se realiza una inmunotransferencia utilizando un anticuerpo específico para una proteína viral (ICP8) que está presente en las células infectadas por virus, pero no está presente en las partículas libres de virus. De las 9 biopsias positivas examinadas con inmunotransferencia, 8 fueron positivas para la presencia de ICP8, mostrando que se estaba produciendo infección por HSV-1 activa en el tracto GI de estos pacientes, en el momento de la recogida de biopsia.

Prueba realizada/Pregunta formulada	# de muestras analizadas	# de muestras positivas
PCR: ¿Está presente un virus del herpes en el tejido?	19	18
Secuenciación del ADN: ¿Está presente un virus del herpes en el tejido HSV-1?	18	18
Inmunotransferencia ICP8: ¿Está presente la infección HSV-1 activa en el tejido?	9	8

Protocolo de estudio II: Análisis de microscopía electrónica y proteínas, ADN del virus del herpes de mucosa genitourinaria humana

Propósito del estudio:

Se planteó la hipótesis de que el virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1) juega un papel importante en algunos trastornos genitourinarios (GU). Este estudio utilizará la detección específica del virus a través de la amplificación/secuenciación del ADN, inmunotransferencia, y microscopía electrónica (EM) para demostrar la presencia del virus en las biopsias de GU de pacientes con enfermedades crónicas que se presentan con la cistitis intersticial.

5 Procedimiento del estudio:

Las muestras (biopsias) de GU se obtuvieron de los pacientes que se someten a su procedimiento de endoscopia rutinario. Las muestras de ensayo se obtuvieron a partir de pacientes que presentan enfermedad de cistitis intersticial. Las muestras de control se obtuvieron a partir de pacientes que presentan trastornos GU no relacionados con la cistitis intersticial. La muestra será dividida, con una parte que se utiliza para fines médicos/de diagnóstico (enviada a patología) y la otra parte se utiliza para este estudio.

La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) con cebadores universales del virus del herpes será utilizada para amplificar cualquier ADN del virus del herpes presente en las muestras de biopsia. El ADN del virus del herpes se secuenció para determinar qué virus del herpes está presente en las muestras de tejido. Se llevará a cabo PCR cuantitativa utilizando cebadores específicos para el virus del herpes identificado, para medir y comparar los niveles de infección en muestras de ensayo y de control. Se llevarán a cabo inmunotransferencias utilizando un anticuerpo específico para una proteína del virus del herpes encontrado en las células infectadas, para verificar la infección activa. Cuando el tamaño de la muestra lo permite, se llevará a cabo la microscopía electrónica para revelar la presencia de partículas del virus del herpes en las muestras de tejido.

El tamaño de la muestra del estudio es de 15 sujetos de ensayo y 7 de control. La población del estudio incluirá tanto los hombres como las mujeres entre 19-75 años que sufren de la enfermedad de la cistitis intersticial.

Resultados:

Estos estudios:

- 1) determinarán la presencia/ausencia de ADN del virus del herpes en muestras de tejido de ensayo y de control,
- 2) identificarán los virus del herpes presentes en las muestras de ensayo y de control, y

- 3) determinarán si los números de virus son significativamente mayores en muestras de ensayo que en las muestras de control.

C. Composiciones farmacéuticas

Una composición farmacéutica puede comprender un portador farmacéuticamente aceptable en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiviral y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la COX-2, en un intervalo de relación en peso desde aproximadamente uno a uno a aproximadamente quinientos-a-uno del compuesto antiviral para el inhibidor de la COX-2.

Una composición farmacéutica puede comprender un portador farmacéuticamente aceptable en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiviral y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la COX-2, en un intervalo de relación en peso desde aproximadamente uno a uno a aproximadamente cien a uno del compuesto antiviral para el inhibidor de la COX-2.

Una composición farmacéutica puede comprender un portador farmacéuticamente aceptable en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiviral y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la COX-2, en un intervalo de relación en peso desde aproximadamente uno a uno a aproximadamente cincuenta a uno del compuesto antiviral para el inhibidor de la COX-2.

Una composición farmacéutica puede comprender un portador farmacéuticamente aceptable en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiviral y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la COX-2, en un intervalo de relación en peso desde aproximadamente uno a uno a aproximadamente veinte a uno del compuesto antiviral para el inhibidor de la COX-2.

Una composición farmacéutica puede comprender un portador farmacéuticamente aceptable en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiviral y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la COX-2, en un intervalo de relación en peso desde aproximadamente uno a uno a aproximadamente cinco a uno del compuesto antiviral para el inhibidor de la COX-2.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una forma de dosis unitaria. Si se desea, múltiples dosis al día de la forma de dosificación unitaria se pueden usar para aumentar la dosis diaria total.

Una composición farmacéutica como se describe en este documento, puede ser una en donde la cantidad del compuesto antiviral está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 2000 mg.

Una composición farmacéutica, como se describe en este documento, puede ser una en donde la cantidad del compuesto antiviral está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg.

- 5 Una composición farmacéutica, como se describe en este documento, puede ser una en donde la cantidad del compuesto antiviral está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg.

Una composición farmacéutica, como se describe en este documento, puede ser una en donde el compuesto antiviral se selecciona del grupo que consiste en famciclovir, valaciclovir y aciclovir.

- 10 Una composición farmacéutica, como se describe en este documento, puede ser una en donde el compuesto antiviral es famciclovir.

Una composición farmacéutica, como se describe en este documento, puede ser una en donde la cantidad de famciclovir está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg.

- 15 Una composición farmacéutica, como se describe en este documento, puede ser una en donde el compuesto antiviral es valaciclovir.

Una composición farmacéutica, como se describe en este documento, puede ser una en donde la cantidad de valaciclovir está presente en una forma de dosificación unitaria de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 2000 mg.

- 20 Una composición farmacéutica, como se describe en este documento, puede ser una en donde el compuesto antiviral es aciclovir.

Una composición farmacéutica, como se describe en este documento, puede ser una en donde la cantidad de aciclovir está presente en una forma de dosificación unitaria de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1600 mg.

- 25 Una composición farmacéutica, como se describe en este documento, puede ser una en donde la cantidad de inhibidor de la COX-2 está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 7.5 mg a aproximadamente 600 mg.

Una composición farmacéutica, como se describe en este documento, puede ser una en donde la cantidad de inhibidor de la COX-2 está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 300 mg.

- 30 Una composición farmacéutica, como se describe en este documento, puede ser una en donde la cantidad de inhibidor de la COX-2 está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg.

- 35 Una composición farmacéutica, como se describe en este documento, puede ser una en donde el inhibidor de la COX-2 se selecciona del grupo que consiste en celecoxib, meloxicam y una combinación de diclofenaco-misoprostol.

Una composición farmacéutica, como se describe en este documento, puede ser una en donde el inhibidor de la COX-2 es celecoxib.

- 40 Una composición farmacéutica, como se describe en este documento, puede ser una en donde la cantidad de celecoxib está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg.

Una composición farmacéutica, como se describe en este documento, puede ser una en donde el inhibidor de la COX-2 es meloxicam.

- 45 Una composición farmacéutica, como se describe en este documento, puede ser una en donde la cantidad de meloxicam está presente en una forma de dosificación unitaria de aproximadamente 7.5 mg a aproximadamente 15 mg.

Una composición farmacéutica, como se describe en este documento, puede ser una en donde el inhibidor de la COX-2 es una combinación de diclofenaco-misoprostol.

- 50 Una composición farmacéutica, como se describe en este documento, puede ser una en donde la cantidad de diclofenaco está presente en una forma de dosificación unitaria de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg y la cantidad de misoprostol está presente en una forma de dosificación unitaria de aproximadamente 200 µg a aproximadamente 800 µg.

- En una realización, se proporciona una combinación, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de famciclovir y una cantidad terapéuticamente eficaz de celecoxib, en donde la cantidad de famciclovir está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 125 mg a aproximadamente 1000 mg, y en donde la cantidad de celecoxib está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg.
- En otra realización, se proporciona una combinación, tal como se describe en este documento, en donde la cantidad de famciclovir está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 125 mg a aproximadamente 500 mg.
- En otra realización, se proporciona una combinación, tal como se describe en este documento, en donde la cantidad de famciclovir está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg.
- En otra realización, se proporciona una combinación, tal como se describe en este documento, en donde la cantidad de famciclovir está presente en una forma de dosificación unitaria seleccionada del grupo que consiste en aproximadamente 125 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1000 mg.
- En otra realización, se proporciona una combinación, como se describe en este documento, en donde la cantidad de famciclovir está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 250 mg o aproximadamente 500 mg.
- En otra realización, se proporciona una combinación, como se describe en este documento, en donde la cantidad de celecoxib está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg.
- En otra realización, se proporciona una combinación, como se describe en este documento, en donde la cantidad de celecoxib está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg.
- En otra realización, se proporciona una combinación, como se describe en este documento, en donde la cantidad de celecoxib está presente en una forma de dosificación unitaria seleccionada del grupo que consiste en aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 400 mg y aproximadamente 800 mg.
- En otra realización, se proporciona una combinación, como se describe en este documento, en donde la cantidad de celecoxib está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 200 mg o aproximadamente 400 mg.
- En otra realización, se proporciona una combinación, como se describe en este documento, en donde la cantidad de famciclovir está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 250 mg o aproximadamente 500 mg, y en donde la cantidad de celecoxib está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 200 mg o aproximadamente 400 mg.
- En una realización, se proporciona una presentación del kit, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de famciclovir en una primera forma de dosificación unitaria, y una cantidad terapéuticamente efectiva de celecoxib, en una segunda forma de dosificación unitaria, en donde la primera y segunda formas de dosificación unitaria son encerradas por separado en uno o más recipientes, dispuestos en un solo paquete o dispositivo dispensador, que opcionalmente comprende instrucciones sobre cómo usar los componentes del kit adecuados para la administración para obtener un resultado terapéutico.
- Una presentación de kit, como se describe en este documento, puede ser una en donde la cantidad de famciclovir está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 125 mg a aproximadamente 1000 mg, y en donde la cantidad de celecoxib está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg.
- Una forma de dosificación puede ser una en donde la cantidad del fármaco presente es desde aproximadamente 0.05% a aproximadamente 95% en peso, por lo general más desde aproximadamente 2% a aproximadamente 50% en peso de la forma de dosificación.
- Para el tratamiento de las condiciones mencionadas en este documento, los compuestos descritos en este documento se pueden administrar de la siguiente manera:
- Administración oral
- Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, incluyendo por deglución, de esta manera que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o se absorbe en el torrente sanguíneo directamente desde la boca (por ejemplo, administración bucal o sublingual).

