(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 270 361**

(51) Int. Cl.:
A61K 47/44 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **04719030 .1**
(86) Fecha de presentación : **10.03.2004**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1608407**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **28.12.2005**

(54) Título: **Formulación dispersable de un agente antiinflamatorio.**

(30) Prioridad: **20.03.2003 US 456325 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

(73) Titular/es: **Pharmacia Corporation**
700 Chesterfield Parkway West
Chesterfield, Missouri 63017-1732, US

(72) Inventor/es: **Britten, Nancy, J.;**
Burns, John, W.;
Hallberg, John, W.;
Waldron, Niki, A. y
Watts, Jeffrey, L.

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Formulación dispersable de un agente antiinflamatorio.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento y/o prevención de una afección inflamatoria en un órgano que contiene fluido que tiene un orificio exterior natural, tal como la ubre de un animal productor de leche o una oído de un sujeto. La invención también se refiere a una composición farmacéutica dispersable para infusión en el órgano según el procedimiento de la invención, y un procedimiento para preparar dicha composición.

Antecedentes de la invención

La mastitis es una inflamación de la glándula mamaria de animales productores de leche, por ejemplo las vacas lecheras, la mayoría de las veces producida por infección bacteriana. Las bacterias entran a través del conducto del pezón del animal y pueden producir mastitis aguda, clínica o subclínica. Se han documentado por encima de 135 organismos como patógenos causantes de la mastitis bovina. Tres de los grupos principales de patógenos son cocos gram positivos, bacilos gram negativos y bacilos gram positivos. La higiene, los factores ambientales y las alteraciones metabólicas que derivan de la alta producción de leche se combinan para crear condiciones favorables al comienzo de mastitis. Un incremento del recuento de células somáticas, asociado a mastitis, se correlaciona positivamente con infección y se correlaciona negativamente con la producción de leche. Frecuentemente, una vaca infectada se debe retirar del rebaño y secarse. La mastitis a menudo afecta a una vaca durante su vida entera salvo que la enfermedad se trate apropiadamente. La media de las tasas de infección está entre 10% y 30% de las vacas en un rebaño típico, con pérdidas por vaca variando entre 185 $ a 250 $ por vaca al año. Económicamente la mastitis bovina es la enfermedad de mayor coste de la industria lechera, con pérdidas estimadas en dos mil millones de dólares anualmente sólo en los Estados Unidos. La mayoría de estas pérdidas se debe a una reducción en la producción de leche.

Debido a que la inflamación y leucocitosis que se produce de la mastitis coliforme persisten a menudo después de que las bacterias no se puedan aislar por más tiempo de la glándula, el uso de la terapia de fármacos antiinflamatorios a largo plazo puede ser útil en el tratamiento de mastitis.

Se conoce bien la administración intramamaria de composiciones dispersables que comprenden un agente antibacteriano para el tratamiento de mastitis en los animales productores de leche. Varias composiciones adecuadas para dicha administración se formulan en forma de formulaciones a base de aceite.

La patente de Estados Unidos Nº 3.636.194 de Parizeau describe una composición para tratar la mastitis mediante infusión intramamaria, que comprende un antibiótico, un aceite vegetal, una fracción soluble en alcohol de material fosfólipídico de lecitina natural para promover la dispersión del aceite en la leche, seleccionándose el fosfolípido entre el grupo constituido por fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina y las mezclas de los mismos y presentes en una cantidad de al menos 0,25% en dicho aceite. Dichas composiciones se dice que proporcionan una dispersión rápida en la leche y cortos períodos de producción de leche no vendible.

La solicitud de patente británica Nº 1.181.527 describe una composición para tratar la mastitis que comprende una sustancia activa y una base oleosa farmacéuticamente aceptable, conteniendo dicha composición material fosfolipídico que consta sustancial y enteramente de material soluble en alcohol para promover la dispersión de la composición en la leche.

