



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 292 614**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01965984 .6**
86 Fecha de presentación : **17.08.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1355631**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **29.10.2003**

54 Título: **Formulación oral de fusión rápida de un inhibidor de ciclooxigenasa-2.**

30 Prioridad: **18.08.2000 US 226347 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

73 Titular/es: **Pharmacia Corporation**
100 Route 206 North
Peapack, New Jersey 07977, US
Astellas Pharma Technologies, Inc.

72 Inventor/es: **Le, Trang, T.;**
Kararli, Tugrul, T.;
Kontny, Mark, J.;
Sastry, Srikonda, V.;
Nyshadham, Janaki, R. y
Pagliero, Arthur, J., Jr.

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 292 614 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

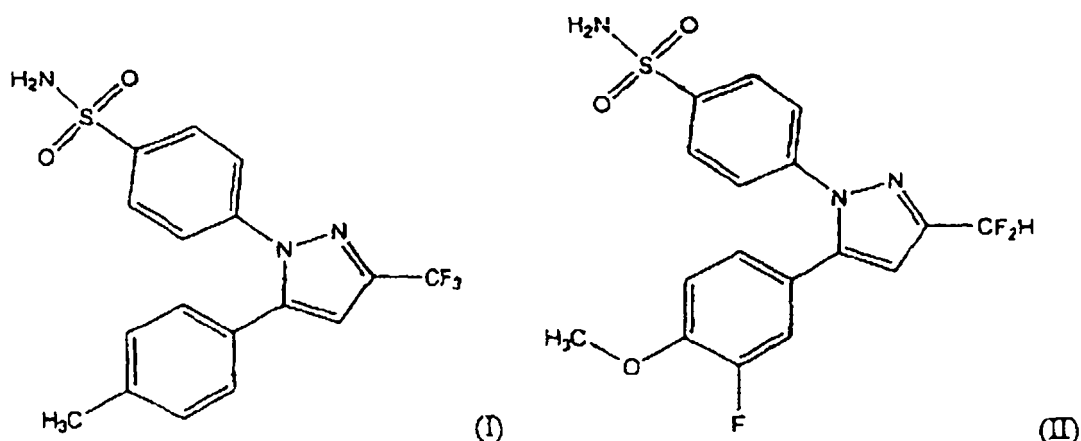
Formulación oral de fusión rápida de un inhibidor de ciclooxigenasa-2.

5 **Campo de la invención**

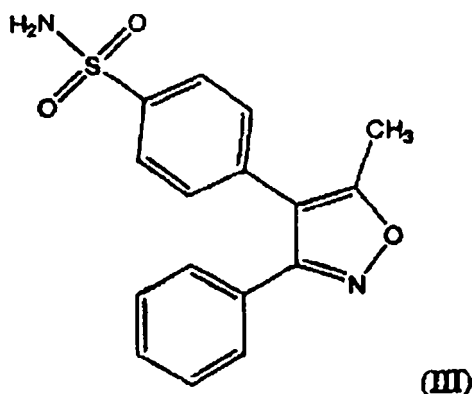
La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas suministrables por vía oral que contienen un fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo, a procedimientos para preparar tales composiciones, y al uso de tales composiciones en la fabricación de medicamentos.

10 **Antecedentes de la invención**

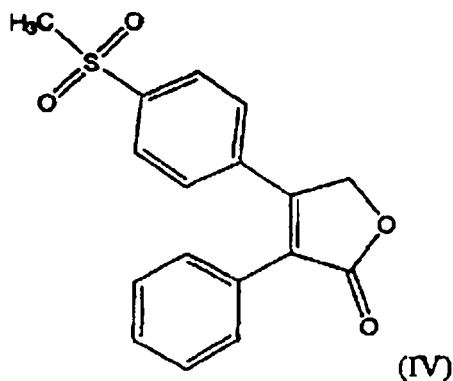
Se han reseñado numerosos compuestos que tienen efecto inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo de utilidad terapéutica y/o profiláctica, y se han descrito por tener utilidad en el tratamiento o prevención de trastornos específicos mediados por ciclooxigenasa-2 o de tales trastornos en general. Entre tales compuestos existe una larga serie de pirazolil bencenosulfonamidas sustituidas como se reseña en la Patente de Estados Unidos N° 5.760.068 de Talley y col., que incluye por ejemplo el compuesto 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida, también denominado celecoxib (I), y el compuesto 4-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida, también denominado deracoxib (II).



Otros compuestos que se reseña que tienen efecto inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo de utilidad terapéutica y/o profiláctica son isoxazolil bencenosulfonamidas sustituidas, como se reseña en la Patente de Estados Unidos N° 5.633.272 de Talley y col., que incluye por ejemplo el compuesto 4-[5-metil-3-fenilisoxazol-4-il]bencenosulfonamida, también denominado valdecoxib (III) en la presente memoria descriptiva.



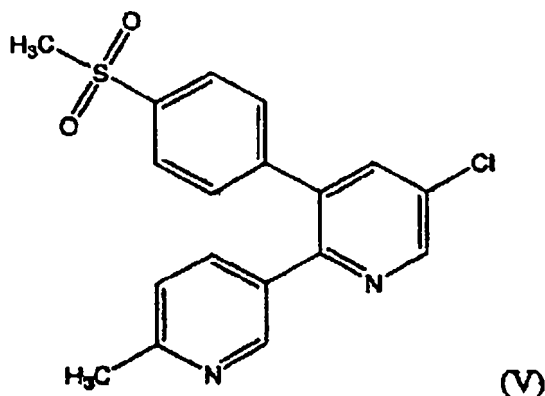
Todavía otros compuestos que se reseña que tienen efecto inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo de utilidad terapéutica y/o profiláctica son (metilsulfonyl)fenil-furanonas sustituidas como se reseña en la Patente de Estados Unidos N° 5.474.995 de Ducharme y col., que incluye por ejemplo el compuesto 3-fenil-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5H-furan-2-ona, también denominado rofecoxib (IV) en la presente memoria descriptiva.



(IV)

La patente de Estados Unidos nº 5.981.576 de Belley y col. describe una serie adicional de (metilsulfonyl)fenil-furanonas que se dice que son de utilidad como fármacos inhibidores de ciclooxigenasa-2 selectivos, que incluyen 3-(1-ciclopropilmetoxi)-5,5-dimetil-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5H-furan-2-ona y 3-(1-ciclopropiletoxi)-5,5-dimetil-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5H-furan-2-ona.

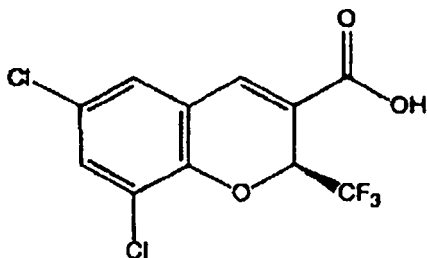
La patente de Estados Unidos nº 5.861.419 de Dube y col. describe piridinas sustituidas que se dice que son de utilidad como fármacos inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2, que incluyen por ejemplo el compuesto 5-cloro-3-(4-metilsulfonyl)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina, también denominado etoricoxib (V) en la presente memoria descriptiva.



(V)

La solicitud de patente europea nº 0 863 134 describe el compuesto 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-ciclopenten-1-ona que se dice que es de utilidad como fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo.

La patente de Estados Unidos nº 6.034.256 de Carter y col. describe una serie de benzopiranos que se dice que son de utilidad como fármacos inhibidores de ciclooxigenasa-2 selectivos, que incluyen el compuesto ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopirán-3-carboxílico (VI).



(VI)

La publicación de patente internacional nº WO 00/24719 describe piridazinonas sustituidas que se dicen que son de utilidad como fármacos inhibidores de ciclooxigenasa-2 selectivos, que incluyen el compuesto 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2H)-piridazinona.

Existe una necesidad de composiciones formuladas de fármacos inhibidores de ciclooxigenasa-2 selectivos, en particular, composiciones fáciles de ingerir. Los sistemas de suministro de fármacos fáciles de ingerir pueden proporcionar muchos beneficios sobre las formas de dosificación convencionales, particularmente a poblaciones tales como ancianos, niños pequeños y otros grupos de pacientes que tienen dificultad para ingerir las preparaciones orales convencionales.

Las formas de dosificación por vía oral comunes tales como comprimidos, píldoras o cápsulas generalmente se deben ingerir con agua. Muchos pacientes pediátricos y ancianos con capacidad debilitada para ingerir son reacios a o incapaces de ingerir tales formas de dosificación.

Los polvos y gránulos son formas adicionales de dosificación por vía oral comúnmente usadas. Sin embargo, estas formulaciones pueden ser difíciles de ingerir debido completamente a su tendencia a permanecer en la cavidad oral. En algunos casos, los pacientes que toman formas de dosificación en polvo pueden sentirse atragantados con los polvos o sentir dolor o desagrado debido a los gránulos que se depositan bajo la dentadura. De forma adicional, los polvos y gránulos sólo se pueden usar de forma típica después de rasgar o romper un envase, tareas que los pacientes mayores suelen tener dificultad de realizar.

Además, las formas de dosificación en polvos y gránulos son incómodas de tomar ya que típicamente deben diluirse con una cantidad adecuada de agua u otro vehículo líquido antes de la ingestión. Esto es particularmente problemático cuando la medicación es necesaria para proporcionar un alivio rápido del dolor, ya que el agua no siempre es fácil de obtener a lo largo del día. Además, los polvos o gránulos tomados después de la disolución o suspensión en un líquido también pueden ser difíciles para los pacientes mayores que padecen de incontinencia ya que tales pacientes pueden experimentar problemas de orina por la noche cuando se toman volúmenes relativamente grandes de medicaciones basadas en líquidos antes de acostarse.

Los jarabes y elixires son formas adicionales de dosificación por vía oral comúnmente usadas. Sin embargo, los pacientes mayores y otros que tienen dificultad para medir volúmenes precisos es poco probable que puedan administrarse a ellos mismos una dosis apropiada y por lo tanto requieren asistencia en cada administración.

La publicación de patente internacional n° WO 00/32189 describe diversas preparaciones orales de celecoxib. Sin embargo, no se han descrito las preparaciones sólidas fáciles de ingerir de composiciones que contienen fármacos inhibidores de ciclooxigenasa-2 selectivos.

En vista de la expansión de la población de edad avanzada, cada vez es más importante desarrollar preparaciones fáciles de ingerir, eficaces y seguras para tratar indicaciones relacionadas con la edad, en las que tales preparaciones son convenientes para pacientes mayores para auto-administración e ingesta.

La patente de Estados Unidos N° 5.576.014 describe una moldura comprimida que se disuelve por vía intrabucal preparada por medio de la granulación de un sacárido de moldeabilidad baja junto con un sacárido de moldeabilidad alta y la compresión del granulado en una moldura. La moldura resultante puede incorporar un fármaco y se dice que muestra una rápida disgregación y disolución en la cavidad bucal pero que mantiene la suficiente dureza de tal forma que no se rompe durante la producción y distribución. La moldura comprimida de la patente de Estados Unidos N° 5.576.014 es un tipo de forma farmacéutica conocida como un “comprimido de fusión rápida”, que muestra disgregación rápida, habitualmente asociada a los materiales vehículo, típicamente azúcares, y disolución o disgregación rápida concomitante del fármaco en la boca, habitualmente sin necesidad de otra agua que la contenida en la saliva. Un fármaco formulado en dicho comprimido se ingiere fácilmente.

La publicación de patente internacional n° WO 99/47126 describe comprimidos que se disgregan rápidamente que comprenden ibuprofeno (20% en peso), manitol (85% en peso), maltosa (5% en peso) y polivinilpirrolidona (0,5% en peso), realizados por granulación húmeda.

Sin embargo, los fármacos inhibidores de ciclooxigenasa-2 selectivos presentan ciertas exposiciones para la formulación como comprimidos de fusión rápida. Por ejemplo, muchos compuestos inhibidores de ciclooxigenasa-2 selectivos, incluyendo celecoxib, deracoxib, valdecoxib, 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona, etoricoxib y rofecoxib, tienen muy poca solubilidad en el medio acuoso. Además, algunos, como por ejemplo celecoxib, requieren dosis relativamente elevadas. Celecoxib también presenta dificultad como resultado de características físicas y químicas únicas tales como propiedades electrostáticas y cohesivas, propiedades de densidad aparente baja, compresibilidad baja y fluidez escasa.