Las composiciones apropiadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, comprimidos para deshacer en la boca y cápsulas, que pueden contener líquidos, geles o polvos.

Las composiciones para administración oral se pueden formular como de liberación inmediata o modificada, incluyendo liberación retardada o sostenida, opcionalmente con recubrimiento entérico.

- 5 Las formulaciones líquidas pueden incluir soluciones, jarabes y suspensiones, que pueden ser utilizadas en cápsulas blandas o duras. Tales formulaciones pueden incluir un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, celulosa, o un aceite. La formulación también puede incluir uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión.

- 10 Los comprimidos pueden contener un disgregante, que comprende desde aproximadamente 0.5% a aproximadamente 35% en peso, más por lo general desde aproximadamente 2% a aproximadamente 25% de la forma de dosificación. Ejemplos de disgregantes incluyen celulosa de metilo, celulosa de sodio o calcio carboximetilcelulosa, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona, hidroxipropil celulosa, almidón y similares.

- 15 Los lubricantes apropiados, para uso en un comprimido, pueden estar presentes en cantidades desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% en peso, e incluyen calcio, zinc o estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio y similares.

Los aglutinantes apropiados, para su uso en un comprimido, incluyen gelatina, polietilenglicol, azúcares, gomas, almidón, hidroxipropil celulosa y similares. Los diluyentes apropiados, para su uso en un comprimido, incluyen manitol, xilitol, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol y almidón.

- 20 Los agentes con actividad de superficie y deslizantes apropiados, para su uso en un comprimido, puede estar presente en cantidades desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 3% en peso, e incluyen polisorbato 80, dodecil sulfato de sodio, talco y dióxido de silicio.

Administración parenteral

- 25 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, músculo u órganos internos. Los medios apropiados para administración parenteral incluyen intravenosa, intramuscular, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intratecal, intracraneal, y similares. Los dispositivos apropiados para administración parenteral incluyen inyectores (incluyendo los inyectores de aguja y libres de aguja) y los métodos de infusión.

Las composiciones para administración parenteral se pueden formular como de liberación inmediata o modificada, incluyendo liberación retardada o sostenida.

- 30 La mayoría de las formulaciones parenterales son soluciones acuosas que contienen excipientes, incluyendo sales, agentes de solución reguladora y carbohidratos.

- 35 Las formulaciones parenterales también se pueden preparar en una forma deshidratada (por ejemplo, mediante liofilización) o como soluciones no acuosas estériles. Estas formulaciones se pueden utilizar con un vehículo apropiado, tal como agua estéril. También se pueden utilizar agentes potenciadores de la solubilidad en la preparación de soluciones parenterales.

Administración Tópica

- 40 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía tópica a la piel o por vía transdérmica. Las formulaciones para esta administración tópica pueden incluir lociones, soluciones, cremas, geles, hidrogeles, ungüentos, espumas, implantes, parches y similares. Los portadores farmacéuticamente aceptables para formulaciones de administración tópica pueden incluir agua, alcohol, aceite mineral, glicerina, polietilenglicol y similares. La administración tópica también se puede realizar mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis y similares.

Las composiciones para administración tópica se pueden formular como de liberación inmediata o modificada, incluyendo liberación retardada o sostenida.

- 45 Kits

- 50 Las combinaciones de compuesto de la presente invención, en donde el componente A es un compuesto antiviral y el componente B es un inhibidor de la COX-2 como se describe en este documento, se puede proporcionar en una presentación de kit, que comprende una disposición de los componentes A y B en asociación el uno con el otro, como en un solo paquete o en un dispositivo dispensador de medicamentos. Tales presentaciones de kit, utilizadas por un paciente, se pueden dispensar por un formulario hospitalario, farmacéutico minorista, o médico que formula.

En un ejemplo, el kit puede comprender un solo paquete, con dosis terapéuticamente eficaces de los componentes A y B, en forma de comprimidos o cápsulas en recipientes separados (por ejemplo, botellas) mantenidos por

separado, como en una bandeja, y unidos en un solo paquete utilizando, por ejemplo, plástico de embalar, cinta o una caja de plástico o cartón que encierra los componentes.

En otro ejemplo, dosis separadas, terapéuticamente eficaces de los componentes A y B de combinación, en forma de comprimidos o cápsulas, pueden presentarse como co-embasados, en un blíster individual.

- 5 En otro ejemplo, la presentación de kit puede proporcionar dosis terapéuticamente eficaces de los componentes A y B de combinación, en la forma de comprimidos o cápsulas, que se co-dispensan desde un dispositivo que suministra los componentes de un receptáculo de almacenamiento utilizando, por ejemplo, una o más palancas para co-dispensar formas de dosis individuales de los componentes A y B a ser administrados en combinación.

- 10 La presentación de kit también se puede usar para la administración parenteral de las formas de dosis de los componentes A y B. Por ejemplo, las dosis individuales de los componentes A y B en forma de polvos liofilizados, ya sea por separado o con los componentes A y B mezclados juntos en las dosis terapéuticamente eficaces, dispuestos en un paquete que comprende también por separado contenían viales de agua estéril o solución reguladora, y, opcionalmente, una jeringa envasada estéril para la administración de la combinación de la dosis después de la disolución.

- 15 La presentación de kit puede comprender además las direcciones, de acuerdo con las instrucciones aprobadas de una agencia del gobierno (por ejemplo, FDA de EE.UU.), sobre el uso de los componentes del kit apropiados para la administración para obtener un resultado terapéutico.

D. Métodos de Tratamiento

- 20 La presente descripción proporciona además para el tratamiento de una condición en un sujeto que tiene o es susceptible de tener tal condición, mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos como se describe anteriormente. En una realización, el tratamiento es tratamiento preventivo. En otra realización, el tratamiento es un tratamiento paliativo. En otra realización, el tratamiento es un tratamiento restaurador.

- 25 Un método para tratar un síndrome somático funcional seleccionado de fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y síndrome del intestino irritable en un sujeto susceptible de padecer o que padece una condición seleccionada entre el grupo que consiste de la fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, síndrome del intestino irritable, dolor crónico, dolor crónico de cabeza, dolor crónico de cuello, dolor crónico de espalda, depresión crónica, trastorno de ansiedad clínica crónica, trastorno de estrés postraumático (PTSD), niebla cerebral, disfunción cognitiva y la cistitis crónica intersticial, en donde el sujeto es susceptible o afectado con al menos uno seleccionado de la fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y síndrome del intestino irritable, puede comprender administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiviral y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la COX-2, en un intervalo de relación en peso de la dosis desde aproximadamente uno -a-uno a aproximadamente quinientos a uno del compuesto antiviral para el inhibidor de la COX-2.

- 35 Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el intervalo de relación en peso de la dosis es desde aproximadamente uno a uno a aproximadamente un centenar-a-uno del compuesto antiviral para el inhibidor de la COX-2.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el intervalo de relación en peso de la dosis es desde aproximadamente uno a uno a aproximadamente de cincuenta a uno del compuesto antiviral para el inhibidor de la COX-2.

- 40 Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el intervalo de relación en peso de la dosis es desde aproximadamente uno a uno a aproximadamente veinte a uno del compuesto antiviral para el inhibidor de la COX-2.

- 45 Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el intervalo de relación en peso de la dosis es desde aproximadamente uno a uno a aproximadamente cinco a uno de los compuestos antivirales para el inhibidor de la COX-2.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde la condición es una combinación de la fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y síndrome del intestino irritable, coexistentes en el sujeto.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde la cantidad del compuesto antiviral está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 2000 mg.

- 50 Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde la cantidad del compuesto antiviral está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde la cantidad del compuesto antiviral está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el compuesto antiviral se selecciona del grupo que consiste en famciclovir, valaciclovir y aciclovir.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el compuesto antiviral es famciclovir.

- 5 Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde la cantidad de famciclovir está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde la cantidad de valaciclovir está presente en una forma de dosificación unitaria de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 2000 mg.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el compuesto antiviral es aciclovir.

- 10 Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde la cantidad de valaciclovir está presente en una forma de dosificación unitaria de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1600 mg.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde la cantidad de inhibidor de la COX-2 está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 7.5 mg a aproximadamente 600 mg.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde la cantidad de inhibidor de la COX-2 está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 300 mg.