La solicitud de patente europea Nº 0 222 712 describe una composición que contiene uno o más agentes antimicrobianos dispersados en un aceite constituido por una mezcla de triglicéridos de ácido palmítico y esteárico junto con alcohol cetílico polioxietilenado y alcohol estearílico, y mantenido en un medio oleoso de extracción mineral, vegetal, sintético o mezclas. Dichas composiciones se dice que activan la liberación del agente antimicrobiano en la ubre, mejorando su potencial biológico y reduciendo la duración de la producción de leche no vendible.

También se ha propuesto el uso de agentes antiinflamatorios para tratar la mastitis.

La patente de Estados Unidos Nº 5.756.529 de Isakson y Talley describe un procedimiento de uso de compuestos de pirazolbencenosulfonamida para tratar la inflamación en un animal de compañía. Dichos compuestos se dice que son útiles para el tratamiento de dolor, fiebre, enfermedad de articulaciones, lesión traumática, artritis, miositis, tendinitis, cólico equino, mastitis, peritonitis, afecciones cutáneas, quemaduras, gingivitis, hipersensibilidad, conjuntivitis, inflamación ocular, hinchazón e isquemia miocardial.

La publicación de patente internacional nº WO 02/22107 describe las composiciones que comprenden uno o más agentes bioactivos en un excipiente líquido, que se ha modificado para tener un nivel aumentado de productos de oxidación, en las que los agentes bioactivos incluyen los agentes antiinfecciosos, antineoplásicos, inmunomoduladores, antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios (por ejemplo, inhibidores de la COX-2). Dichas composiciones se pueden administrar mediante una vía parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramamaria, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular), tópica, intravaginal, oral o rectal.

La publicación de patente internacional nº WO 02/006865 describe una o más sustancias bioactivas en un vehículo no acuoso en la que la composición se ha ajustado para tener una actividad acuosa entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 0,5. Se proponen las vías de administración parenteral, tópica, oral, intravaginal, rectal e intramamaria. Entre los agentes bioactivos enumerados están los agentes antiinfecciosos, antineoplásicos, inmunomoduladores, antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios (por ejemplo, inhibidores de la COX-2).

La publicación de patente internacional nº WO 99/20259 describe una combinación de tiamfenicol y diclofenac para uso en medicina veterinaria con el fin de tratar infecciones con afecciones inflamatorias asociadas.

La publicación de patente internacional nº WO 01/60409 describe una composición de pasta que comprende un agente terapéutico, sílice pirógena, un modificador de viscosidad y un vehículo hidrófilo; en la que el agente terapéutico se selecciona entre insecticidas, acaricidas, parasiticidas, antibióticos, potenciadores de crecimiento, AINE liposolubles, avermectinas, milbemicinas, ácido nordulispórico, estrógenos, progestinas, fenilpirazoles, derivados de piridilmetilo sustituidos e inhibidores de la COX-2. Las vías de administración oral, tópica, dérmica y subdérmica se contemplan para la composición de pasta. Dichas composiciones se dice que tienen aplicación en la práctica veterinaria en el tratamiento de enfermedades tales como neumonía, mastitis, metritis, rinitis y bronquitis.

La publicación de la solicitud de la patente de Estados Unidos nº 2002/0032228 describe el uso de un compuesto que contiene heterociclos, por ejemplo un derivado difenilheterociclo, para tratar enfermedades diarreicas, tos ferina, ántrax, afecciones de contracción de los músculos lisos y mastitis. Celecoxib y rofecoxib se enumeran como los derivados difenilheterociclo preferidos.

Un folleto del producto Labrafil (Notice OL 00500/5ª edición) de Gattefossé Corporation contiene un extracto de una tesis de Valette (1957), describiendo las características de Labrafil™ M-1944CS en el conducto del oído. La misma tesis describe un experimento que implica la inyección de Labrafil™ M-1944CS mezclada con violeta de genciana en un pezón de vaca. Se mostró que el Labrafil™ humedecía la superficie entera de la sección parenquimatosa mamaria y alcanzaba el ganglio retromamario.

Dos artículos de Gao y col. (1995) en *Pharmaceutical Research* 12 (6) 857-868, "Controlled release of a contraceptive steroid from biodegradable and injectable gel formulations; *in vitro* evaluation" and "Controlled release of a contraceptive steroid from biodegradable and injectable gel formulations; *in vivo* evaluation", describen la preparación de geles que contienen levonorgestrel, Lafabril™ M-1944CS, y palmitoestearato de glicerilo.