Debido al menos en parte a estas propiedades, los cristales de celecoxib tienden a segregarse y aglomerarse juntos durante la mezcla, dando como resultado una composición mezclada de forma no uniforme que contiene agregados indeseablemente grandes, insolubles, de celecoxib. Por lo tanto es difícil preparar una composición de fusión rápida que contenga celecoxib que tenga la uniformidad de mezcla deseada para la disgregación rápida y completa en la boca.

El término “fusión rápida” como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a una composición tal como un comprimido en la que un agente activo o fármaco se distribuye o se dispersa en una matriz formada por un vehículo que, tras la administración oral a un sujeto, se disgrega en la cavidad oral, por lo tanto liberando el fármaco, típicamente en forma particulada, para entrar en el tracto gastrointestinal mediante ingestión, y posterior absorción. El término “cavidad oral” incluye el interior completo de la boca, que incluye no solamente la cavidad bucal (la parte de la cavidad oral anterior a los dientes y encías) sino también los espacios sublinguales y supralinguales.

Con respecto a los fármacos que requieren una dosis elevada para su eficacia terapéutica, el tamaño grande de un comprimido de fusión rápida necesario para proporcionar una dosis terapéutica puede ser un factor limitante. Para reducir el tamaño del comprimido, se puede aumentar la carga del fármaco en una formulación dada. Sin embargo,

las formulaciones típicas de comprimidos fusión rápida empiezan a perder sus características de disgregación rápida ya que aumenta la cantidad relativa de agente activo en el comprimido, al menos en parte debido a la reducción correspondiente en la cantidad de vehículo fácilmente soluble y/o disgregable. De forma alternativa, tendrían que ingerirse diversos comprimidos con carga de fármaco baja, que puede resultar en molestia y conformidad disminuida para el paciente.

Las características físicas y químicas de celecoxib arriba descritas también presentan exposiciones durante la granulación. Con el fin de que se compriman como comprimidos, los fármacos con características de fluidez y/o compresibilidad escasas tales como celecoxib, normalmente se deben granular por medio de un procedimiento de granulación húmeda antes de formar comprimidos, por ejemplo por granulación de alta cizalladura o granulación en lecho fluido.

El término “fluido de granulación” como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a cualquier material líquido que se añade a un lecho de polvo, por ejemplo por pulverización, durante la granulación en lecho fluido u otros procedimientos de granulación húmeda. El fluido de granulación puede, pero no es necesario, contener un aglutinante y/u otros excipientes en solución o en suspensión. El término “lecho de polvo” como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a todo material que incluye partículas sólidas y fluido de granulación añadido a éstas que está presente en un recipiente de granulación en cualquier punto durante la granulación húmeda.

La granulación en lecho fluido proporciona varias ventajas sobre la tradicional granulación húmeda de alta cizalladura. Por ejemplo, se reducen la manipulación requerida y el potencial de contaminación por polvo. La granulación en lecho fluido también se puede automatizar más fácilmente que la granulación de alta cizalladura y ofrece ahorro tanto de tiempo como de espacio. Sin embargo, las exposiciones anteriormente mencionadas presentadas por celecoxib y otros fármacos inhibidores de ciclooxigenasa-2 de baja solubilidad en agua pueden hacer difícil la granulación en lecho fluido, particularmente ya que aumenta la carga del fármaco. Por ejemplo, las partículas de celecoxib tienen una naturaleza inherentemente electrostática, cohesiva, que fomenta la aglomeración de las partículas. Además, la naturaleza hidrófoba, muy insoluble en agua, de celecoxib inhibe la humectación de estas partículas aglomeradas del fármaco por medio del fluido de granulación durante la granulación. Esta ausencia de humectación inhibe la separación de los aglomerados del fármaco. Durante el proceso de granulación en lecho fluido, tal aglomeración y humectación escasa pueden actuar para evitar la fluidez completa del material que se está granulando y finalmente llevar a una granulación ineficaz.

La granulación ineficaz puede, entre otros efectos, llevar a la formulación de comprimidos no uniformes que tienen poca resistencia a la trituración y/o tiempo de disgregación aumentado, características que no son nada deseables para los comprimidos de fusión rápida. Los comprimidos con poca resistencia a la trituración tienden a romperse tras retirarse de los envases blister o, de manera alternativa, son demasiado blandos para mantener su integridad individual cuando se envasan.

Por lo tanto, por estas y otras razones, si algunas de las dificultades anteriormente discutidas se pudieran solucionar, sería un avance muy deseado en la técnica proporcionar una formulación de fusión rápida de un fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo de baja solubilidad, tal como celecoxib, que se puede producir por medio de un procedimiento de granulación húmeda convencional.

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, ahora se proporciona el procedimiento de la reivindicación 1.

El término “moldeabilidad baja” como se aplica a un sacárido en la presente memoria descriptiva se refiere, de acuerdo con la antes citada patente de Estados Unidos n° 5.576.014, a un sacárido que generalmente muestra una dureza inferior a 19,6 N (2 kp) cuando se introducen 150 mg del sacárido en un comprimido usando un punzón de 8 mm de diámetro bajo una presión de 10 a 50 kg/cm². Así pues, un sacárido de moldeabilidad baja como se requiere en la presente memoria descriptiva puede ser, por ejemplo, un “azúcar de compresión no directa” como se define en la patente de Estados Unidos n° 6.024.981 de Khankari y col.

En particular, un sacárido de moldeabilidad baja típicamente tiene un tamaño de partícula fino, por ejemplo una media de tamaño de partículas de 10 μ m a 80 μ m, y no está pre-granulada. La patente de Estados Unidos n° 6.024.981 anteriormente citada describe que es bien sabido en la industria farmacéutica que la disminución del tamaño de partículas de un azúcar disminuye su compresibilidad y fluidez. No todos los sacáridos, incluso de tamaño de partícula fino, son “azúcares de compresión no directa” o sacáridos de moldeabilidad baja como se requiere en la presente memoria descriptiva. Los ejemplos de sacáridos de moldeabilidad baja, al menos cuando están en forma finamente particulada sin pre-granulación, incluyen lactosa, manitol, glucosa, sacarosa, xilitol, etc.

El término “moldeabilidad alta” como se aplica a un sacárido en la presente memoria descriptiva se refiere, de acuerdo con la patente de Estados Unidos n° 5.576.014 anteriormente citada, a un sacárido que generalmente muestra una dureza de 19,6 N (2 kp) o más cuando se introducen 150 mg del sacárido en un comprimido usando un punzón de 8 mm de diámetro bajo una presión de 10 a 50 kg/cm². Así pues, un sacárido de moldeabilidad alta como se requiere en la presente memoria descriptiva puede ser, por ejemplo, un “azúcar de compresión directa” como se define en la patente de Estados Unidos n° 6.024.981 anteriormente citada. Los ejemplos de sacáridos de moldeabilidad alta incluyen maltosa, matitol, sorbitol, etc.

El medio para inhibir la aglomeración incorporada en un procedimiento de la invención es cualquier medida adoptada durante la producción de la composición de fusión rápida para prevenir o reducir la aglomeración del fármaco o facilitar la separación de los aglomerados del fármaco existentes. Por ejemplo, en la granulación en lecho fluido, el medio para inhibir la aglomeración puede incluir la adición de un agente humectante, que tiene el efecto de proporcionar una humectación mejorada por medio del fluido de granulación del material en polvo que se va a granular. De forma alternativa o además, el medio para inhibir la aglomeración durante la granulación puede incluir, por ejemplo, la pre-humectación del material en polvo que se va a granular, tal como mediante el empleo de un procesador externo, adicional, con capacidad de pulverización; y/o usando una placa distribuidora de aire adaptada para aumentar el flujo de aire por la periferia del recipiente de granulación.

La inhibición de la aglomeración se puede conseguir por medio de diversos mecanismos. El mecanismo particular deja de ser crítico cuando se consigue el resultado final de la aglomeración reducida y/o la separación de los aglomerados.

En un procedimiento de la invención el fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo, el sacárido de moldeabilidad baja y, opcionalmente, otros excipientes pueden, si se desea, granularse en húmedo de forma separada. Sin embargo, en una realización preferida en la actualidad, un procedimiento de la invención comprende la granulación húmeda de un fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo junto con un sacárido de moldeabilidad baja y un sacárido de moldeabilidad alta, más preferiblemente también junto con un agente humectante.

En otra realización preferida, un procedimiento de la invención comprende una etapa de mezclar un fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo con un sacárido de moldeabilidad baja, seguido de una etapa de granulación húmeda de la mezcla resultante con un sacárido que tiene moldeabilidad alta y un agente humectante.

Todavía en otra realización preferida, un procedimiento de la invención comprende la granulación húmeda de un sacárido que tiene moldeabilidad baja con un sacárido que tiene moldeabilidad alta para obtener gránulos de una granulación húmeda de primera clase de un fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo junto con un sacárido que tiene moldeabilidad alta y un agente humectante para obtener gránulos de una segunda clase, y la mezcla de los gránulos de dicha primera y segunda clase.

Un procedimiento especialmente preferido de la invención además comprende una etapa de compresión de la composición granulada húmeda, por ejemplo granulada en lecho fluido, preparada por medio de cualquiera de los procedimientos resumidos anteriormente para producir una forma farmacéutica sólida, por ejemplo un comprimido oral de fusión rápida.

Una composición oral de fusión rápida como se define en la reivindicación 23, que tiene un fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo dispersado en una matriz que comprende un sacárido de moldeabilidad baja y un sacárido de moldeabilidad alta, es una realización adicional de la presente invención. Una composición preferida de esta realización es un comprimido oral de fusión rápida. Una realización todavía adicional es una composición oral de fusión rápida, por ejemplo, un comprimido oral de fusión rápida, preparada por medio de un procedimiento como se describe en la presente memoria descriptiva.

Los comprimidos de la invención se disgregan en 30 a 150 segundos después de su colocación en un ensayo de disgregación *in vitro* convencional (llevado a cabo de acuerdo con la Farmacopea 24 de Estados Unidos (2000), Ensayo n° 701). Preferiblemente, se disgregan en 5 a 60 segundos después de colocarse en la cavidad oral de un sujeto. Preferiblemente, tales comprimidos tienen una dureza de 9,8 N 98 N (1 kp a 10 kp).

En una realización particularmente preferida de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica oral de fusión rápida, que comprende un fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo de baja solubilidad en agua dispersado en una matriz que comprende un sacárido de moldeabilidad baja, un sacárido de moldeabilidad alta y un agente humectante. Una composición como tal se puede preparar por medio de un procedimiento descrito en la presente memoria descriptiva o por cualquier procedimiento conocido. El término “dispersado” en el presente contexto significa que el fármaco está sustancialmente no aglomerado. El agente humectante está presente en una cantidad suficiente para inhibir la aglomeración del fármaco durante la preparación de la composición. Las composiciones de esta realización son preferiblemente comprimidos que tienen propiedades de disgregación y dureza como se definen anteriormente.

Los procedimientos de la presente invención han resultado resolver al menos algunas de las dificultades a las que se alude anteriormente de una forma sorprendentemente eficaz. Así pues, en un avance significativo en la técnica, un fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo de baja solubilidad en agua se presenta ahora en una formulación nueva, de rápida fusión, fácil de ingerir. Una ventaja particular de los procedimientos de la invención es que los comprimidos orales de fusión rápida que contienen un fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo de baja solubilidad en agua, hasta un fármaco como tal que tiene una necesidad de dosificación relativamente elevada, por ejemplo celecoxib, se pueden preparar por granulación en lecho fluido y compresión. Estos comprimidos orales de fusión rápida proporcionan una forma farmacéutica no existente hasta entonces de un fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo que es eficaz para producir, conveniente y fácil de ingerir.

También se proporciona en la presente invención un procedimiento de uso de una composición de la invención para preparar un medicamento. Otras características de esta invención serán en parte evidentes y en parte señaladas en lo sucesivo.