- 15 Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde la cantidad de inhibidor de la COX-2 está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el inhibidor de la COX-2 se selecciona del grupo que consiste en celecoxib, meloxicam y una combinación de diclofenaco-misoprostol.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el inhibidor de la COX-2 es celecoxib.

- 20 Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde la cantidad de celecoxib está presente en una forma de dosificación unitaria desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el inhibidor de la COX-2 es meloxicam.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde la cantidad de meloxicam está presente en una forma de dosificación unitaria de aproximadamente 7.5 mg a aproximadamente 15 mg.

- 25 Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el inhibidor de la COX-2 es una combinación de diclofenaco-misoprostol.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde la cantidad de diclofenaco está presente en una forma de dosificación unitaria de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg y la cantidad de misoprostol está presente en una forma de dosificación unitaria de aproximadamente 200 µg a aproximadamente 800.

- 30

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el método comprende además el aumento de la dosis diaria del compuesto antiviral para 1.5 a 3 veces la dosis diaria, durante un período de no más de cinco días después de la aparición de un episodio de aumento de los síntomas relacionados con la fibromialgia, síndrome de fatiga crónica o el síndrome del intestino irritable.

- 35 Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el método comprende además el aumento de la dosis diaria del inhibidor de la COX-2 para 1.5 a 3 veces la dosis diaria, durante un período de no más de cinco días después de la aparición de un episodio de aumento de los síntomas relacionados con la fibromialgia, síndrome de fatiga crónica o el síndrome del intestino irritable.

- 40 Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el método da como resultado una reducción en la administración de al menos un compuesto terapéutico adicional previamente administrado al sujeto.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el método da como resultado una reducción en la administración de al menos un compuesto terapéutico adicional previamente administrado al sujeto seleccionado del grupo que consiste de la gabapentina, clonazepam, pregabalina, duloxetina, milnacipran, amitriptilina, fluoxetina, tramadol, morfina, ayudas para el sueño y relajantes musculares.

- 45 Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el sujeto es susceptible a o infectado con un virus HSV-1, en donde la infección por el virus HSV-1 causa una condición seleccionada del grupo que consiste de la fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, síndrome del intestino irritable, dolor crónico, dolor crónico de cabeza, dolor crónico de cuello, dolor crónico de espalda, depresión crónica, trastorno de ansiedad clínica crónica, trastorno de estrés postraumático (PTSD), niebla cerebral, disfunción cognitiva y la cistitis crónica intersticial, el

método que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiviral y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la COX-2, en un intervalo de relación en peso de la dosis desde aproximadamente uno-a-uno a aproximadamente quinientos-a-uno del compuesto antiviral con el inhibidor de la COX-2.

5 Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde la terapia de combinación se administra crónicamente o de forma continua durante largos períodos de tiempo (meses a años). La terapia crónica con compuestos antivirales solo se evita por lo general debido a que puede aumentar la incidencia de efectos adversos. Además, el tratamiento prolongado con compuestos antivirales solo puede inducir la aparición de cepas virales resistentes a los fármacos.

10 La resistencia a fármacos se produce cuando una enfermedad ya no responde a un tratamiento terapéutico. Por ejemplo, la resistencia a fármacos puede ser el resultado de la mutación de un gen, dirigida por el fármaco antiviral, que es necesaria para la replicación viral. La eficacia de un fármaco antiviral se puede prolongar o restaurar por la administración del compuesto antiviral en combinación con un segundo componente, tal como un inhibidor de la COX-2, como se describe en este documento. El segundo componente puede inducir, estrés simultáneo adicional sobre el virus, aumentando así la eficacia de la combinación terapéutica.

15 Un método para tratar un sujeto susceptible de padecer o que padece fibromialgia puede comprender administrar al sujeto una combinación terapéuticamente eficaz de un componente antiviral y un componente inhibidor de la COX-2, en donde la cantidad del componente antiviral se administra en un intervalo de dosis diaria total desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 2000 mg, y en donde la cantidad del componente inhibidor de la COX-2 se administra en un intervalo de dosis diaria total desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 800 mg, y en donde la combinación administrada no produce ningún evento adverso sustancial.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el componente antiviral se administra en un intervalo de dosis diaria total desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg.

25 Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el componente antiviral se administra en un intervalo de dosis diaria total desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 2000 mg.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el componente antiviral se administra en un intervalo de dosis diaria total desde aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1600 mg.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el componente inhibidor de la COX-2 se administra en un intervalo de dosis diaria total desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg.

30 Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el componente inhibidor de la COX-2 se administra en un intervalo de dosis diaria total desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 30 mg.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el componente inhibidor de la COX-2 se administra en un intervalo de dosis diaria total desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg.

35 Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el componente antiviral se administra en una dosis diaria desde aproximadamente 500 mg, y en donde el componente inhibidor de la COX-2 se administra en una dosis diaria desde aproximadamente 400 mg.

40 Un método para tratar un síndrome somático funcional seleccionado de la fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y el síndrome del intestino irritable en un sujeto susceptible de padecer o que padece una o más condiciones del síndrome somático funcional que comprenden: fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, síndrome del intestino irritable, dolor crónico, dolor crónico de cabeza, dolor crónico de cuello, dolor crónico de espalda, depresión crónica, trastorno de ansiedad clínica crónica, trastorno de estrés posttraumático (PTSD), niebla cerebral, disfunción cognitiva y la cistitis crónica intersticial, en donde el sujeto susceptible de padecer o que padece al menos uno seleccionado de la fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y síndrome del intestino irritable, puede comprender administrar al sujeto una combinación terapéuticamente eficaz de famciclovir y celecoxib, en donde la cantidad de famciclovir se administra en un intervalo de dosis diaria total desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg, y en donde la cantidad de celecoxib se administra en un intervalo de dosis diaria total desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg, y en donde la combinación administrada no produce ningún evento adverso sustancial.

45 Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde el sujeto susceptible de padecer o que padece una condición seleccionada entre el grupo que consiste de la fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, síndrome de intestino irritable, depresión crónica, trastorno de ansiedad clínica crónica y cistitis intersticial crónica, a condición de que el sujeto susceptible de padecer o que padece al menos uno seleccionado de fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y síndrome del intestino irritable.

50 Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde la condición es la fibromialgia.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde la condición es el síndrome de fatiga crónica.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde la condición es el síndrome del intestino irritable.

- 5 Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde la condición es una combinación de la fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y síndrome del intestino irritable, coexistentes en el sujeto.

- 10 Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde la cantidad de famciclovir se administra en un intervalo de dosis diaria total desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 750 mg, y en donde la cantidad de celecoxib se administra en un intervalo de dosis diaria total desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg.

Un método, como se describe en este documento, puede ser uno en donde la cantidad de famciclovir administrada en una dosis diaria total es desde aproximadamente 500 mg, y en donde la cantidad de celecoxib administrada en una dosis diaria total es desde aproximadamente 400 mg.

E. Sujetos

- 15 Los sujetos apropiados para ser tratados de acuerdo con la presente invención incluyen sujetos mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, humano, canino, felino, bovino, caprino, equino, ovino, porcino, roedores, lagomorfos, primates, y similares, y abarcan mamíferos en el útero. Los sujetos pueden ser de cualquier sexo y en cualquier etapa del desarrollo.

F. Combinaciones y terapia de combinación

- 20 Los compuestos utilizados en la presente invención, a saber, los compuestos antivirales famciclovir, valaciclovir y aciclovir y los inhibidores de la COX-2 celecoxib, meloxicam y una combinación de diclofenac-misoprostol, se pueden utilizar como se describe en este documento o en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, para tratar condiciones tales como las que previamente se han descrito anteriormente. Los compuestos utilizados en la presente invención, a saber, el compuesto antiviral y el inhibidor de la COX-2, y otro(s) compuesto(s) activo(s) farmacéuticamente se puede(n) administrar simultáneamente (ya sea en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas) o secuencialmente. De acuerdo con lo anterior, en una realización, la presente invención permite procedimientos para tratar una condición mediante la administración al sujeto de cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos utilizados en la presente invención, a saber, el compuesto antiviral y el inhibidor de la COX-2, y uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

- 30 Una composición farmacéutica que comprende los compuestos utilizados en la presente invención, a saber, el compuesto antiviral y el inhibidor de la COX-2, puede comprender uno o más compuestos adicionales farmacéuticamente activos, y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 35 Los uno o más compuestos de farmacéuticamente activos adicionales, se pueden administrar en cualquier orden o incluso simultáneamente con los compuestos utilizados en la presente invención, a saber, el compuesto antiviral y el inhibidor de la COX-2. Si, simultáneamente, los múltiples agentes terapéuticos se proporcionan opcionalmente en una sola forma, unificada, o en múltiples formas (solamente a modo de ejemplo, ya sea como una sola píldora o como dos o más píldoras separadas).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son solamente ilustrativos, y no limitan esta descripción de ningún modo.

- 40 **Ejemplo A: Ensayos clínicos en humanos**

Objetivo:

Para explorar la eficacia de la combinación de celecoxib + famciclovir en el tratamiento de los pacientes diagnosticados con uno o más síndromes somáticos funcionales.

Diseño del estudio:

- 45 Durante la primera semana de tratamiento, se empleó una dosis de carga de 500 mg de famciclovir dos veces al día (BID), seguido por una dosis de mantenimiento BID de 250 mg de famciclovir. La dosis de celecoxib BID, 200 mg, se mantuvo constante durante todo el tratamiento.