Los trastornos óticos figuran segundos, solamente siendo el resfriado común la enfermedad más frecuente entre los niños en los Estados Unidos. La mayoría de los trastornos óticos son el resultado de una respuesta inflamatoria dolorosa a las infecciones, las reacciones alérgicas o traumáticas del oído. Una infección ótica puede ser de origen bacteriano, fúngico o viral y la determinación de la etiología precisa no es práctica ya que el organismo causante es a menudo difícil de aislar y cultivar. La otitis externa (infecciones de oído externo), otitis media (infecciones de oído medio) y otorrea (otitis media con el tímpano perforado produciendo efusión) son entre otros los trastornos óticos más frecuentes.

La otitis externa, que implica la parte del conducto ótico del oído externo, es un problema otológico común que se produce principalmente durante el tiempo caluroso y húmedo, y cinco veces más frecuente en los nadadores que en los no nadadores. En la fase incipiente, los síntomas incluyen comezón y dolor en el conducto ótico, y sensibilidad cuando se aplica presión alrededor del canal auditivo externo, se tira del lóbulo de la oreja o se mueve la mandíbula. En la fase definitiva, se produce supuración en el conducto ótico y puede disminuir la audición. Sobre el 90% de los casos de otitis externa se deben a infecciones bacterianas y fúngicas.

Las afecciones patológicas pueden surgir de, y pueden producir, cambios en la tensión superficial de las interfases aire/líquido de las superficies tisulares, especialmente tejidos superficiales epiteliales. El conducto auditivo externo se reviste con epitelio. El exudado de cerumen, secretado normalmente sobre el tejido epitelial que reviste el canal auditivo externo, le imparte una tensión superficial particularmente alta. Los subproductos inflamatorios pueden además incrementar dicha tensión superficial. El aumento de tensión superficial es un factor importante tanto en los síntomas como en el tratamiento de la otitis. Además, e incluso en ausencia de cierre del conducto, el aumento de las tensiones superficiales residentes sobre el revestimiento epitelial del conducto ótico externo, tiende a inhibir la aplicación uniforme y/o eficaz de los agentes terapéuticos.

En el pasado, la otitis externa se ha tratado con aplicación tópica de agentes terapéuticos mostrando actividad antimicrobiana así como acción antiinflamatoria. Las suspensiones óticas de antibióticos tópicamente eficaces de amplio espectro que contienen agentes antibacterianos, por ejemplo sulfato de neomicina, sulfato de colistina, polimixina B, o combinaciones de los mismos, todos de amplio espectro en eficacia, se han utilizado para destruir las bacterias causantes. Los agentes antimicóticos que actúan tópicamente, por ejemplo nistatina y clotrimazol, se han empleado para destruir las enfermedades fúngicas subyacentes. Además el agente antiviral aciclovir se ha utilizado para tratar otitis externa viral incluyendo herpes zoster.

Los agentes antiinflamatorios que incluyen, por ejemplo, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona y fosfato sódico de dexametasona, incluidos a menudo en las suspensiones que actúan tópicamente identificados anteriormente, se han empleado para controlar el proceso inflamatorio de otitis externa. Muy a menudo, los agentes antimicrobianos

y antiinflamatorios se utilizan en combinación para tratar el trastorno causante y detonante, por ejemplo, infección bacteriana, así como el propio proceso inflamatorio. Muy a menudo también se administran como suspensiones en forma de gotas para administración tópica al oído afectado. Con el fin de potenciar y proporcionar una administración más uniforme de dichas medicaciones al revestimiento epitelial del canal ótico externo, se utilizan mechas, hechas de material absorbente tal como algodón, para introducir la suspensión en el canal ótico. Sin embargo, debido al exudado presente en formas purulentas de otitis externa, y el cerumen presente virtualmente en todas las afecciones inflamatorias, la alta tensión superficial resiste la distribución uniforme de dichas medicaciones a través del canal auditivo externo.