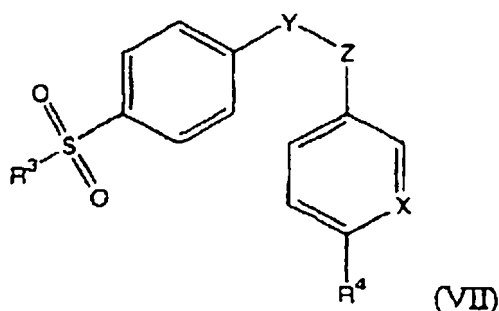
5 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de disgregación por vía intraoral, esto es, una composición oral de fusión rápida, de un fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo. El procedimiento comprende una etapa de granulación húmeda del fármaco junto con un agente aglutinante que comprende un sacárido de moldeabilidad alta, y una etapa de mezclar un sacárido de moldeabilidad baja con el fármaco. La etapa de granulación húmeda y la etapa de mezcla pueden tener lugar en cualquier orden o simultáneamente para formar gránulos. El procedimiento incorpora medios para inhibir la aglomeración del fármaco. Las composiciones preparadas por un procedimiento como tal representan una realización de la presente invención.

Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica de disgregación por vía intraoral como se define en la reivindicación 23, que comprende un fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo de baja solubilidad en agua dispersado en una matriz que comprende un sacárido que tiene moldeabilidad baja, un sacárido que tiene moldeabilidad alta y, preferiblemente, un agente humectante, estando el agente humectante presente en una cantidad suficiente para inhibir la aglomeración del fármaco durante la preparación de la composición.

Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica de disgregación por vía intraoral como se define en la reivindicación 23, que comprende un fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo de baja solubilidad en agua dispersado en una matriz que comprende un sacárido que tiene moldeabilidad baja, un sacárido que tiene moldeabilidad alta, y un deslizante, preferiblemente dióxido de silicio. Una composición como tal puede contener además un agente humectante.

Los procedimientos y composiciones de la invención son especialmente útiles para los compuestos inhibidores de ciclooxigenasa-2 selectivos como se define en la reivindicación 1, que tienen solubilidad en agua inferior a aproximadamente 1 mg/ml. En particular, los procedimientos y composiciones de la invención se usan para los compuestos que tienen la fórmula (VII):



en la que R^3 es un grupo metilo o amino, R^4 es hidrógeno o un grupo alcoxi o alquilo C_{1-4} , X es N o CR^5 , en el que R^5 es hidrógeno o halógeno, e Y y Z son independientemente átomos de carbono o nitrógeno que definen átomos adyacentes de un anillo de cinco a seis elementos que está sustituido o no sustituido en una o más posiciones con grupos oxo, halo, metilo o halometilo. Dichos anillos preferidos de cinco a seis elementos son anillos de ciclopentenona, furanona, metilpirazola, isoxazola y piridina sustituidos en no más de una posición.

De forma ilustrativa, los procedimientos y composiciones de la invención son adecuados para celecoxib, deracoxib, valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib, 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona, ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopirán-3-carboxílico y 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2H)-piridazinona, más particularmente celecoxib, valdecoxib, rofecoxib y etoricoxib, y todavía más particularmente celecoxib y valdecoxib.

La invención está ilustrada en la presente memoria descriptiva con particular referencia a celecoxib, y se entenderá que cualquier otro compuesto inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo de baja solubilidad en agua puede, si se desea, sustituirse en su totalidad o en parte con celecoxib en posprocedimientos y composiciones descritos en la presente memoria descriptiva.

Preparación de un fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo

Celecoxib usado en los procedimientos y composiciones de la presente invención se pueden preparar por medio de un procedimiento conocido *per se*, por ejemplo por medio de los procedimientos establecidos en la patente de Estados Unidos nº 5.466.823 de Talley y col. o en la patente de Estados Unidos nº 5.892.053 de Zhi & Newaz.

Otros fármacos inhibidores de ciclooxigenasa-2 selectivos se pueden preparar por medio de procedimientos conocidos *per se*, incluyendo los procedimientos establecidos en las publicaciones de patentes que describen tales fármacos; por ejemplo en el caso de valdecoxib en la patente de Estados Unidos nº 5.633.272, citada anteriormente, y en el caso de rofecoxib en la patente de Estados Unidos nº 5.474.995, citada anteriormente.

Dosificación proporcionada por las composiciones de la invención

Las composiciones de celecoxib de la presente invención preferiblemente comprenden celecoxib en una cantidad de dosificación diaria de 10 mg a 1.000 mg, más preferiblemente de 25 mg a 400 mg, y más preferiblemente de 50 mg a 200 mg.

Para otros fármacos inhibidores de ciclooxigenasa-2 selectivos, una cantidad de dosificación diaria puede estar en un intervalo conocido por ser terapéuticamente eficaz para tales fármacos. Preferiblemente, la cantidad de dosificación diaria está en un intervalo que proporciona equivalencia terapéutica a celecoxib en los intervalos de dosificación diarios indicados inmediatamente arriba.

Las unidades de dosificación de las composiciones de celecoxib de la invención contienen típicamente de 10 mg a 400 mg de celecoxib, por ejemplo, una dosis de celecoxib de 10, 20, 37,5, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350 ó 400 mg. Las unidades de dosificación preferidas contienen de 25 mg a 400 mg de celecoxib. Las formas de unidades de dosificación más preferidas contienen de 50 mg a 200 mg de celecoxib. Una unidad de dosificación particular se puede seleccionar para acomodar la frecuencia deseada de administración usada para conseguir una dosificación diaria específica. La cantidad de la forma farmacéutica unitaria de la composición que se administra y el régimen de dosificación para tratar la afección o trastorno dependerá de una diversidad de factores, entre los que se incluye la edad, peso, sexo y estado médico del sujeto, la gravedad de la afección o trastorno, la vía y frecuencia de administración, y el fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo particular seleccionado, y así pueden variar ampliamente. Sin embargo, se contempla que la para la mayor parte de los casos, un régimen de administración una o dos veces al día proporciona la eficacia terapéutica deseada.

En una composición de celecoxib, celecoxib puede estar presente en la composición en una concentración mínima de aproximadamente el 1%, preferiblemente aproximadamente el 4%, más preferiblemente aproximadamente el 10%, y todavía más preferiblemente aproximadamente el 20% en peso. Cuando el fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo es terapéuticamente eficaz en dosificaciones más bajas que celecoxib, la concentración mínima puede ser inferior a la que se indica inmediatamente antes para celecoxib; por ejemplo en el caso de valdecoxib el fármaco puede estar presente en una concentración mínima de aproximadamente el 0,1% en peso. Celecoxib puede estar presente en la composición en una concentración máxima de aproximadamente el 60%, más típicamente aproximadamente el 50%, en peso.

Utilidad de composiciones de la invención

Las composiciones de la presente invención son útiles en el tratamiento y prevención de un intervalo muy amplio de trastornos mediados por la ciclooxigenasa-2 (COX-2), que incluyen pero no se limitan a trastornos caracterizados por inflamación, dolor y/o fiebre. Dichas composiciones son especialmente útiles como agentes antiinflamatorios, tales como en el tratamiento de artritis, con el beneficio adicional de tener significativamente efectos secundarios menos perjudiciales que las composiciones de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) convencionales que carecen de selectividad para la COX-2 sobre la COX-1. En particular, dichas composiciones tienen un potencial reducido de la toxicidad gastrointestinal e irritación gastrointestinal que incluye la ulceración gastrointestinal superior y hemorragia, potencial reducido de efectos secundarios renales tales como la reducción de la función renal que conduce a la retención de fluidos y exacerbación de hipertensión, efecto reducido de los tiempos de hemorragia que incluye inhibición de la función de las plaquetas, y posiblemente una capacidad reducida de inducir ataques de asma en sujetos asmáticos sensibles a aspirina, en comparación con composiciones de los NSAID convencionales. Así pues, las composiciones de la invención que comprenden un fármaco inhibidor de la COX-2 selectivo son particularmente útiles como alternativa a los NSAID convencionales cuando dichos NSAID están contraindicados, por ejemplo en pacientes con úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerosa, diverticulitis o con una historia recurrente de lesiones gastrointestinales; hemorragia gastrointestinal, trastornos de coagulación que incluyen anemia tales como hipoprotrombinemia, hemofilia u otros problemas de hemorragias; enfermedad renal; o en pacientes antes de cirugía o en pacientes que toman anticoagulantes.

Tales composiciones son útiles para tratar trastornos artríticos, que incluyen pero no se limitan a artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus sistémico eritematoso y artritis juvenil.

Tales composiciones también son útiles en el tratamiento de asma, bronquitis, calambres menstruales, parto prematuro, tendinitis, bursitis, neuritis alérgica, infección por citomegalovirus, apoptosis que incluye apoptosis inducida por VIH, lumbago, trastorno hepático que incluye hepatitis, afecciones relativas a la piel tales como psoriasis, eczema, acné, quemaduras, dermatitis y lesión por radiaciones ultravioletas que incluyen quemaduras, e inflamación postoperatoria que incluye cirugía oftálmica tal como cirugía de cataratas o cirugía refractiva.

Tales composiciones son útiles para tratar afecciones gastrointestinales tales como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome de intestino irritable y colitis ulcerosa.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de inflamación en dichas enfermedades tales como cefaleas de tipo migraña, periartritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, fiebre reumática, diabetes tipo I, enfermedad articular neuromuscular que incluye miastenia grave, pérdida de materia blanca que incluye esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, nefritis, hipersensibilidad, inflamación que se produce después de una lesión que incluye edema cerebral, isquemia miocárdica y similares.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de enfermedades oftálmicas, tales como retinitis, escleritis, episcleritis, conjuntivitis, retinopatías, uveitis, fotofobia ocular, y lesión aguda del tejido ocular.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de inflamación pulmonar, tal como la asociada a infecciones virales y fibrosis quística, y en la resorción ósea tal como la asociada a la osteoporosis.

Tales composiciones son útiles para el tratamiento de ciertos trastornos del sistema nervioso central, tales como demencias corticales que incluyen enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración, y lesión del sistema nervioso central que se produce por accidente cerebrovascular, isquemia y trauma. El término "tratamiento" en el presente contexto incluye la inhibición parcial o total de demencias, que incluye enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia multiinfárctica, demencia presenil, demencia alcohólica y demencia senil.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de rinitis alérgica, síndrome de insuficiencia respiratoria, síndrome de choque por endotoxinas y enfermedad hepática.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de dolor, que incluyen pero no se limitan a dolor postoperatorio, dolor dental, dolor muscular, y dolor que se produce por cáncer. Por ejemplo, dichas composiciones son útiles para aliviar el dolor, fiebre e inflamación en una diversidad de afecciones que incluyen fiebre reumática, influenza y otras infecciones virales que incluyen resfriado común, dolor de espalda baja y cuello, dismenorrea, cefalea, dolor de muelas, esguinces y torceduras, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, que incluye artritis reumatoide, enfermedades articulares degenerativas (osteoartritis), gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras, y trauma que sigue a intervenciones quirúrgicas y dentales.

Tales composiciones son útiles para, pero no se limitan a, tratamiento y prevención de trastornos cardiovasculares relativos a la inflamación en un sujeto. Tales composiciones son útiles para el tratamiento y prevención de enfermedades vasculares, enfermedad arterial coronaria, aneurisma, rechazo vascular, arteriosclerosis, aterosclerosis que incluye aterosclerosis por trasplante cardíaco, infarto de miocardio, embolia, accidente cerebrovascular, trombosis que incluye trombosis venosa, angina que incluye angina inestable, inflamación de la placa coronaria, inflamación inducida por bacterias que incluye inflamación inducida por *Chlamydia*, inflamación inducida por virus, e inflamación asociada a procedimientos quirúrgicos tales como injerto vascular que incluye cirugía de derivación de arterias coronarias, procedimientos de revascularización que incluyen angioplastia, colocación de stents, endarterectomía, u otros procedimientos invasivos que implican arterias, venas y capilares.