Población del paciente y criterios de diagnóstico:

Los pacientes seleccionados fueron hombres y mujeres adultos, con un diagnóstico documentado de uno o más síndromes somáticos funcionales. La evaluación de selección incluye un historial médico y psicológico y el examen físico.

5 Nueve condiciones distintas pero relacionadas, y a menudo superpuestas, fueron tratadas por la terapia de combinación descrita en este documento. Las nueve condiciones son:

1. Fibromialgia
2. Síndrome del intestino irritable
3. Fatiga crónica
4. Trastorno del estado de ánimo/depresión

10 5. Trastorno de ansiedad crónica/PTSD

6. Dolor crónico de cabeza
7. Deterioro de la cognición/niebla cerebral
8. Cistitis intersticial
9. Dolor crónico

15 Clínicamente, se observa a menudo solapamiento de cada una de estas condiciones con otras en el paciente típico. Por ejemplo, rara vez se ve un paciente con fibromialgia sin elementos de síndrome de fatiga crónica, dolores crónicos de cabeza y trastornos del estado de ánimo. A continuación se presentan las descripciones de enfermedades y criterios utilizados para el diagnóstico de estas condiciones:

1. Fibromialgia-criterios de diagnóstico 1990 ACR:

20 Dolor en ambos lados del cuerpo, por encima y por debajo de la cintura. Además, debe estar presente dolor axial esquelético (columna cervical, torácica anterior, columna torácica o dolor de espalda bajo). Dolor en 11 de 18 puntos sensibles a la palpación digital. La palpación digital se debe realizar con una fuerza aproximada de 4 kg.

(Wolfe F. Smythe HA. et al. (1990) Arthritis Rheum. 33,160-172)

2. Síndrome del Intestino Irritable

25 IBS se diagnostica cuando una persona tiene dolor o malestar abdominal, por lo menos tres veces al mes durante los últimos 3 meses sin otra enfermedad o lesión que pueda explicar el dolor. El dolor o malestar del IBS pueden ocurrir con un cambio en la frecuencia o consistencia de las deposiciones o se puede sentir aliviado por una evacuación intestinal.

30 Para cumplir con la definición de IBS, el dolor o las molestias deben estar asociados con dos de los tres siguientes síntomas:

- i) Inicio con las evacuaciones intestinales que se producen con más o menos frecuencia de lo habitual
- ii) Inicio con heces que parecen más sueltas y más acuosas o más duras y más abultadas de lo habitual
- iii) Mejora con una evacuación intestinal

(Kahn, et al. (2010) Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology 7:565)

35 3. Síndrome de fatiga crónica

Los criterios del Centro de Control de Enfermedades para el diagnóstico de CFS requieren de tres criterios:

- i) La persona ha tenido fatiga crónica severa durante 6 o más meses consecutivos que no es debido al esfuerzo en curso u otras condiciones médicas asociadas con la fatiga
- ii) La fatiga interfiere significativamente con las actividades diarias y el trabajo

40 iii) El individuo tiene simultáneamente 4 o más de los siguientes 8 síntomas:

- (a) malestar después del esfuerzo que dura más de 24 horas
- (b) sueño no reparador

(c) deterioro significativo de la memoria a corto plazo o concentración

(d) dolor muscular

(e) dolor en las articulaciones sin inflamación o enrojecimiento

(f) dolores de cabeza de un nuevo tipo, patrón o gravedad

5 (g) sensibilidad de los ganglios linfáticos del cuello o la axila

(h) dolor de garganta que es frecuente o recurrente

Estos síntomas deben haber persistido o recurrido durante 6 o más meses consecutivos de enfermedad y no pueden haber aparecido por primera vez antes de la fatiga.

10 (Chronic fatigue syndrome: General information. Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/cfs/general>)

4. Trastorno del estado de ánimo/Depresión

Criterios DSM-IV para el trastorno depresivo mayor (MDD)

Criterios de diagnóstico:

i) Estado de ánimo depresivo o una pérdida de interés o placer en las actividades diarias por más de dos semanas.

15 ii) El estado de ánimo representa un cambio de referencia de la persona.

iii) Función alterada: social, laboral y educativa.

Los síntomas específicos, por lo menos 5 de los 9, presentes casi todos los días:

i) El estado de ánimo deprimido o irritable la mayor parte del día, casi todos los días, como lo indica el propio sujeto (por ejemplo, se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros.

20 ii) Disminución del interés o placer en casi todas las actividades, la mayor parte de cada día.

iii) Cambio significativo de peso (5%) o cambios en el apetito.

iv) Cambio en el sueño: insomnio o hipersomnia.

v) Cambio en la actividad: agitación psicomotora o retardo.

vi) Fatiga o pérdida de energía.

25 vii) Culpa/falta de valor: sentimientos de inutilidad o de culpa, excesivos o inapropiados.

viii) Concentración: capacidad para pensar o concentrarse disminuida.

iv) Suicidio: pensamientos de muerte o suicidio, o tiene plan de suicidio.

Escala de depresión de Beck utilizada para cuantificar el nivel de depresión (Beck, et al. (1961) Arch Gen Psychiatry 4, 561-571).

30 5. Trastorno de ansiedad crónica (generalizada) /trastorno de estrés postraumático (PTSD)

Criterios de diagnóstico:

Por lo menos 6 meses de "ansiedad y preocupación excesiva" sobre una variedad de eventos y situaciones. En general, "excesiva" se puede interpretar como algo más que cabría esperar de una situación o evento en particular. La mayoría de las personas se vuelven ansiosas sobre ciertas cosas, pero la intensidad de la ansiedad normalmente se corresponde con la situación.

35 Existe una dificultad significativa en el control de la ansiedad y la preocupación. Si alguien tiene una lucha muy difícil de recuperar el control, relajarse, o hacer frente a la ansiedad y la preocupación, entonces se cumple este requisito.

La presencia, para la mayoría de días durante los seis meses anteriores, de 3 o más (sólo 1 para niños) de los siguientes síntomas, que no son parte de otro trastorno mental:

40 i) Sensación de estar tenso, nervioso o agitado

ii) Quedar cansado fácilmente o desgastado

iii) Problemas de concentración

iv) Irritabilidad

v) Tensión significativa en los músculos

5 vi) Dificultad con el sueño

Los síntomas causan "angustia clínicamente significativa" o problemas de funcionamiento en la vida diaria. "Clínicamente significativa" es la parte que se basa en la perspectiva del proveedor de tratamiento. Algunas personas pueden tener muchos de los síntomas antes mencionados y lidiar con ellos lo suficiente como para mantener un alto nivel de funcionamiento.

10 La condición no se debe a una sustancia o problema médico

(Anxiety disorders. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR. 4th ed. Arlington, Va.: American Psychiatric Association; 2000. <http://www.psychiatryonline.com>)

6. Dolor crónico de cabeza (HA)

Criterios de diagnóstico de International Headache Society:

15 International Headache Society Diagnostic Criteria:

En 1988 los criterios publicados por International Headache Society para el diagnóstico de un número de diferentes tipos de dolor de cabeza. Este documento fue actualizado y publicado en 2004 (Cephalalgia 24 (Suppl. 1), 1-151).

Tensión - Criterios de diagnóstico del tipo de dolor de cabeza:

i) Dolor de cabeza que dura desde 30 minutos hasta siete días.

20 ii) Por lo menos dos de los siguientes criterios:

(a) Calidad opresor/tensión (no pulsátil)

(b) Intensidad leve o moderada (puede inhibir, pero no coarta la actividad)

(c) Ubicación bilateral

(d) No se agrava por caminar, escaleras o actividad física rutinaria similar

25 iii) Ambos de los siguientes:

(a) Sin náuseas o vómitos (puede ocurrir anorexia)

(b) La fotofobia y fonofobia están ausentes, o una pero no ambas están presentes

Criterios de diagnóstico de cefalea cervicogénica:

30 i) Dolor localizado en el cuello y en la región occipital. Se puede proyectar al frente, región orbitaria, sien, vértice o los oídos.

ii) El dolor se precipita o se agrava por los movimientos del cuello especiales o posturas sostenidas.

iii) Al menos uno de los siguientes:

(a) Resistencia a o limitación de los movimientos pasivos del cuello.

35 (b) Cambios en el contorno de los músculos del cuello, textura, tono o respuesta a estiramiento y contracción activo y pasivo.

(c) Suavidad anormal de los músculos del cuello.

iv) El examen radiológico revela al menos uno de los siguientes:

(a) Anormalidades del movimiento en flexión/extensión

(b) Postura anormal

(c) Fracturas, anomalías congénitas, tumores óseos, artritis reumatoide u otra patología distinta (no espondilosis u osteocondrosis)

7. Disfunción o deterioro cognitivo

5 La disfunción o deterioro cognitivo, también conocida como niebla cerebral o niebla mental, es la pérdida de las funciones intelectuales (como pensar, recordar y razonar) de gravedad suficiente para interferir con el funcionamiento diario. Los pacientes con disfunción cognitiva tienen problemas con la memoria verbal, la aritmética básica, y la concentración.

Criterios de diagnóstico:

10 La mejora del paciente se cuantificó utilizando la Mental Clutter Scale (Leavitt, et al. (2011) Psychological Reports 109, 445-452).

8. Cistitis intersticial

Criterios de diagnóstico:

15 El diagnóstico de la cistitis intersticial se basa en la sintomatología de dolor pélvico y la frecuencia urinaria que es de naturaleza crónica e inexplicable por ninguna patología urológica conocida u otra patología del sistema (P. Hanno (2002) Rev. Urol. 4(Suppl. 1): S3-S8).

9. Dolor Crónico

20 El dolor crónico en general se refiere al dolor persistente, no agudo, algunas veces dolor incapacitante en las extremidades u otras áreas del cuerpo. El dolor puede estar asociado con una causa conocida, tal como una lesión mayor o menor, o puede ser un síntoma de una condición crónica de dolor, tal como la fibromialgia. Puede precisamente ser de origen desconocido. El término dolor crónico se puede referir al dolor que ha estado presente durante un período definido arbitrariamente, por ejemplo, más de 6 meses. Por otra parte, el término "dolor crónico" se utiliza a menudo como sinónimo de la expresión "síndrome de dolor crónico", un término descriptivo utilizado para indicar el dolor persistente, los síntomas subjetivos en exceso de las constataciones objetivas, asociado con comportamientos de dolor disfuncionales y autolimitación en las actividades de la vida diaria. Síndrome de dolor crónico (CPS) es la presentación de los cambios físicos y psicológicos combinados debido al dolor crónico.

Los pacientes clasificados con dolor crónico se ajustan a los 6 criterios, a continuación:

i) La dramatización de las dolencias

ii) El uso indebido de fármacos

iii) La disfunción

30 iv) La dependencia

v) La depresión

vi) La discapacidad

Resultados:

35 Los resultados, presentados en la siguiente tabla, se basan en la respuesta de pacientes a una escala analógica visual (VAS) para el dolor (Hurst, et al. (2004) J. Manip. Physiol. Therap. (JMPT) 27, 26-35). Los valores individuales representan una mejora en una escala 1 a 7 de la siguiente manera: 1 - ningún cambio o la condición ha empeorado; 2 - Casi el mismo, casi ningún cambio; 3 - Un poco mejor, pero el cambio no ha hecho ninguna diferencia real; 4 - Un poco mejor, pero el cambio no ha hecho ninguna diferencia real; 5 - Moderadamente mejor, y un cambio leve pero perceptible; 6 - Mejor, y una clara mejora que ha hecho una diferencia real y que vale la pena; 7 - Mucho mejor, y una mejora considerable que ha hecho toda la diferencia.

Los pacientes que muestran un % de mejora del dolor de > 30%, se consideran clínicamente sensibles a la terapia.

Tabla A: Respuestas del paciente tratado clínicamente

Paciente ID	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
01-9221	84	7.0	2.0	FM	71.4%	7					3			6
02-9218	94	10.0	4.0	Dificultad para pensar	60.0%	7	6	7					7	

03-9046	223	n/a	n/a	Ansiedad Crónica	n/a			3					3	
04-9122	162	10.0	2.0	FM	80.0%	7		7			7	6		
05-9284	43	5.5	4.0	FM	27.3%	5				4				6
06-9013	239	8.0	5.0	IBS	37.5%	6				5				
07-7135	49	8.0	2.0	Dolor Crónico	75.0%		6		7				7	
08-9164	114	n/a	n/a	IBS	n/a			6		7			6	7
09-8926	169	7.0	0.0	CFS	100.0%		7		7	7				
10-9222	88	10.0	5.0	FM	50.0%	5	4			6	6			
11-9118	56	8.0	6.0	Dolor Crónico	25.0%			2	4					
12-9203	105	8.0	5.0	FM	37.5%	6					5		4	4
13-9195	105	8.0	7.0	FM	12.5%	2		1			3		1	
14-9199	106	10.0	3.0	IBS	70.0%				7	6	7		7	5
15-9243	70	10.0	2.0	FM	80.0%	7	4							
16-9314	31	8.0	3.0	CFS	62.5%	6	4							
17-9209	101	10.0	7.0	FM	30.0%	4		1	14	4	7		1	
18-9227	86	10.0	0.0	FM	100.0%	6	3			3				6
19-9312	30	n/a	n/a	Dificultad para pensar	n/a		2	3						
20-9196	63	8.5	2.5	Dolor Crónico	70.6%		7		7	6			7	
21-9208	100	8.0	7.0	CFS	12.5%	3	4			3				
22-9252	87	9.0	4.0	CFS	55.6%		4	4	6					
28-8043	132	7.0	4.0	FM	42.9%	4		4		1	1		2	6
39-9138	142	10.0	7.0	FM	30.0%	3		1		3	1		2	3
41-9207	113	8.5	2.0	FM	76.5%	5.5				2	7	2		
Leyenda: A: Duración del tratamiento (días), B: Dolor inicial VAS, C: Dolor de Seguimiento VAS, D: Enfermedad predominante, E: Mejora del dolor, F: Fibromialgia, G: Disfunción Cognitiva/Niebla cerebral, H: Trastorno de ansiedad Crónica /PTSD, I: Dolor crónico, J: Fatiga crónica, K: Dolor crónico de cabeza, L: Cistitis intersticial, M: Trastorno del estado de ánimo/Depresión, N: IBS. (n/a: no disponible)														

Ejemplo B: Protocolo de ensayo clínico en humanos (PRID-201):

Título: Un estudio fase 2ª doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, ensayo de concepto de exploración de la seguridad y eficacia de famciclovir + celecoxib en el tratamiento de pacientes con fibromialgia.

- 5 Objetivo: Explorar la seguridad y eficacia de la combinación de celecoxib + famciclovir frente al placebo en el tratamiento de la fibromialgia (FM).

Diseño del estudio:

- 10 Estudio de 16 semanas aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la seguridad y la eficacia de la combinación famciclovir y celecoxib para el tratamiento de los pacientes con FM. Durante la primera semana de tratamiento, una dosis de carga de famciclovir (dosis de mantenimiento 2X) dos veces al día (BID) se emplearán, seguido de 15 semanas de dosis de mantenimiento de famciclovir BID. En función de la población de pacientes del

grupo de estudio, el uso de una dosis de carga superior a 1000 mg/día es opcional. La dosis de celecoxib (también BID) se mantendrá constante a lo largo de las 16 semanas de tratamiento activo.

Los pacientes serán asignados al azar al tratamiento con ya sea terapia de combinación o placebo.

5 Los pacientes calificados tendrán FM primaria (definida por los criterios de diagnóstico 2010 Colegio Americano de Reumatología para FM [Wolfe, et al. (2010) Arthritis Care & Res. 62(5), 600-610], y la ausencia de otras fuentes de dolor significativo en relación con las enfermedades sistémicas autoinmunes, enfermedades reumáticas estructurales o traumáticas, u otras condiciones que puedan comprometer la interpretación de los resultados del estudio.

10 Los pacientes serán sometidos a procedimientos de selección inicial, después de lo cual proceden con el lavado de los medicamentos excluidos, si es necesario. Los pacientes dependientes de opiáceos o narcóticos para el control del dolor no deben ser incluidos en el estudio.

15 Debido al componente celecoxib, los pacientes suspenderán el uso regular de todos los otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) en el momento de la aleatorización. El acetaminofen se puede utilizar durante todo el estudio en dosis que no excedan de 3250 mg por día. Los pacientes también pueden continuar con dosis bajas de aspirina para la cardioprotección (<325 mg/día), los triptanes y ergotaminas para la migraña, y agentes dopaminérgicos para el síndrome de piernas inquietas, así como relajantes musculares, las ayudas para dormir y las benzodiazepinas (suponiendo que no hay evidencia de abuso o dependencia). Se puede utilizar Tramadol como terapia de rescate para los brotes graves de FM u otras condiciones sumamente dolorosas (por ejemplo, lesión, dolor relacionado con el procedimiento). No debe tomarse Tramadol dentro de las 48 horas de las visitas de estudio en las semanas 2, 6 y 12, o dentro de los 7 días de las visitas de valores iniciales y de la semana 16.

20 Los perfiles metabólicos de medicamentos concomitantes de cada paciente deben ser evaluados para garantizar que no hay riesgo de interacciones significativas entre fármacos con cualquiera de los fármacos. Para los medicamentos que son metabolizados por CYP2C9, debe ser evitado el uso concomitante de fluconazol un inhibidor de CYP2C9 potente.

25 Los pacientes no podrán tomar duloxetine, milnacipran, pregabalina y oxicrato de sodio durante el ensayo, y se requiere un intervalo de lavado de siete días antes de la aleatorización. Además, para calificar el estudio, la puntuación de recuerdo del dolor, cada 24 horas del paciente debe estar entre 40 y 90 en una escala analógica visual (VAS) de 100 mm en la visita de selección y entre 4 y 9 en una escala de calificación numérica (NRS) en la visita de valores iniciales.

30 Después de asegurarse de que todos los criterios de ingreso se han cumplido y el lavado se ha completado con éxito, los pacientes volverán a las evaluaciones iniciales y la aleatorización. El día de las evaluaciones iniciales se conoce como día 0; los pacientes iniciarán con el fármaco en estudio, ya sea con la dosis de la tarde en el día 0 o la dosis de la mañana del día siguiente (día 1), continuando con el tratamiento BID, para la duración del estudio.

35 La sangre se recoge en la visita de selección para las evaluaciones de seguridad y para los análisis de citoquinas exploratorios (por ejemplo, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- α , IFN- β , IFN- γ). Una segunda muestra para análisis de citoquinas también se obtendrá en la visita de valores iniciales/aleatorización. El seguimiento de toma de muestras de sangre para los análisis de seguridad y de citoquinas se llevará a cabo en las visitas de la semana 6 y 16 (o en el momento de la terminación anticipada). Un panel de análisis de orina estándar se incluirá como parte de los laboratorios de seguridad recogidas en la selección, la semana 6 y la semana 16.