Tales composiciones son útiles para, pero no se limitan a, el tratamiento de trastornos relativos a angiogénesis en un sujeto, por ejemplo, para inhibir la angiogénesis de tumores. Dichas composiciones son útiles para el tratamiento de neoplasia, que incluye metástasis; afecciones oftalmológicas tales como rechazo de injerto corneal, neovascularización ocular, neovascularización retinal que incluye neovascularización posterior a lesión o infección, retinopatía diabética, degeneración macular, fibroplasia retrolental y glaucoma, que incluye glaucoma neovascular; enfermedades ulcerosas tal como una úlcera gástrica; afecciones patológicas pero no malignas, afecciones tales como hemangiomas, que incluyen hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular del hueso; y trastornos del sistema reproductor femenino tal como endometriosis.

Tales composiciones son útiles para la prevención o el tratamiento de tumores benignos y malignos/neoplasia que incluyen cánceres, por ejemplo, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer de hueso, neoplasia derivada de células epiteliales (carcinoma epitelial) tal como carcinoma de células basales, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de labio, cáncer de boca, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de cuello de útero, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de piel, tal como cánceres de células escamosas y de células basales, cáncer de próstata, carcinoma de células renales y otros cánceres conocidos que afectan a las células epiteliales en todo el cuerpo. Las neoplasias para el tratamiento de las cuales las composiciones de la invención se contemplan que son particularmente útiles son cáncer gastrointestinal, esófago de Barrett, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de cuello de útero, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de piel, tal como cánceres de células escamosas y de células basales. Las composiciones de la invención también se pueden usar para tratar fibrosis que se produce por la terapia por radiación. Dichas composiciones se pueden usar para tratar sujetos que tienen pólipos adenomatosos, que incluyen aquellos con poliposis adenomatosa familiar (FAP). Adicionalmente, dichas composiciones se pueden usar para evitar pólipos que se forman en pacientes con riesgo de FAP.

Tales composiciones inhiben la contracción del músculo liso inducida por prostanoideos evitando la síntesis de prostanoideos contráctiles y por lo tanto se pueden usar en el tratamiento de dismenorrea, parto prematuro, asma y trastornos relativos a la eosinofilia. También se pueden usar para disminuir la pérdida ósea particularmente en las mujeres postmenopáusicas (es decir, tratamiento de osteoporosis), y para el tratamiento de glaucoma.

Los usos preferidos para las composiciones de la presente invención son para el tratamiento de artritis reumatoide y osteoartritis, para el manejo del dolor de forma general (particularmente dolor de la cirugía post oral, dolor de la cirugía postgeneral, dolor de la cirugía postortopédica, y brotes agudos de osteoartritis), para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, y para la quimioprevención del cáncer de colon.

Para el tratamiento de artritis reumatoide u osteoartritis, tales composiciones de la invención se pueden usar para proporcionar una dosificación diaria de celecoxib de 50 mg a 1.000 mg, preferiblemente de 100 mg a 600 mg, más preferiblemente de 150 mg a 500 mg, todavía más preferiblemente de 175 mg a 400 mg, por ejemplo aproximadamente 200 mg. Una dosis diaria de celecoxib de 0,7 a 13 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 1,3 a 8 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 2 a 6,7 mg/kg de peso corporal, y todavía más preferiblemente de 2,3 a 5,3 mg/kg de peso corporal, por ejemplo aproximadamente 2,7 mg/kg de peso corporal, es generalmente apropiada cuando se administra en una composición de la invención. La dosis diaria se puede administrar en una a aproximadamente cuatro dosis por día, preferiblemente una o dos dosis por día.

Para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o cáncer, tales composiciones de la invención se pueden usar para proporcionar una dosificación diaria de celecoxib de 50 mg a 1.000 mg, preferiblemente de 100 mg a 800 mg, más preferiblemente de 150 mg a 600 mg, y todavía más preferiblemente de 175 mg a 400 mg, por ejemplo aproximadamente 400 mg. Una dosis diaria de 0,7 a 13 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 1,3 a 10,7 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 2 a 8 mg/kg de peso corporal, y todavía más preferiblemente de 2,3 a 5,3 mg/kg de peso corporal, por ejemplo aproximadamente 5,3 mg/kg de peso corporal, es generalmente apropiada cuando se administra en una composición de la invención. La dosis diaria se puede administrar en una a aproximadamente cuatro dosis por día, preferiblemente una o dos dosis por día.

Para el manejo del dolor, generalmente y específicamente para el tratamiento y prevención de cefalea y migraña, tales composiciones de la invención se pueden usar para proporcionar una dosificación diaria de celecoxib de 50 mg a 1.000 mg, preferiblemente de 100 mg a 600 mg, más preferiblemente de 150 mg a 500 mg, y todavía más preferiblemente de 175 mg a 400 mg, por ejemplo aproximadamente 200 mg. Una dosis diaria de celecoxib de 0,7 a 13 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 1,3 a 8 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 2 a 6,7 mg/kg de peso corporal, y todavía más preferiblemente de 2,3 a 5,3 mg/kg de peso corporal, por ejemplo aproximadamente 2,7 mg/kg de peso corporal, es generalmente apropiada cuando se administra en una composición de la invención. La dosis diaria se puede administrar en una a aproximadamente cuatro dosis por día. Se prefiere la administración en una proporción de una dosis unitaria de 50 mg cuatro veces al día, una dosis unitaria de 100 mg o dos dosis unitarias de 50 mg dos veces al día o una dosis unitaria de 200 mg, dos dosis unitarias de 100 mg o cuatro dosis unitarias de 50 mg una vez al día.

Para los fármacos inhibidores de ciclooxigenasa-2 selectivos distintos a celecoxib, las dosis apropiadas se pueden seleccionar mediante referencia a la bibliografía de la patente citada anteriormente en la presente memoria descriptiva.

Además de ser útiles para el tratamiento humano, las composiciones de la invención son también de utilidad para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos, animales de granja, y similares, particularmente de mamíferos incluyendo los roedores. Más particularmente, las composiciones de la invención son de utilidad para el tratamiento veterinario de trastornos mediados por ciclooxigenasa-2 en caballos, perros y gatos.

Procedimiento de tratamiento

La presente invención también se refiere a un procedimiento terapéutico (no reivindicado como tal) de tratamiento de una afección o trastorno cuando está indicado el tratamiento con un fármaco inhibidor de la ciclooxigenasa-2, comprendiendo el procedimiento la administración oral de una o más composiciones farmacéuticas de la presente invención a un paciente en necesidad del mismo. El régimen de dosificación para prevenir, proporcionar alivio, o mejorar la afección o trastorno preferiblemente corresponde a un tratamiento una vez al día o dos veces al día, pero se puede modificar de acuerdo con una diversidad de factores. Estos incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta y el estado médico del paciente y la naturaleza y gravedad del trastorno. Así pues, el régimen de dosificación que se emplea realmente puede variar ampliamente y por lo tanto se puede desviar de los regímenes de dosificación preferidos establecidos anteriormente.

El tratamiento inicial de un paciente que padece una afección o trastorno cuando está indicado el tratamiento con un fármaco inhibidor de la ciclooxigenasa-2 puede comenzar con un régimen de dosificación como se ha indicado anteriormente. Por lo general, el tratamiento se continúa si es necesario durante un período de varias semanas hasta varios meses o años hasta que la afección o trastorno se ha controlado o eliminado. Los pacientes sometidos a tratamiento con una composición de la invención se pueden controlar rutinariamente por medio de cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica para determinar la eficacia de la terapia. El análisis continuo de los datos a partir de dicho control permite la modificación del régimen de tratamiento durante la terapia de manera que las cantidades óptimamente eficaces del fármaco se administran en cualquier momento, y de tal manera que se pueda determinar la duración del tratamiento. De esta forma, el régimen de tratamiento y programa de dosificación se puede modificar racionalmente durante el curso de la terapia de manera que se administra la menor cantidad de fármaco que muestra eficacia satisfactoria, y de esa manera la administración se continúa solamente tanto tiempo como sea necesario para tratar con éxito la afección o trastorno.

Las presentes composiciones se pueden usar en terapias combinadas con opioides y otros analgésicos, incluyendo analgésicos narcóticos, antagonistas de los receptores Mu, antagonistas de los receptores Kappa, analgésicos no narcóticos (es decir no adictivos), inhibidores de la captación de monoaminas, agentes reguladores de adenosina, derivados cannabinoides, antagonistas de la Sustancia P, antagonistas de los receptores de neurokinina-1 y bloqueantes de los canales de sodio, entre otros. Las terapias combinadas preferidas comprenden el uso de una composición de la invención con uno o más compuestos seleccionados de aceclofenaco, acetaminetacina, ácido ε -acetamidocaproico, acetaminofeno, acetaminosalol, acetanilida, ácido acetilsalicílico (aspirina), S-adenosilmetionina, alclofenaco, alfen-tanilo, alilprodina, alminoprofeno, aloxiprin, alfaprodina, bis(acetilsalicilato) de aluminio, amfenaco, aminoclor-te-noxacina, ácido 3-amino-4-hidroxibutírico, 2-amino-4-picolina, aminopropilona, amonopirina, amixetrina, salicilato de amonio, ampiroxica, amtolmetil guacilo, anileridina, antipirina, salicilato de antipirina, antrafenina, apazona, bendazaco, benorilato, benoxaprofeno, benzpiperilona, benzidamina, bencilmorfina, bermoprofeno, becitrameda, α -bisabolol, bromfenaco, *p*-bromoacetanilida, acetato del ácido 5-bromosalicílico, bromosaligenina, bucetin, ácido bu-clórico, bucloloma, bufexamaco, bumadizon, bupremorfina, butacetina, butibufeno, butorfanol, acetilsalicilato cálcico, carbamazepina, carbifeno, carprofeno, carsalam, clorobutanol, clortenoxacina, salicilato de colina, cincofeno, cinme-tacina, ciramadol, clidanaco, clometacina, clonitaceno, clonixin, clopiraco, clavo, codeína, metilbromuro de codeí-na, fosfato de codeína, sulfato de codeína, cropropamida, crotetamida, desomorfina, dexoadrol, dextromoramida, dezocina, diampromida, diclofenaco de sodio, difenamilol, defenpiramida, diflunisal, dihidrocodeína, enol acetato de dihidrocodeinona, dihidromorfina, acetilsalicilato de dihidroxialuminio, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiam-buteno, butirato de dioxafetilol, dipipanona, dipirocetil, dipirona, ditazol, droxicam, emorfazona, ácido enfenámico, epirizol, eptazocina, etersalato, etenzamida, etoheptazina, etoxaceno, etilmeltiambuteno, etilmofrina, etodolac, eto-fenamatol, etonitazeno, eugenol, felbinaco, fenbufeno, ácido fenclorizol, fendosol, fenoprofeno, fentanilo, fentiazac, fepradinol, feprazona, floctafenina, ácido flufenámico, flunoxaprofeno, fluoresona, flupirtina, flurprocuazona, flurbi-profeno, fosfosal, ácido gentísico, glafenina, glucametacina, glicol salicilato, guaizauleno, hirocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenaco, ibuprofeno, ibuproxam, imidazol salicilato, indometacina, indoprofeno, isofezolac, iso-ladol, isometadona, isonixin, isoxepac, isoxicam, cetobemidona, cetoprofeno, cetorolac, *p*-lactofenetida, lefetamina, levorfanol, lofentanilo, lonazolac, lomoxicam, loxoprofeno, acetilsalicilato de lisina, acetilsalicilato de magnesio, áci-do meclofenámico, ácido mefenámico, meperidina, meptazinol, mesalamina, metazocina, clorhidrato de metadona, metotrimetoprima, ácido metiazínico, metofolina, metopon, mofebutazona, mofezolac, morazona, morfina, clorhidra-to de morfina, sulfato de morfina, salicilato de morfina, mirofina, nabumetona, nalbufina, salicilato de 1-naftilo, naproxeno, narceína, nefopam, nicomorfina, nifenazona, ácido niflúmico, nimesulida, 5'-nitro-2'-propoxiacetanilida, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, olsalazina, opio, oxaceprol, oxametacina, oxapropin, oxico-do-na, oximorfona, oxifenbutazona, papaveretum, paranilina, parsalmida, pentazocina, perisoxal, fenacetina, fenadoxona, fenazocina, clorhidrato de fenazopiridina, fenocol, fenoperidina, fenopirazona, acetilsalicilato de fenilo, fenilbutazona, salicilato de fenilo, feniramidol, picetoprofeno, piminodina, pipebutazona, piperilona, pirprofeno, pirazolac, piritami-da, piroxicam, pranoprofeno, proglumetacina, proheptacina, promedol, propacetamol, propiram, propoxifeno, propi-fenazona, procuazona, ácido proticínico, ramifenazona, remifentanil, metilsulfato de rimazolol, salacetamida, salicin, salicilamida, salicilamida del ácido *o*-acético, ácido salicilsulfúrico, salsalato, salverina, simetrida, salicilato sódico, sufentanilo, sulfasalacina, sulindac, superóxido dismutasa, suprofenol, suxibuzona, talniflumato, tenidap, tenoxicam, terofenamatol, tetrandrina, tiazolinobutazona, ácido tiaprofénico, tiaramida, tilidina, tinoridina, ácido tolfenámico, tol-metina, tramadol, tropesina, viminol, xembucina, ximoprofeno, zaltoprofeno y zomepirac (véase The Merck Index, 12^a Edición (1996), Therapeutic Category and Biological Activity Index, y sus listas con el encabezamiento "Analgesic", "Anti-Inflammatory" y "Antipyretic").