40 Los fármacos del estudio serán sobre-encapsulados para mantener el doble ciego y los pacientes activo y placebo recibirán suministros que parecen idénticos de fármaco del estudio. El fármaco del estudio se proporcionará en botellas de 2 semanas; por lo tanto, los pacientes recibirán 1, 2 o 3 botellas separadas de cada fármaco (o placebo idéntico) en cada visita de estudio, en función del número de semanas hasta la próxima visita programada. Sólo para la primera semana, el paciente recibirá una tercera botella que contiene famciclovir adicional para proporcionar una dosis de carga de una semana. Los pacientes tomarán una cápsula BID (con las comidas) de cada una de las 3 botellas asignadas para la primera semana, seguido por una cápsula BID de cada una de las 2 botellas previstas para las semanas posteriores. Los pacientes recibirán tratamiento con el fármaco del estudio para un total de 16 semanas, con visitas del estudio durante la fase activa de tratamiento del estudio, previstas para las semanas 2, 6, 12 y 16, o por terminación temprana (ET).

50 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Estar dispuesto a leer, comprender y firmar el consentimiento informado.
2. Hombre o mujer, 18-70 años, ambos inclusive.
3. Cada paciente mujer debe tener una prueba de embarazo en orina negativa en la selección y valores iniciales a menos que ella sea posmenopáusica.

4. Las mujeres en edad fértil deben estar dispuestas a utilizar un método anticonceptivo eficaz por la duración de su participación en el estudio.

5. El diagnóstico de la FM primaria.

5 6. En la opinión del investigador, el paciente está dispuesto a cumplir con todos los requisitos del protocolo especificado

Criterio de exclusión:

1. Lactancia materna o embarazadas.

2. Uso de los fármacos de investigación dentro de los 30 días de selección.

10 3. Diagnosticado con síndrome de espalda fallida, la artritis infecciosa, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, u otras enfermedades autoinmunes sistémicas.

4. En la opinión del investigador, cualquier condición clínicamente significativa, sin control o inestable médica, psiquiátrica o quirúrgica que pueda afectar la capacidad del paciente para participar en el estudio o comprometer potencialmente su bienestar mientras estén inscritos en el estudio.

5. Infección sistémica actual (por ejemplo, VIH, hepatitis).

15 6. Historia de la reacción adversa significativa o alergia a los fármacos del estudio.

7. En opinión del investigador, la evidencia de anormalidad(es) de laboratorio clínicamente significativa(s) en función de los resultados de las evaluaciones de laboratorio de selección y/o historial médico.

Fármaco de estudio:

20 Los fármacos del estudio individuales que se evalúan en combinación, como se describe en este documento, han sido ampliamente estudiados por separado en los seres humanos, así como animales. Las dosis y duración del tratamiento para ser evaluados en estos estudios son consistentes con el etiquetado del producto aprobado por la FDA actual de cada fármaco individual.

25 El fármaco del estudio se cegó por sobre-encapsulación de los medicamentos. Cada medicamento se proporcionará en una botella separada y claramente etiquetada de forma ciega. El placebo se proporcionará en cápsulas y botellas idénticas a las utilizadas para el fármaco de estudio activo. Todos los pacientes tomarán una cápsula de cada botella asignada dos veces al día, con las comidas.

Los grupos de pacientes y tratamientos para el estudio se resumen a continuación:

Grupos de tratamiento de pacientes

Tabla B: Famciclovir + Celecoxib

GRUPO	FÁRMACO	DOSIS DIARIA DE CARGA TOTAL (mg) (Semana 1)	DOSIS DE MANTENIMIENTO DIARIA TOTAL (mg) (Semanas 2-16)
Placebo	Famciclovir	0	0
	Celecoxib	0	0
A	Famciclovir	500	250
	Celecoxib	200	200
B	Famciclovir	500	250
	Celecoxib	400	400
C	Famciclovir	500	250
	Celecoxib	800	800
D	Famciclovir	1000	500
	Celecoxib	200	200
E	Famciclovir	1000	500
	Celecoxib	400	400
F	Famciclovir	1000	500
	Celecoxib	800	800
G	Famciclovir	2000	1000
	Celecoxib	200	200
H	Famciclovir	2000	1000
	Celecoxib	400	400
I	Famciclovir	2000	1000
	Celecoxib	800	800

- Además, se realizarán estudios adicionales, ya sea simultánea o posteriormente a los estudios de combinación descritos anteriormente, en consonancia con la FDA “Draft Guidance for Industry: Codevelopment of Two or More Unmarketed Investigational Drugs for Use in Combination” (December 2010). En concreto, se emplearán los estudios para determinar las contribuciones de los fármacos específicos utilizados en combinación. A modo de ejemplo, un diseño del estudio factorial de cuatro brazos se puede usar para comparar los resultados de la terapia de combinación de componentes individuales y placebo (por ejemplo, A + B v. A v. B v. Placebo). Estos estudios comparativos, cuando se hace con posterioridad a los estudios de rango de dosis descritos en este documento, utilizarán las dosis que produjeron los mejores resultados, mientras que los estudios comparativos realizados simultáneamente pueden utilizar dosis múltiples, favoreciendo posiblemente el rango más alto de las dosis.

RESULTADOS:

Medidas de eficacia

- La medida del resultado primario será de severidad del dolor medio recordado de 24 horas auto-reporte del paciente, evaluada en una escala de calificación numérica de 11 puntos (NRS).
- Las medidas secundarias incluirán:
 - Auto-reporte del paciente de impresión global de cambio (PGIC)
 - Cuestionario de Impacto de Fibromialgia Revisado (FIQ-R)

• Las medidas exploratorias serán las siguientes:

- Cambios en las citoquinas asociadas con la inflamación y/o infección viral
 - Cuestionario de fatiga del Sistema de Información de Medición de Resultados Reportados del Paciente NIH (PROMIS)
- 5
- Inventario de Fatiga Multi-Dimensional (MFI-20)
 - Inventario de Depresión Beck (BDI-II)

Medidas de seguridad

Las medidas de seguridad incluyen los signos vitales (presión arterial sentado y frecuencia cardiaca, temperatura oral, peso), los eventos adversos y las evaluaciones de laboratorio clínico.

10 Análisis estadístico:

La evaluación primaria de eficacia para la determinación de la eficacia terapéutica será el cambio del valor inicial en la puntuación de dolor recordado de 24 horas, registrado en la NRS de 11 puntos sobre 16 semanas de tratamiento. El cambio del valor inicial se determinará comparando la puntuación de dolor recordado de 24 horas del valor inicial con la determinada en las semanas 6, 12 y 16/ET.

15 La media del cambio desde el inicio en los grupos de tratamiento con los fármacos de combinación, se puede comparar con la determinada para el grupo de tratamiento con placebo durante 16 semanas de tratamiento, utilizando un modelo mixto de medidas repetidas (MMRM). La hipótesis nula será que no hay ninguna diferencia entre los grupos de tratamiento en cuanto a que el cambio medio del valor inicial. El rechazo de esta hipótesis indicará la eficacia de la terapia de combinación.

20 Cuando se introducen elementos de la presente invención o la(s) realización(es) de ejemplo de la misma, se pretende que los artículos "un", "una", "el" y "dicho" signifiquen que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados. Aunque esta invención se ha descrito con respecto a realizaciones específicas, los detalles de estas realizaciones no deben ser interpretados como limitaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación para uso en un método para tratar a un sujeto susceptible o afectado por fibromialgia, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un componente antiviral y una cantidad terapéuticamente efectiva de un componente inhibidor de la COX-2, en donde
- 5 (A) el componente antiviral se selecciona del grupo que consiste en famciclovir, valaciclovir y aciclovir; y/o
- (B) el componente inhibidor de la COX-2 se selecciona del grupo que consiste en celecoxib, meloxicam y una combinación de diclofenaco-misoprostol.
2. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto antiviral y el inhibidor de la COX-2 están en un rango de relación en peso de dosis de aproximadamente uno a uno a aproximadamente quinientos a uno del compuesto antiviral al inhibidor de la COX -2.
- 10 3. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto antiviral está presente en una forma de dosificación unitaria de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 2000 mg, por ejemplo de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg.
- 15 4. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto antiviral es valaciclovir.
5. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el valaciclovir está presente en una forma de dosificación unitaria de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 2000 mg, por ejemplo 400 mg a aproximadamente 1600 mg.
- 20 6. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de la COX-2 está presente en una forma de dosificación unitaria de aproximadamente 7.5 mg a aproximadamente 600 mg, por ejemplo de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg.
7. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de la COX-2 es meloxicam.
- 25 8. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el meloxicam está presente en una forma de dosificación unitaria de aproximadamente 7.5 mg a aproximadamente 15 mg.
9. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del componente antiviral y una cantidad terapéuticamente efectiva del componente inhibidor de la COX-2.
- 30 10. La combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la fibromialgia es fibromialgia que se presenta con síndrome de fatiga crónica y síndrome del intestino irritable.
11. Una presentación del kit para uso en un método para tratar a un sujeto susceptible o afectado por fibromialgia, que comprende una disposición de los componentes A y B en asociación entre sí, siendo el componente A una cantidad terapéuticamente efectiva de un componente antiviral, y siendo un componente B una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la COX-2, que opcionalmente comprende instrucciones sobre cómo
- 35 usar los componentes del kit adecuados para la administración para obtener un resultado terapéutico, en donde
- (A) el componente antiviral se selecciona del grupo que consiste en famciclovir, valaciclovir y aciclovir; y/o
- (B) el componente inhibidor de la COX-2 se selecciona del grupo que consiste en celecoxib, meloxicam y una combinación de diclofenaco-misoprostol.
12. La presentación del kit para uso en un método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la disposición de los componentes A y B en asociación entre sí se selecciona de:
- 40 (a) un paquete individual; y
- (b) un dispositivo dispensador de fármacos.
13. La presentación del kit para uso en un método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el componente antiviral y el componente inhibidor de la COX-2 se pueden administrar por separado.
- 45 14. La presentación del kit para uso en un método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la fibromialgia es fibromialgia que se presenta con síndrome de fatiga crónica y síndrome de intestino irritable.