Las terapias combinadas particularmente preferidas comprenden el uso de una composición de la invención, por ejemplo una composición de celecoxib o veldecoxib de la invención, con un compuesto opioide, más particularmente cuando el compuesto opioide es codeína, meperidina, morfina o un derivado de las mismas.

El compuesto que se va a administrar en combinación con celecoxib se puede formular de forma separada del celecoxib o co-formulado con el celecoxib en una composición de la invención. Cuando se co-formula celecoxib con un segundo fármaco, por ejemplo un fármaco opioide, el segundo fármaco se puede formular en forma de liberación inmediata, manifestación rápida, liberación sostenida o liberación dual.

En una realización de la invención, particularmente en la que el trastorno mediado por ciclooxigenasa-2 es cefalea o migraña, la presente composición del fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo se administra en terapia combinada con un vasomodulador, preferiblemente un derivado de xantina que tiene efecto vasomodulador, más preferiblemente un compuesto de alquilxantina.

Las terapias combinadas en las que se administra conjuntamente un compuesto de alquilxantina con una composición del fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo, como se proporciona en la presente memoria descriptiva, están comprendidas por la presente realización de la invención independientemente de que la alquilxantina sea un vasomodulador o no e independientemente de que la efectividad terapéutica de la combinación sea atribuible en cualquier grado a un efecto vasomodulador o no. El término “alquilxantina” en la presente memoria descriptiva comprende derivados de xantina que tienen uno o más sustituyentes alquilo C₁₋₄, preferiblemente metilo, y sales farmacéuticamente aceptables de tales derivados de xantina. Las dimetilxantinas y trimetilxantinas, incluyendo cafeína, teobromina y teofilina, son especialmente preferidas. Más preferiblemente, el compuesto de alquilxantina es cafeína.

Las cantidades de dosificación relativas y totales del fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo y del vasomodulador o alquilxantina se seleccionan para que sean terapéuticamente y/o profilácticamente efectivas para el alivio

del dolor asociado a cefalea o migraña. Las cantidades de dosificación adecuadas dependerán del fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo particular y del vasomodulador o alquilxantina particular seleccionado. Por ejemplo, en una terapia combinada con celecoxib y cafeína, típicamente el celecoxib se administrará en una cantidad de dosificación diaria de 50 mg a 1.000 mg, preferiblemente de 100 mg a 600 mg, y la cafeína en una cantidad de dosificación diaria de 1 mg a 500 mg, preferiblemente de 10 mg a 400 mg, más preferiblemente de 20 mg a 300 mg.

El componente vasomodulador o alquilxantina de la terapia combinada se puede administrar en cualquier forma farmacéutica adecuada o por cualquier vía adecuada, preferiblemente por vía oral. El vasomodulador o alquilxantina se puede formular conjuntamente de forma opcional con el fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo en una sola forma farmacéutica oral. Así pues, una composición oral de fusión rápida de la invención opcionalmente comprende tanto un fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo que comprende aminosulfonilo como un vasomodulador o alquilxantina tal como cafeína, en cantidades totales y relativas que concuerdan con las cantidades de dosificación establecidas anteriormente en la presente memoria descriptiva.

La frase “en cantidades totales y relativas eficaces para aliviar el dolor”, con respecto a las cantidades de un fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo y un vasomodulador o alquilxantina en una composición de la presente realización, significa que estas cantidades son tales que (a) junto con estos componentes son eficaces para aliviar el dolor, y (b) cada componente es o sería capaz de contribuir al efecto de alivio del dolor si el otro componente no está o estuviera presente en tan gran cantidad como para obviar en dicha contribución.

Ingredientes de las composiciones de la invención

Una composición de la invención comprende como ingrediente activo un fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo como se describe anteriormente en la presente memoria descriptiva, y diversos excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes que deben estar presentes son un sacárido que tiene moldeabilidad baja como se define en la presente memoria descriptiva, un sacárido que tiene moldeabilidad alta como se define en la presente memoria descriptiva, y, en una realización preferida en la actualidad, un agente humectante. Opcionalmente, una composición de la invención puede contener uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales que incluyen, pero no se limitan a, lubricantes solubles en agua, lubricantes no solubles en agua, disgregantes, deslizantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, etc. Tales componentes adicionales opcionales deberían ser física y químicamente compatibles con los otros ingredientes de la composición y no deben ser perjudiciales para el receptor.

Ingrediente activo

El fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo está presente en una cantidad del 15% al 75%, preferiblemente del 15% al 60%, por ejemplo aproximadamente el 50%, en peso de la composición.

Particularmente, cuando el fármaco tiene una necesidad de dosificación relativamente elevada, tal como celecoxib, una composición preferida comprende el fármaco en una cantidad del 15% al 75%, preferiblemente del 30% al 75%, y más preferiblemente del 45% al 75%, por ejemplo aproximadamente el 60%, en peso de la composición. Es sorprendente que a través de los procedimientos de la presente invención se ha sido capaz de formular tal fármaco extremadamente hidrófobo como celecoxib en una concentración elevada como tal en un comprimido oral de fusión rápida.

Sacárido de moldeabilidad baja

Los sacáridos actualmente preferidos de moldeabilidad baja incluyen lactosa y manitol, particularmente manitol en su forma de compresión no directa o en polvo como se describe en Handbook of Pharmaceutical Excipients, Edición 3ª (2000), Pharmaceutical Press, págs. 324-328. Uno o más sacáridos de moldeabilidad baja están presentes en las composiciones de la invención en una cantidad total del 10% al 90%, preferiblemente del 15% al 60%, y más preferiblemente del 25% al 50%, por ejemplo aproximadamente el 40% en peso de la composición.

Sacárido de moldeabilidad alta

Los sacáridos actualmente preferidos de moldeabilidad alta incluyen maltosa, maltitol y sorbitol. De manera alternativa, pueden ser útiles ciertos oligosacáridos. El oligosacárido usado no sigue estando particularmente limitado ya que muestra disolución rápida en la cavidad oral y esta constituido por dos o más residuos de monosacáridos. Cuando se usa un oligosacárido, es preferible uno que esté constituido por 2 a 6 residuos de monosacáridos, y el tipo y combinación de residuos de monosacáridos que constituyen el oligosacárido no están limitados. Los sacáridos actualmente preferidos de moldeabilidad alta son maltosa y maltitol, más particularmente maltosa.

Uno o más sacáridos de moldeabilidad alta están presentes en una cantidad total del 1% al 10%, preferiblemente del 1% al 7,5%, y más preferiblemente del 1% al 5%, en peso de la composición.

La relación ponderal del sacárido de moldeabilidad alta al sacárido de moldeabilidad baja en un comprimido de fusión rápida de la invención es importante para el mantenimiento de una combinación de la dureza del comprimido aceptable y una disgregación intraoral rápida. Una relación adecuada es de 2 a 20 partes en peso, preferiblemente de 5 a 10 partes en peso, y más preferiblemente de 5 a 7,5 partes en peso, del sacárido de moldeabilidad alta por 100 partes en peso del sacárido de moldeabilidad baja.

Si la relación del sacárido de moldeabilidad alta a baja es inferior a aproximadamente 2:100 en peso, típicamente los comprimidos no logran su dureza deseada, dando como resultado un aumento de la descomposición durante el almacenaje, transporte o manipulación. Como alternativa, si la relación de sacárido de moldeabilidad alta a baja excede de aproximadamente 20:100 en peso, los comprimidos se vuelven demasiado duros y no se logra la disgregación rápida deseada en la cavidad oral.

Agentes humectantes

En una realización preferida, las composiciones de la presente invención comprenden uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables. Los tensioactivos, polímeros hidrófilos y ciertas arcillas pueden ser útiles como agentes humectantes para ayudar en la humectación de un fármaco hidrófobo, tal como celecoxib, por medio del fluido de granulación durante la granulación húmeda. Cuando las composiciones de la presente invención se realizan por medio del procedimiento de granulación en lecho fluido, es particularmente ventajoso que la composición contenga un agente humectante. De manera importante, sin embargo, cuando se usa un fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 de dosis relativamente baja tal como valdecoxib y la concentración del fármaco en la composición es por lo tanto relativamente baja, puede no ser necesario un agente humectante, en particular si se usa un deslizante, por ejemplo dióxido de silicio.

Los ejemplos de tensioactivos que se pueden usar como agentes humectantes en las composiciones de la presente invención incluyen compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio y cloruro de cetilpiridinio, dioctil sulfosuccinato de sodio, ésteres alquilfenílicos polioxietilenados, por ejemplo, nonoxinol 9, nonoxinol 10, y octoxinol 9, poloxámeros (copolímeros de bloque polioxietilenados y polioxipropilenados), glicéridos de ácidos grasos polioxietilenados y aceites, por ejemplo mono- y diglicéridos caprílicos/cápricos polioxietilenados (8) (por ejemplo, LabrasolTM de Gattefossé), aceite de ricino polioxietilenado (35) y aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado (40); éteres alquílicos polioxietilenados, por ejemplo éter cetosteárilico polioxietilenado (20), ésteres de ácidos grasos polioxietilenados, por ejemplo, estearato polioxietilenado (40); ésteres de sorbitán polioxietilenados, por ejemplo, polisorbato 20 y polisorbato 80 (por ejemplo, TweenTM 80 de ICI), ésteres de ácidos grasos con polipropilenglicol, por ejemplo, laurato de polipropilenglicol (por ejemplo, LauroglycolTM de Gattefossé), lauril sulfato sódico, ácidos grasos y las sales de los mismos, por ejemplo, ácido oleico, oleato sódico y oleato de trietanolamina, ésteres de ácidos grasos de glicerilo, por ejemplo, monoestearato de glicerilo, ésteres de sorbitán, por ejemplo, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán y monoestearato de sorbitán, tiloxapol, y las mezclas de los mismos. El lauril sulfato sódico es un agente humectante preferido en las composiciones de la presente invención.

Uno o más agentes humectantes, si se desea, están presentes en las composiciones de la presente invención en una cantidad total del 0,05% al 5%, preferiblemente del 0,075% al 2,5%, y más preferiblemente del 0,25% al 1%, por ejemplo aproximadamente del 0,5%, en peso de la composición.

Lubricantes insolubles en agua

Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden uno o más lubricantes insolubles en agua farmacéuticamente aceptables en forma de un material vehículo. Los lubricantes insolubles en agua adecuados incluyen, bien individualmente o en combinación, behapato de glicerilo (por ejemplo, CompritolTM 888), estearatos (magnesio, calcio, y sodio), ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados (por ejemplo, SterotexTM), sílice coloidal, talco, ceras y las mezclas de los mismos. Opcionalmente, un lubricante insoluble en agua se puede usar en una mezcla con un agente humectante, como por ejemplo en mezclas de estearato de calcio/lauril sulfato sódico (por ejemplo, SterowetTM).

Los lubricantes insolubles en agua preferidos son estearato de magnesio, ácido esteárico y las mezclas de los mismos.

Opcionalmente uno o más lubricantes insolubles en agua están presentes en las composiciones de la presente invención en una cantidad total del 0,05% al 5%, preferiblemente del 0,75% al 2,5%, y más preferiblemente del 1% al 2%, por ejemplo, aproximadamente del 1,5%, en peso de la composición.

Lubricantes solubles en agua

Opcionalmente las composiciones de la presente invención comprenden uno o más lubricantes solubles en agua farmacéuticamente aceptables. Los lubricantes solubles en agua pueden ayudar a mejorar las características de disolución de los comprimidos. Los lubricantes solubles en agua que se pueden usar en las composiciones de la presente invención bien individualmente o en combinación incluyen, por ejemplo, ácido bórico, benzoato sódico, acetato sódico, fumarato sódico, cloruro sódico, DL - leucina, polietilenglicoles, (por ejemplo, CarbowaxTM 4000 y CarbowaxTM 6000), y oleato sódico.

Disgregantes

Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden uno o más disgregantes farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, los comprimidos orales de fusión rápida proporcionados en la presente memoria

descriptiva típicamente se disgregan rápidamente en la cavidad oral y no tienen necesidad de disgregante añadido. Los disgregantes adecuados, si se desean, incluyen, bien individualmente o en combinación, almidones, glicolato de almidón sódico, arcillas (tales como VeegumTM HV), celulosas (tales como celulosa purificada, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y carboximetilcelulosa), croscarmelosa de sodio, alginatos, almidones de maíz pregelatinizados (tales como NationalTM 1551 y NationalTM 1550), crospovidona, y gomas (tales como agar, goma guar, semilla de algarroba, karaya, pectina y gomas de tragacanto). Los disgregantes se pueden añadir en cualquier etapa adecuada durante la preparación de la composición, particularmente antes de la granulación o durante una etapa de mezclado antes de la compresión de los comprimidos. Los disgregantes preferidos son croscarmelosa de sodio y glicolato de almidón sódico.

Uno o más disgregantes opcionalmente están presentes en una cantidad total del 0,5% al 7,5%, preferiblemente del 1% al 5%, y más preferiblemente del 1% al 3,5% en peso de la composición.

De manera opcional, se puede usar una sal efervescente en forma de un disgregante y para potenciar las propiedades organolépticas de un comprimido de fusión rápida de la invención.

Deslizantes

Opcionalmente las composiciones de la presente invención comprenden uno o más deslizantes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo para potenciar el flujo del material en comprimidos en las matrices de los comprimidos, para evitar que el material en comprimidos se adhiera a los punzones y matrices, o para producir comprimidos que tienen brillo. Los deslizantes se pueden añadir en cualquier etapa adecuada durante la preparación de la composición, particularmente antes de la granulación o durante una etapa de mezclado antes de la compresión de los comprimidos.

Sin querer estar sujeto a las limitaciones de ninguna teoría, se cree que, en algunas situaciones, los deslizantes, por ejemplo, talco o dióxido de silicio, actúan para reducir la tensión interfacial entre las partículas de los fármacos, teniendo el efecto de inhibición y/o reducción de aglomeración de fármacos, actúan para disminuir las cargas electrostáticas sobre la superficie de los polvos de fármacos, y actúan para reducir la fricción interparticular y la rugosidad superficial de las partículas de los fármacos. Véase, por ejemplo, York (1975). J. Pharm. Sci., 64 (7), 1216-1221. Por lo tanto, el uso de un deslizante tal como dióxido de silicio puede eliminar o reducir la necesidad de un agente humectante en algunos casos, como por ejemplo, en la formulación de fármacos inhibidores de ciclooxigenasa-2 selectivos de dosis baja tal como valdecoxib.

Un deslizante preferido es el dióxido de silicio. Los productos de dióxido de silicio adecuados para uso en la preparación de composiciones de la invención incluyen sílice de pirólisis o sílice coloidal (por ejemplo, Cab-O-SilTM de Cabot Corp. y AerosilTM de Degussa). El dióxido de silicio, cuando está presente en las composiciones de la invención, está presente en una cantidad total del 0,05% al 5%, preferiblemente del 0,1% al 2%, y más preferiblemente del 0,25% al 1%, por ejemplo del 0,5% en peso de la composición.

Agentes edulcorantes

Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden uno o más agentes edulcorantes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos no limitantes de edulcorantes que se pueden usar en las composiciones de la presente invención incluyen manitol, propilenglicol, sacarina sódica, acesulfamo K, neotamo, aspartamo, etc.

Agentes aromatizantes

Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden uno o más agentes aromatizantes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos no limitantes de agentes aromatizantes que se pueden usar en las composiciones de la presente invención incluyen pipermin, hierbabuena, uva, cereza, fresa, limón, etc.

Características de los comprimidos

Tamaño y forma

En una realización preferida, las composiciones de la invención están en forma de unidades de dosificación sólidas discretas, lo más preferiblemente comprimidos. Los comprimidos de la invención se pueden realizar de cualquier tamaño deseado, por ejemplo, 8 mm, 10 mm, 12 mm, etc; forma, por ejemplo, redonda, oval, oblonga, etc.; peso; y espesor. Opcionalmente, las unidades de dosificación sólidas de la invención pueden tener grabados o monogramas sobre uno o ambos lados.

Disgregación

Las composiciones de comprimidos de la invención se disgregan de 30 a 200 segundos, y todavía más preferiblemente de 30 a 150 segundos, en un ensayo de disgregación *in vitro* convencional (por ejemplo, llevado a cabo según la Farmacopea 24 de Estados Unidos (2000), ensayo N° 701).

De forma adicional, las composiciones de comprimidos preferidas de la invención se disgregan de 5 a 60 segundos, más preferiblemente de 5 a 40 segundos, y todavía más preferiblemente de 5 a 30 segundos, por ejemplo aproximadamente 25 segundos, después de colocarse en la cavidad oral de un sujeto.

5 *Dureza*

Las formas farmacéuticas sólidas de la invención tienen una dureza que puede depender del tamaño y de la forma así como de la composición, entre otras características. La dureza de los comprimidos se puede medir mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica, por ejemplo mediante un medidor de dureza de comprimidos (por ejemplo, Schleuniger). Preferiblemente, las composiciones de la invención tienen una dureza de 9,8 a 98 N (1 a 10 kp), y más preferiblemente de 9,8 a 59 N (1 a 6 kp).

En una realización preferida actualmente, las formas farmacéuticas sólidas de la invención tienen suficiente dureza para manipularse y, por lo tanto, se pueden poner en uso práctico de la misma manera que el caso de los comprimidos ordinarios. La expresión “suficiente dureza para manipularse” como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a una dureza que puede resistir la retirada de al menos un tipo habitual de envase blister, o tal dureza que permitirá otro tipo de manipulación tal como envasado, distribución, transporte y similares.

Los comprimidos de la invención preferiblemente tienen una dureza mínima de manera que resiste la rotura del comprimido durante la retirada del envase blister empujando el comprimido a través de una hoja de cobertura. Una dureza adecuada es 9,8 N (1 kp) o más para un comprimido que tiene un diámetro de aproximadamente 8 mm, 14,7 N (1,5 kp) o más para un comprimido que tiene un diámetro de aproximadamente 10 mm, y 19,6 N (2 kp) o más cuando el comprimido tiene un diámetro de aproximadamente 12 mm.

En otra realización actualmente preferida, los comprimidos de la invención tienen una dureza suficiente de manera que una pluralidad de dichos comprimidos se pueden envasar juntos, por ejemplo, en una botella de vidrio o plástico, sin envase individual, todavía no muestran rotura sustancial o adherencia y/o mezcla los unos con los otros durante la expedición y manipulación normales. Los comprimidos propuestos para tal envasado preferiblemente tienen una dureza de 29,4 N (3 kp) o más.

30 *Envasado*

Las composiciones de la invención se pueden envasar de cualquier manera adecuada conocida en la técnica. Por ejemplo, se pueden envasar juntos una multiplicidad de comprimidos de fusión rápida, por ejemplo en una botella o recipiente de vidrio o plástico. Como alternativa, los comprimidos de fusión rápida de la invención se pueden envolver individualmente, por ejemplo, en plástico u hoja fina, o envasarse en formas conocidas de envase blister. El envase blister con propiedades mejoradas de distribución de fuerza como se describe en la patente de Estados Unidos N° 5.954.204 de Grabowski, puede ser especialmente útil para envasar los comprimidos de fusión rápida de la invención.

40 *Administración de los comprimidos de fusión rápida*

Las composiciones de la presente invención las pueden tomar un sujeto mediante cualquier medio de administración oral de acuerdo con la elección y estado del sujeto. Por ejemplo, los comprimidos de fusión rápida de la invención se pueden tomar sin agua. Tras la colocación en la cavidad oral y especialmente en el carrillo o en la parte superior de la lengua, de manera que un comprimido está expuesto a la saliva y se disgrega y se disuelve rápidamente en ella. La velocidad de disgregación y/o disolución aumenta además cuando se aplica al comprimido una presión intraoral, por ejemplo una presión entre el paladar y la lengua o una presión de lamadura o chupada.

Como alternativa, un comprimido de la presente invención se puede tomar con la ayuda de agua en una cantidad suficiente para humedecer la cavidad oral y ayudar a la disgregación del comprimido. También, un comprimido de la invención se puede ingerir junto con una pequeña cantidad de agua después de una disgregación completa o parcial en la cavidad oral. Las composiciones de la invención también se pueden ingerir directamente con agua.

Procedimiento para preparar los comprimidos de fusión rápida

El procedimiento descrito más adelante es un procedimiento ilustrativo no limitante para realizar comprimidos de fusión rápida de celecoxib. De forma importante, los ajustes y parámetros específicos del procedimiento de producción se pueden optimizar fácilmente por los expertos en la técnica con el fin de producir comprimidos con características particularmente deseadas.

En este procedimiento ilustrativo, el celecoxib y el manitol de moldeabilidad baja se deshacen en un molino o triturador y se mezclan para formar una mezcla en polvo del fármaco. Después, esta mezcla en polvo del fármaco se granula en húmedo, preferiblemente por granulación en lecho fluido, con soluciones de lauril sulfato sódico y maltosa para formar gránulos. Si los gránulos no se secan durante la granulación, por ejemplo como es el caso de la granulación en lecho fluido, se secan después de la granulación, por ejemplo en un horno. Los gránulos secos resultantes se muelen después para formar un granulado molido. Después el granulado molido se mezcla opcionalmente con aromatizantes, edulcorantes y lubricantes en un mezclador de tambor para formar una mezcla del comprimido. La mezcla del comprimido resultante se comprime después en una prensa de comprimidos rotatoria hasta un peso y dureza de los

comprimidos diana. Después los comprimidos resultantes se someten a tratamiento, por ejemplo tratamiento de flujo de aire, en una cámara de humedad controlada que produce el efecto de incremento de dureza de los comprimidos.

Granulación húmeda

La granulación en lecho fluido es el procedimiento preferido de granulación húmeda en los procedimientos de la invención, aunque se puede usar cualquier procedimiento de granulación húmeda conocido, por ejemplo granulación de alta cizalladura o granulación en bandejas.

De manera ilustrativa, en la granulación en lecho fluido, el celecoxib, el manitol de moldeabilidad baja, y cualquier otro excipiente deseado se mezclan juntos y se separan por tamaños en un molino o triturador. Después, la mezcla en polvo del fármaco resultante se granula en un lecho fluido pulverizando una solución líquida de un sacárido de moldeabilidad alta y un agente humectante sobre la mezcla. Los gránulos húmedos se secan después en lecho fluido.

Después de que se complete la granulación en lecho fluido, los gránulos secos resultantes se mezclan después con cualquier excipiente adicional deseado y después se comprimen en comprimidos.

De manera alternativa, en la granulación húmeda de alta cizalladura, el celecoxib, el manitol y cualquier otro excipiente deseado se mezclan bajo alta cizalladura en un granulador. Después, se añaden una solución líquida de un sacárido de moldeabilidad alta y un agente humectante a la mezcla en polvo del fármaco resultante bajo alta cizalladura continua, formando así los gránulos húmedos.

Después de que se complete la granulación de alta cizalladura, los gránulos resultantes se secan después, por ejemplo, en un horno, microondas o lecho fluido. Después los gránulos secos se transfieren a un mezclador para la adición de cualquier otro excipiente deseado para formar una mezcla del comprimido, que después se comprime.