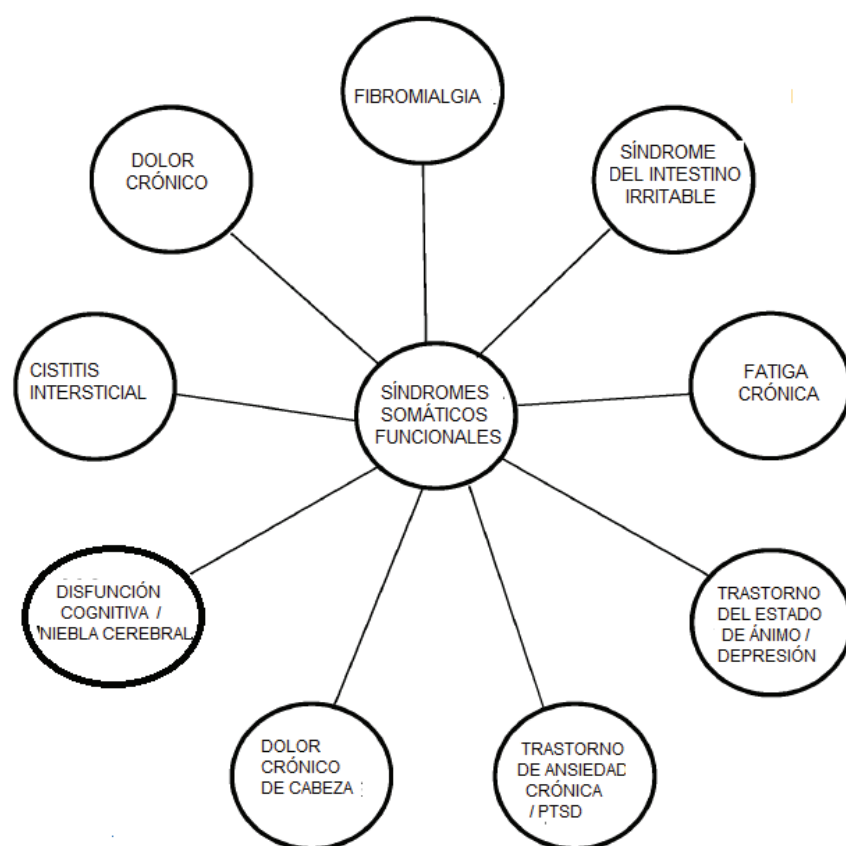


FIG. 1

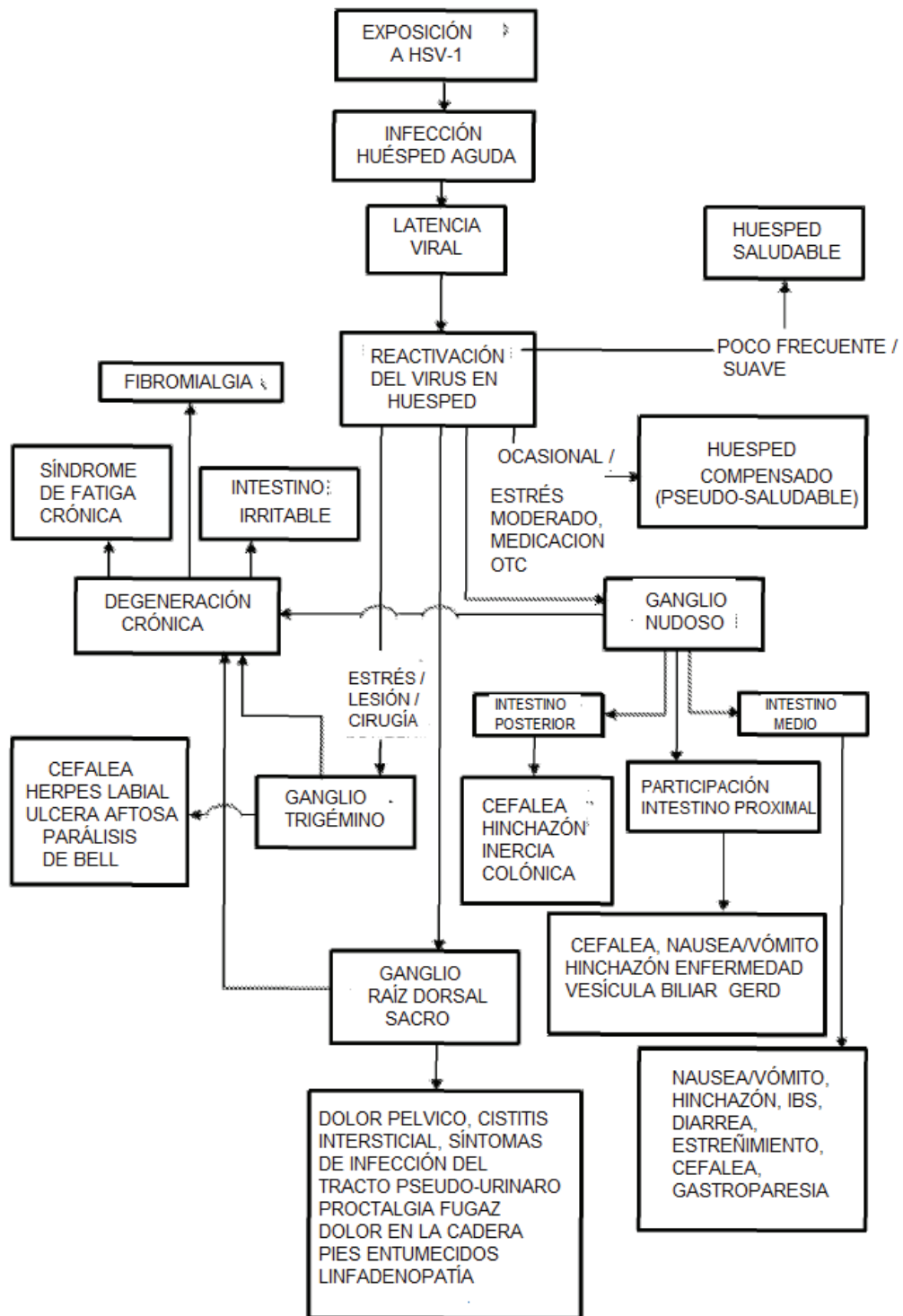


FIG. 2

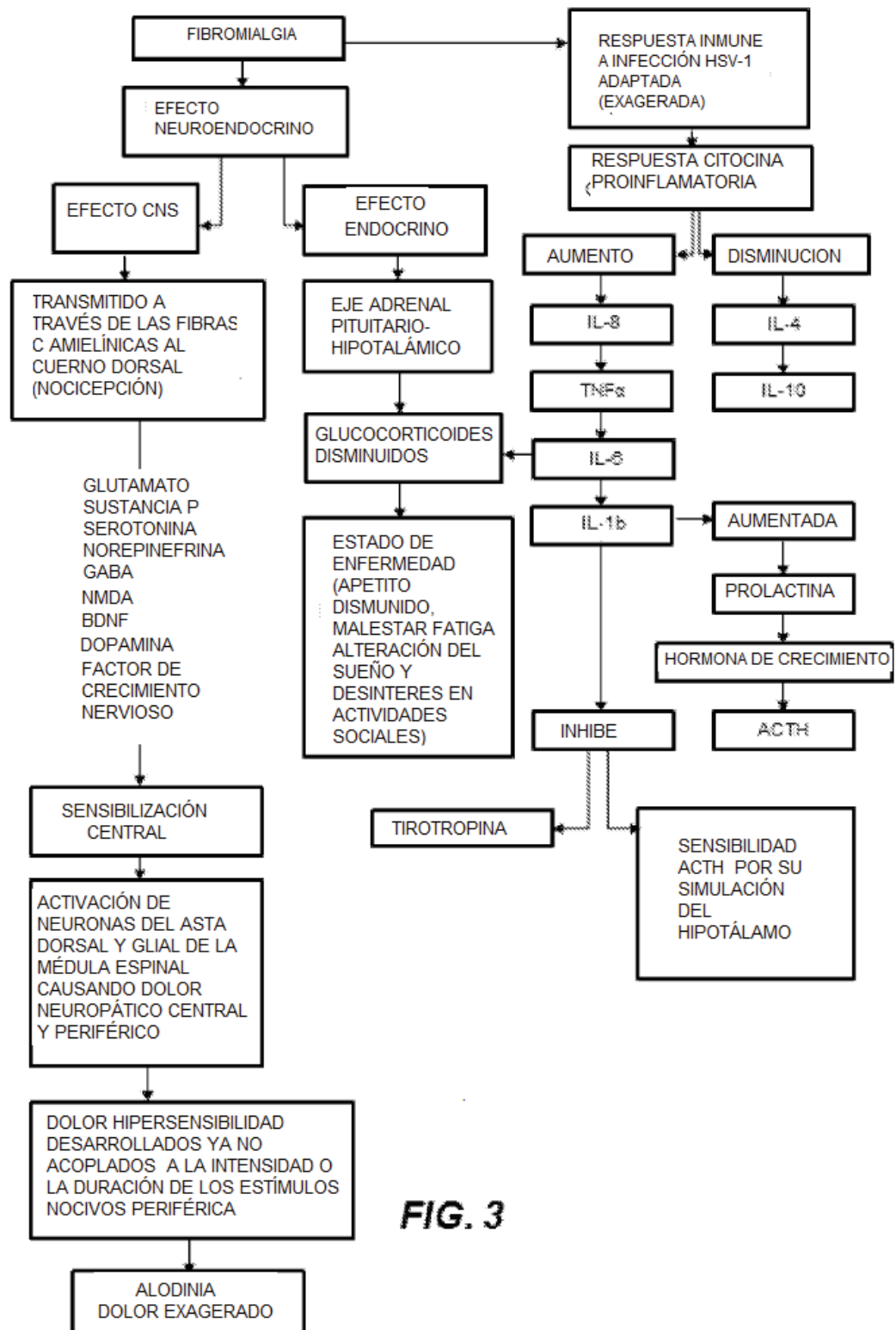