Ya se use la granulación en lecho fluido o de alta cizalladura, el celecoxib, el manitol de moldeabilidad baja y otros excipientes pueden, en un procedimiento alternativo, granularse por separado y los gránulos resultantes mezclarse en conjunto antes de la compresión.

Compresión del comprimido

La compresión es el procedimiento mediante el cual un volumen apropiado de una mezcla de comprimidos del gránulos producidos como se ha descrito anteriormente se comprime entre un punzón superior e inferior para consolidar el material en una forma farmacéutica sólida individual tal como un comprimido. En los procedimientos para la fabricación de los comprimidos de fusión rápida de la presente invención, se puede usar cualquier medio adecuado de compresión incluyendo, por ejemplo, una máquina individual de comprimidos de punzones o una prensa rotatoria de comprimidos de alta velocidad. La presión de los comprimidos no está limitada, y se puede seleccionar una presión apropiada dependiendo de las propiedades de dureza y disolución deseadas de los comprimidos resultantes. Cuando los comprimidos se someten a tratamiento de temperatura y humedad como se describe inmediatamente más adelante, los comprimidos se comprimen preferiblemente hasta una dureza inicial (antes del tratamiento de temperatura y humedad) de 7,3 N a 14,7 N (0,75 kp a 1,5 kp).

Tratamiento de temperatura y humedad

Opcionalmente, los comprimidos de la invención pueden someterse a tratamiento de calor y temperatura después de la etapa de compresión de los comprimidos. Dicho tratamiento se puede realizar en una cámara de humedad, por ejemplo, para incrementar la dureza de los comprimidos. De manera ilustrativa, durante este tratamiento, los comprimidos se someten primero a condiciones de flujo de aire de humedad alta, temperatura baja, por ejemplo, de 25°C a 32°C y aproximadamente el 80% de humedad relativa, durante un período de 45 a 120 minutos. Después los comprimidos se someten a condiciones de humedad baja, temperatura alta, por ejemplo de 35°C a 50°C y el 30% de humedad relativa durante un período de 45 a 120 minutos. Sin querer estar sujeto a las limitaciones de ninguna teoría, se cree que el tratamiento de los comprimidos de fusión rápida en una cámara de temperatura baja/humedad alta seguido de tratamiento en una cámara de temperatura alta/humedad baja aumenta la dureza de los comprimidos y reduce la friabilidad de los comprimidos sin sacrificar las características de fusión rápida deseadas tales como la disgregación rápida y la disolución rápida.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran los aspectos de la presente invención.

Ejemplo 1

Las formulaciones F1 a F7 de comprimidos de fusión rápida de celecoxib se prepararon con los componentes que se muestran en la Tabla 1, a continuación. Las formulaciones se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento.

1. El celecoxib y el manitol de moldeabilidad baja se deshicieron en un Co-mil produciendo una mezcla en polvo del fármaco.

ES 2 292 614 T3

2. La mezcla en polvo del fármaco se cargó en un procesador de lecho fluido Glatt y se pre-calentó. Se usó una entrada de aire para proporcionar la fluidificación de la mezcla en polvo. Una solución acuosa de lauril sulfato sódico (1% en peso) y una solución acuosa de maltosa (del 5% al 6,5% en peso) se pulverizaron sobre el lecho de polvo fluidificado dando como resultado gránulos húmedos. Después los gránulos húmedos se secaron en lecho fluido.

3. Los gránulos secos resultantes se sometieron a una etapa de tritución a través de un Co-mil para formar un granulado molido.

4. El granulado molido se mezcló con un agente aromatizante (aroma de hierbabuena), agente edulcorante (acesulfamo K) y lubricantes (estearato de magnesio y ácido esteárico) en un mezclador de tambor durante aproximadamente 5 a 10 minutos para formar una mezcla.

5. Después la mezcla se comprimió en una prensa de comprimidos rotatoria usando un tamaño de instrumento de 11,1 mm ó 12,7 mm para formar comprimidos con una dureza inicial de 4,9 N a 14,7 N (de 0,5 kp a 1,5 kp), y un peso diana correspondiente a una dosis de 200 mg de celecoxib.

6. Los comprimidos se sometieron a tratamiento en una cámara a través de la cual circulaba aire a dos series especificadas de condiciones de temperatura y humedad relativa. Primero, aire a una temperatura de 25°C y una humedad relativa del 80% circuló a través de la cámara durante aproximadamente 45 minutos. Segundo, aire a una temperatura de 50°C y una humedad relativa del 30% circuló a través de la cámara durante aproximadamente 45 minutos. La dureza final diana fue de 29 N a 39 N (de 3 kp a 4 kp).

TABLA 1

Composición (%) de comprimidos F1 a F7 de fusión rápida

Formulación N°	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
Instrumento (mm)	11,1	11,1	12,7	12,7	11,1	11,1	11,1
Celecoxib	25,0	33,0	50,0	50,0	60,0	50,0	50,0
Manitol [†]	66,75	58,75	40,25	41,75	31,75	41,75	39,25
Maltosa	5,0	5,0	6,5	5,0	5,0	5,0	7,5
Estearato de magnesio	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	1,0
Ácido esteárico	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	1,0
Lauril sulfato sódico	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	3,0	1,0
Acesulfamo K	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	4,0	0,5
Aroma hierbabuena	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Total (%)	100	100	100	100	100	100	100
Peso final (mg)	400	400	400	400	400	400	400
[†] manitol de moldeabilidad baja							

La dureza del comprimido se determinó midiendo el grado de fuerza requerido para romper los comprimidos. Los datos sobre la dureza del comprimido para las formulaciones F1 a F7 se proporcionan a continuación en la Tabla 2.

Los perfiles de disgregación de los comprimidos se evaluaron en un ensayo de disgregación *in vitro* convencional (Farmacopea 24 de Estados Unidos (2000), Ensayo n° 701) en las siguientes condiciones. Los comprimidos se colocaron en un ensamblaje de soporte de cestas que contenía 6 tubos de vidrio con extremo abierto sujetos en vertical sobre una pantalla de rejilla de acero inoxidable con malla de 10. Después las cestas se elevaron y sumergieron en un fluido de inmersión compuesto por agua a 37°C a una frecuencia de 29 a 32 ciclos por minuto. La disgregación completa de los comprimidos se registró cuando no quedaba ningún residuo del comprimido sobre la pantalla del aparato de ensayo excepto el que estaba constituido por una masa blanda sin núcleo palpablemente firme. Los datos de la disgregación *in vitro* de los comprimidos para las formulaciones F1 a F5 se proporcionan a continuación en la Tabla 2, a continuación.

ES 2 292 614 T3

Los perfiles de disgregación *in vivo* de los comprimidos se evaluaron en sujetos humanos de acuerdo con el siguiente procedimiento. Un sujeto colocó un comprimido de fusión rápida sobre su lengua e inmediatamente activó un cronómetro. El sujeto movió delicadamente el comprimido contra la parte superior de la boca con la lengua, creando una acción volteadora suave sobre el comprimido sin morderlo. Después el sujeto detuvo el cronómetro inmediatamente después de que el último gránulo apreciable se disgregara. Entonces se registró el tiempo de disgregación.

Los datos de la disgregación *in vivo* para las formulaciones F1 a F7 se proporcionan a continuación en la Tabla 2, a continuación.

TABLA 2

Propiedades de las formulaciones F1 a F7 de comprimidos de fusión rápida con celecoxib

Formulación N°	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
Tiempo medio de disgregación <i>in vitro</i> (seg.)	46	99,5	99,3	97,4	63,0	-	-
Tiempo medio de disgregación <i>in vivo</i> (seg.)	24,0	27,5	32,0	31,0	30,0	30,8	30,7
Dureza media (kp)	3,6	3,6	2,4	4,0	2,7	3,5	3,2
* Para conversión a N multiplicar por 9,8067							

Ejemplo 2

Las formulaciones F8 y F9 de comprimidos de fusión rápida con celecoxib se prepararon con los componentes como se muestra en la Tabla 3, a continuación. Las formulaciones se prepararon de acuerdo con el procedimiento siguiente.

1. Celecoxib, dióxido de silicio y manitol de moldeabilidad baja se deshicieron en un Co-mil produciendo una mezcla en polvo del fármaco.

2. La mezcla en polvo del fármaco se cargó en un procesador de lecho fluido Glatt y se pre-calentó. Se usó una entrada de aire para proporcionar la fluidificación del lecho de polvo y una solución acuosa de lauril sulfato sódico (2,5% en peso) y una solución acuosa de maltosa (15% en peso) se pulverizaron sobre el lecho de polvo fluidificado dando como resultado gránulos húmedos. De manera importante, ningún material se adhirió a las paredes del procesador. Después los gránulos húmedos se secaron en lecho fluido.

3. Los gránulos secos resultantes se sometieron a una etapa de trituración a través de un Co-mil para formar un granulado molido.

4. El granulado molido se mezcló con un agente aromatizante (aroma de pipermin y acesulfamo K) y lubricantes (estearato de magnesio y ácido esteárico) en un mezclador de tambor durante aproximadamente 5 minutos para formar una mezcla.

5. Después la mezcla se comprimió en una prensa Korsch usando un instrumento de 11,9 mm, para formar comprimidos con una dureza diana inicial de aproximadamente 9,81 N (1,0 kp) y un peso diana final del comprimido de 400 mg.

6. Los comprimidos se sometieron a tratamiento en una cámara a través de la cual circulaba aire a dos series especificadas de condiciones de temperatura y humedad relativa. Primero, aire a una temperatura de 25°C y una humedad relativa del 80% circuló a través de la cámara durante aproximadamente 40 minutos. Segundo, aire a una temperatura de 50°C y una humedad relativa del 30% circuló a través de la cámara durante aproximadamente 60 minutos.

ES 2 292 614 T3

TABLA 3

Composición (mg) de las formulaciones F8 y F9 de fusión rápida con celecoxib

Formulación N°	F8	F9
Instrumento (mm)	11,9	12
Celecoxib	200	200
Manitol [†]	165	167
Maltosa	20,0	20,0
Estearato de magnesio	3,0	3,0
Dióxido de silicio	2,0	2,0
Ácido esteárico	3,0	3,0
Lauril sulfato sódico	4,0	2,0
Acesulfamo K	2,0	2,0
Aroma hierbabuena	1,0	1,0
Total	400	400
[†] manitol de moldeabilidad baja		

TABLA 4

Propiedades de las formulaciones F8 y F9 de comprimidos de fusión rápida con celecoxib

Formulación N°	F8	F9
Tiempo medio de disgregación <i>in vitro</i> (seg.)	1,01	2,13
Tiempo medio de disgregación <i>in vivo</i> (seg.)	23	-
Dureza final (kp)*	3,2 – 4,0	4,6 – 5,4
* Para conversión a N multiplicar por 9,8067		

Ejemplo 3

Las formulaciones F10 y F11 de comprimidos de fusión rápida con valdecoxib se prepararon con los componentes como se muestra en la Tabla 4, a continuación. Las formulaciones se prepararon de acuerdo con el procedimiento siguiente.

1. Valdecoxib, dióxido de silicio y manitol de moldeabilidad baja se deshicieron en un Co-mil produciendo una mezcla en polvo del fármaco.

2. La mezcla en polvo del fármaco se cargó en un procesador de lecho fluido Glatt y se pre-calentó. Se usó una entrada de aire para proporcionar la fluidificación del lecho de polvo, y una solución acuosa de maltosa (15% en peso) se pulverizó sobre el lecho de polvo fluidificado dando como resultado gránulos húmedos. De manera importante, ningún material se adhirió a las paredes del procesador. Después los gránulos húmedos se secaron en lecho fluido.

ES 2 292 614 T3

3. Los gránulos secos resultantes se sometieron a una etapa de trituración a través de un Co-mil para formar un granulado molido.

4. El granulado molido se mezcló con un agente aromatizante (aroma de pipermin o hierbabuena y acesulfamo K) y lubricantes (estearato de magnesio y ácido esteárico) en un mezclador de tambor durante aproximadamente 5 minutos para formar una mezcla.