FIG. 3

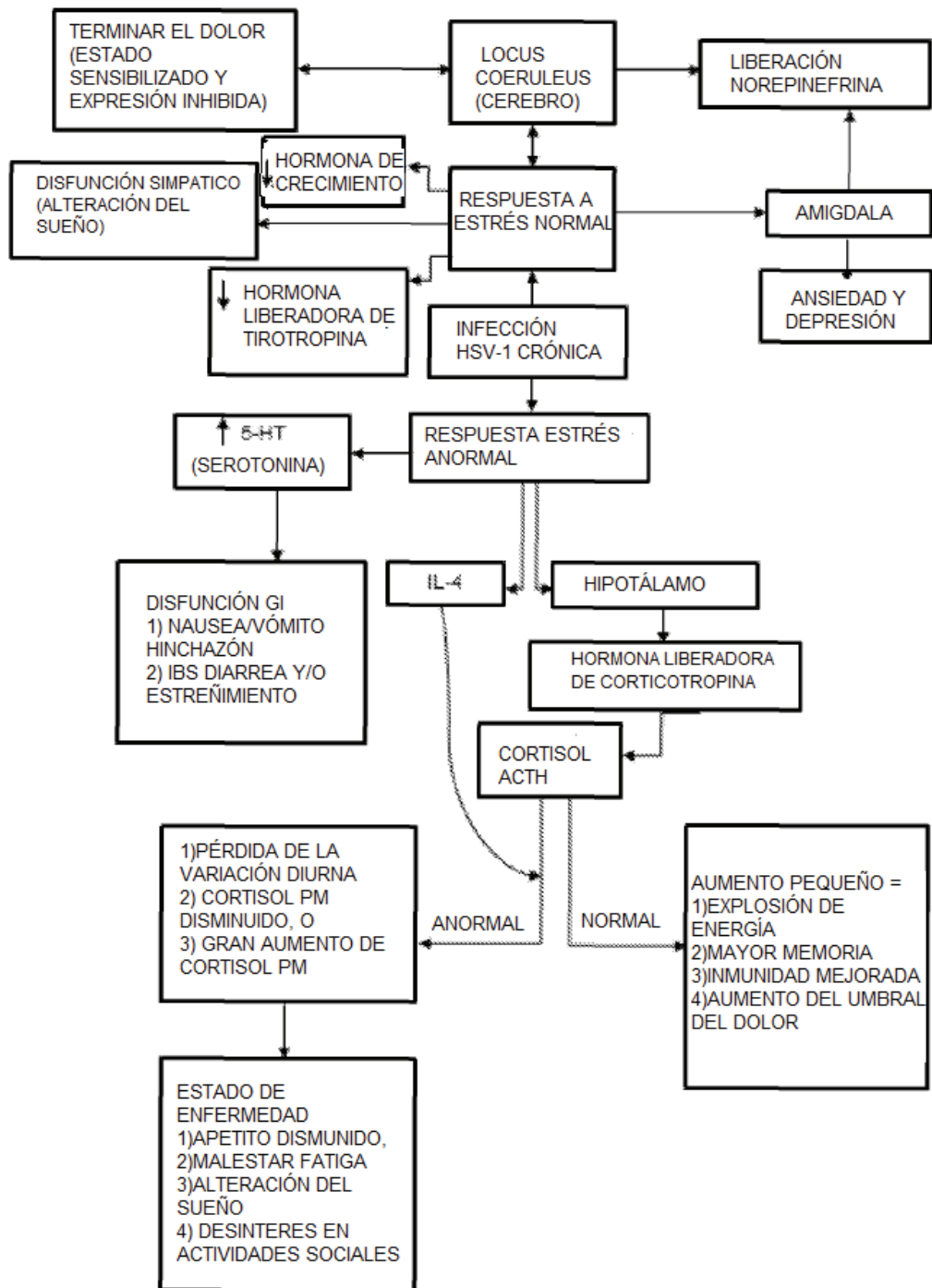


FIG. 4

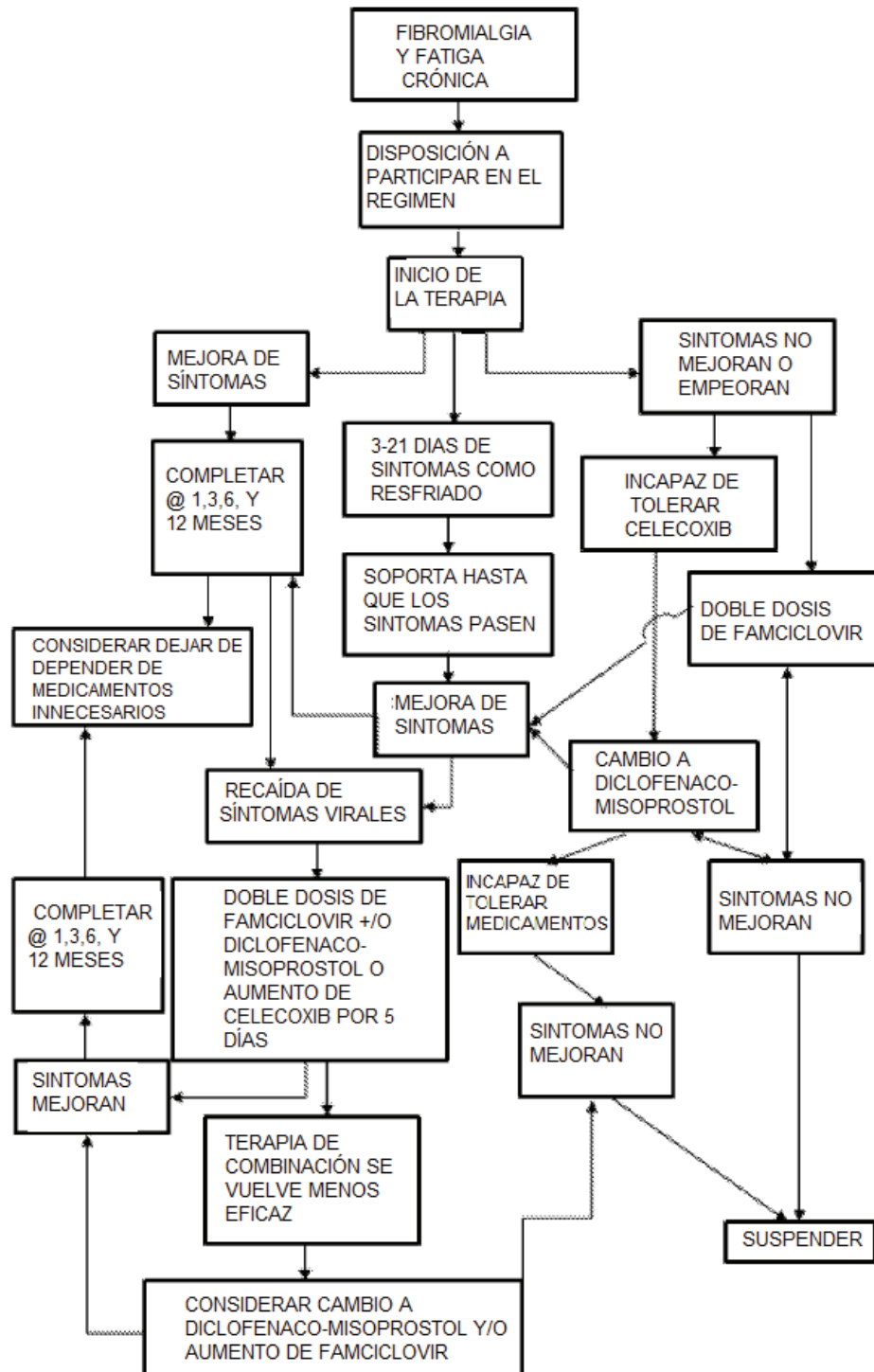


FIG. 5