5. Después la mezcla se comprimió en una prensa Korsch usando un instrumento de 11,9 mm, para formar comprimidos con una dureza diana inicial de aproximadamente 9,81 N (1,0 kp) y un peso diana final del comprimido de 400 mg.

6. Los comprimidos se sometieron a tratamiento en una cámara a través de la cual circulaba aire a dos series especificadas de condiciones de temperatura y humedad relativa. Primero, aire a una temperatura de 25°C y una humedad relativa del 80% circuló a través de la cámara durante aproximadamente 40 minutos. Segundo, aire a una temperatura de 50°C y una humedad relativa del 30% circuló a través de la cámara durante aproximadamente 60 minutos.

TABLA 4

Composición (mg) de las formulaciones F10 y F11 de fusión rápida con valdecocib

Formulación N°	F10	F119
Instrumento (mm)	11,9	11,9
Valdecocib	40	40
Manitol [†]	326	326
Maltosa	20,0	20,0
Estearato de magnesio	2,0	2,0
Dióxido de silicio	2,0	2,0
Ácido esteárico	6,0	6,0
Acesulfamo K	2,0	2,0
Aroma hierbabuena	2,0	-
Aroma pipermin	-	2,0
Total	400	400
[†] manitol de moldeabilidad baja		

REIVINDICACIONES

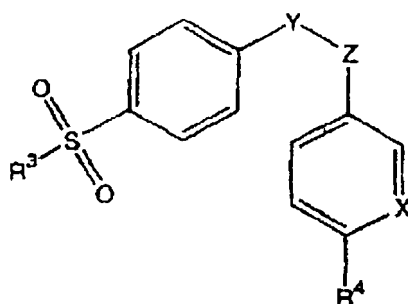
1. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica oral de fusión rápida, comprendiendo el procedimiento

(a) una etapa de granulación húmeda de un fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo junto con un agente de unión líquido que comprende un sacárido con moldeabilidad alta, y

(b) una etapa de mezclar un sacárido con moldeabilidad baja con el fármaco, en el que dichas etapas (a) y (b) suceden en cualquier orden o simultáneamente para dar como resultado la formación de gránulos;

en el que el procedimiento incorpora medios para inhibir la aglomeración del fármaco, dichos medios seleccionados del grupo que está constituido por la adición de un agente humectante, medios para la pre-humectación del material que se va a granular, y medios para aumentar el flujo de aire por la periferia del recipiente de granulación; en el que dicho agente humectante se selecciona del grupo que está constituido por tensioactivos, polímeros hidrófilos y arcillas; en el que dicho tensioactivo se selecciona del grupo que está constituido por compuestos de amonio cuaternario, dioctil sulfosuccinato de sodio, ésteres alquilfenílicos polioxietilenados, copolímeros de bloque polioxietilenados, copolímeros de bloque polioxipropilenados, glicéridos de ácidos grasos polioxietilenados, aceites de ácidos grasos polioxietilenados, éteres alquílicos polioxietilenados, ésteres de ácidos grasos polioxietilenados, ésteres de sorbitán polioxietilenados, ésteres de ácidos grasos con polipropilenglicol, lauril sulfato sódico, ácidos grasos, sales de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de glicerilo, ésteres de sorbitán, tiloxapol, y las mezclas de los mismos;

en el que el fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo es un compuesto que tiene la fórmula:



en la que R^3 es un grupo metilo o amino, R^4 es hidrógeno o un grupo alcoxi o alquilo C_{1-4} , X es N o CR^5 , en el que R^5 es hidrógeno o halógeno, e Y y Z son independientemente átomos de carbono o nitrógeno que definen átomos adyacentes de un anillo de cinco a seis elementos que está sustituido o no sustituido en una o más posiciones con grupos oxo, halo, metilo o halometilo;

en el que dicho fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo está presente en una cantidad del 15% al 75% en peso de la composición;

en el que el sacárido que tiene moldeabilidad alta muestra una dureza de 19,6 N (2 kp) o más cuando se introducen 150 mg del sacárido en un comprimido usando un punzón de 8 mm de diámetro bajo una presión de 10 a 50 kg/cm^2 ;

en el que el sacárido que tiene moldeabilidad baja muestra una dureza inferior a 19,6 N (2 kp) cuando se introducen 150 mg del sacárido en un comprimido usando un punzón de 8 mm de diámetro bajo una presión de 10 a 50 kg/cm^2 ; y

en el que la composición farmacéutica de fusión rápida se disgrega en 30 a 200 segundos en un ensayo de disgregación *in vitro* convencional de acuerdo con la Farmacopea 24 de Estados Unidos (2000), Ensayo n° 701.

2. El procedimiento de la Reivindicación 1 en el que dicha etapa (b) tiene lugar antes de o simultáneamente a dicha etapa (a).

3. El procedimiento de la Reivindicación 1 en el que dicha etapa de granulación húmeda comprende una granulación en lecho fluido.

4. El procedimiento de la Reivindicación 1 en el que el anillo de cinco a seis elementos se selecciona de ciclopentenona, furanona, metilpirazola, isoxazola y piridina sustituidos en no más de una posición.

5. El procedimiento de la Reivindicación 1 en el que fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo se selecciona de celecoxib, deracoxib, valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib, 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona, ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopirán-3-carboxílico y 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2H)-piridazinona.

ES 2 292 614 T3

6. El procedimiento de la Reivindicación 1 en el que fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo es celecoxib.
7. El procedimiento de la Reivindicación 1 en el que fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo es valdecoxib.
- 5 8. El procedimiento de la Reivindicación 1 en el que dicho sacárido con moldeabilidad baja se selecciona de lactosa, manitol, glucosa, sacarosa y xilitol.
9. El procedimiento de la Reivindicación 1 en el que dicho sacárido con moldeabilidad baja es manitol de calidad en polvo.
- 10 10. El procedimiento de la Reivindicación 1 en el que dicho sacárido con moldeabilidad alta se selecciona de maltosa, matitol, sorbitol y oligosacáridos con 2 a 6 residuos monosacáridos.
11. El procedimiento de la Reivindicación 1 en el que dicho sacárido con moldeabilidad alta es maltosa.
- 15 12. El procedimiento de la Reivindicación 1 en el que dicho agente humectante se añade en una cantidad total del 0,05% al 5% en peso de la composición.
13. El procedimiento de la Reivindicación 1 además comprende la adición de un deslizante.
- 20 14. El procedimiento de la Reivindicación 13 en el que dicho deslizante es dióxido de silicio.
15. El procedimiento de la Reivindicación 13 en el que dicho deslizante se añade en una cantidad total del 0,05% al 5% en peso de la composición.
- 25 16. El procedimiento de la Reivindicación 1 en el que dicho fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo está presente en una cantidad total del 45% al 75% en peso de la composición.
17. El procedimiento de la Reivindicación 1 en el que dicho sacárido con moldeabilidad alta está presente en una cantidad total del 1% al 10% en peso de la composición.
- 30 18. El procedimiento de la Reivindicación 1 en el que dicho sacárido con moldeabilidad baja está presente en una cantidad total del 10% al 90% en peso de la composición.
19. El procedimiento de la Reivindicación 1 en el que la relación ponderal de dicho sacárido con moldeabilidad alta a dicho sacárido con moldeabilidad baja es de 2:100 a 20:100.
- 35 20. El procedimiento de la Reivindicación 1 que además comprende:
- 40 (c) una etapa de mezclar dichos gránulos con al menos un lubricante, un agente edulcorante y un agente aromatizante para formar una mezcla para formar comprimidos, y
- (d) una etapa de comprimir la mezcla para formar comprimidos y formar comprimidos orales de fusión rápida.
- 45 21. El procedimiento de la Reivindicación 20 en el que los parámetros están establecidos en dicha etapa de compresión (d) para proporcionar comprimidos con una dureza de 9,8 N a 98 N (1 kp a 10 kp).
22. El procedimiento de la Reivindicación 1 en el que la etapa (b) es una etapa de mezclar un sacárido con moldeabilidad baja con el fármaco y un deslizante.
- 50 23. Una composición farmacéutica oral de fusión rápida preparada mediante el procedimiento de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22.
24. Una composición oral de fusión rápida de la Reivindicación 23 que comprende un fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo dispersado en una matriz que comprende un sacárido de moldeabilidad baja y un sacárido de moldeabilidad alta.
- 55 25. La composición de la Reivindicación 24 que además comprende un agente humectante.
26. La composición de la Reivindicación 25 en la que dicho agente humectante se define como en la reivindicación 1.
27. La composición de la Reivindicación 24 que además comprende un deslizante.
- 65 28. La composición de la Reivindicación 27 en la que dicho deslizante es como se define como en la reivindicación 14 ó 15.

ES 2 292 614 T3

29. La composición de la Reivindicación 24 en la que el fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo está presente en una cantidad del 1% al 75% en peso de la composición.

30. La composición de la Reivindicación 24 en la que el fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo está presente en una cantidad del 45% al 75% en peso de la composición.

31. La composición de la Reivindicación 24 en la que dicho sacárido con moldeabilidad baja es como se define en las reivindicaciones 8 y 9.

32. La composición de la Reivindicación 24 en la que dicho sacárido con moldeabilidad baja está presente en una cantidad del 10% al 90% en peso de la composición.

33. La composición de la Reivindicación 24 en la que dicho sacárido con moldeabilidad alta es como se define en las reivindicaciones 10 y 11.

34. La composición de la Reivindicación 24 en la que dicho sacárido con moldeabilidad alta está presente en una cantidad del 1% al 10% en peso de la composición.

35. La composición de la Reivindicación 24 en la que la relación ponderal de dicho sacárido con moldeabilidad alta a dicho sacárido con moldeabilidad baja es de 2:100 a 20:100.

36. La composición de la Reivindicación 24 que es un comprimido.

37. El comprimido de la Reivindicación 36 que se disgrega en 30 a 300 segundos en un ensayo de disgregación *in vitro* convencional.

38. La composición de la Reivindicación 36 que se disgrega en 5 a 60 segundos después de colocarse en la cavidad oral de un sujeto.

39. Uso de una composición de las reivindicaciones 24 a 38 para la preparación de un medicamento para el tratamiento oral de una afección o trastorno médico en un sujeto mamífero seleccionado del grupo que está constituido por inflamación, dolor, fiebre, artritis, trastornos artríticos, asma, bronquitis, calambres menstruales, parto prematuro, tendinitis, bursitis, neuritis alérgica, infección por citomegalovirus, apoptosis que incluye apoptosis inducida por VIH, lumbago, trastorno hepático, psoriasis, eccema, acné, quemaduras, dermatitis y lesión por radiaciones ultravioletas, inflamación postoperatoria, afecciones gastrointestinales, cefaleas de tipo migraña, periartitis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, fiebre reumática, diabetes tipo I, enfermedad articular neuromuscular, pérdida de materia blanca, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, nefritis, hipersensibilidad, inflamación que se produce después de una lesión, isquemia miocárdica, afecciones oftalmológicas, lesión aguda del tejido ocular, inflamación pulmonar, osteoporosis, trastornos del sistema nervioso central, rinitis alérgica, síndrome de insuficiencia respiratoria, síndrome de choque por endotoxinas, trastornos cardiovasculares relacionados con la inflamación, enfermedades vasculares, enfermedad arterial coronaria, aneurisma, rechazo vascular, arteriosclerosis, aterosclerosis, infarto de miocardio, embolia, accidente cerebrovascular, trombosis, angina, inflamación de la placa coronaria, trastornos relacionados con angiogénesis, neoplasia, rechazo de injerto corneal, neovascularización ocular, neovascularización retinal, degeneración macular, fibroplasia retrolental, glaucoma, úlcera gástrica, hemangiomas, trastornos del sistema reproductor femenino, fibrosis que se produce por la terapia por radiación y pólipos adenomatosos.

40. El uso de la Reivindicación 39 en el que dicho sujeto mamífero es un sujeto humano.

41. El uso de la Reivindicación 40 que además comprende la terapia de combinación con uno o más fármacos seleccionados de opioides y otros analgésicos.

42. El uso de la Reivindicación 40 que además comprende la terapia de combinación con un compuesto opioide seleccionado de codeína, meperidina y morfina.