El trastorno ótico más común, otitis media, es una causa principal de pérdida de audición en los Estados Unidos y representa un impedimento significativo que interfiere en el proceso de aprendizaje de los niños. Véase Estrada (1997), *Infect. Med.* 14 (3), 239-244. La otitis media es responsable del 35 por ciento de todas las visitas de la niñez a pediatras cada año y representa más de 3,5 mil millones de dólares en costes de atención sanitaria en Estados Unidos anualmente.

Durante los episodios de otitis media, las tensiones superficiales relativamente altas presentes en la interfase aire/liquido localizadas en el revestimiento epitelial del lumen del tubo incrementan la presión de apertura requerida para abrir este canal.

Típicamente los trastornos infecciosos óticos tales como otitis media se tratan con un tratamiento de terapia antibiótica. Véase *The Merck Manual*, edición 17 (1999), sección 7, capítulo 84. La administración sistémica de antibióticos generalmente requiere altas dosis iniciales y un apreciable tiempo de retraso para lograr los niveles terapéuticos en el oído. La aplicación sistémica de fármacos mediante las vías parenteral u oral, mientras alcanzan eventualmente el tubo eustaquiano y oído medio, pueden tener efectos sistémicos adversos y, más importantemente, no son especialmente eficaces en la administración de una dosis concentrada de los fármacos aplicables donde se necesitan verdaderamente, directamente a los tejidos diana. Al mismo tiempo, la aplicación directa de los fármacos se ha complicado por la anatomía de cámara sellada del oído medio.

Las combinaciones de agentes antibacterianos y antiinflamatorios, formulados juntos en un vehículo farmacéuticamente aceptable, se han propuesto para aplicación tópica al oído, en diversas patentes y publicaciones incluyendo las citadas individualmente más adelante.

La patente de Estados Unidos Nº 6.395.746 de Cagle y col.

La patente de Estados Unidos Nº 6.440.964 de Cagle y col.

La patente de Estados Unidos Nº 6.509.327 de Cagle y col.

La patente de Estados Unidos Nº 5.679.665 de Bergamini y col.

La patente de Estados Unidos Nº 5.965.549 de Purwar y Goldman.

La publicación de la solicitud de Estados Unidos Nº 2001/0049366.

La publicación de la solicitud de Estados Unidos Nº 2002/0142999.

La publicación de la solicitud de Estados Unidos Nº 2002/0044920 describe el tratamiento de trastornos de oído inmunomediados mediante la administración de un antagonista del TNF y un inhibidor de síntesis de pirimidina con un esteroide, un compuesto antiinflamatorio (por ejemplo, un AINE o un inhibidor COX-2), un compuesto citotóxico, un metabolito antineoplásico, o un agente secundario antirreumático.

La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos Nº 2002/0076383 describe la administración de una composición en forma de un aerosol a través del conducto auditivo externo, comprendiendo la composición un tensioactivo lipídico en una cantidad eficaz para reducir la tensión superficial de una interfase aire/líquido sobre el revestimiento del tejido epitelial, un agente de dispersión y un propulsor, en la que el agente de dispersión se selecciona entre el grupo constituido por lípidos, esteroles, ácido graso, ésteres de colesterol, fosfolípidos, carbohidratos y proteínas, todos en forma de polvo. La composición se dice que incrementan la abertura del conducto auditivo externo mientras proporcionan protección contra la aparición de otitis externa.

La publicación de solicitud de la patente de Estados Unidos Nº 2002/0064503 describe la administración de una composición en forma de un aerosol a través de una vía aérea externa, en la que la composición comprende un tensioactivo lipídico en una cantidad eficaz para reducir la tensión superficial de una interfase aire/líquido sobre el revestimiento epitelial, y un agente de dispersión seleccionado entre el grupo constituido por esteroles, lípidos, ácidos grasos, ésteres de colesterol, fosfolípidos, carbohidratos y proteínas, todos en forma de polvo. La composición se dice que incrementa la abertura y realización de la ecualización de la presión del lumen del tubo eustaquiano.

Las gotas para el oído se han contemplado como un tipo de formulación para inhibidores de la COX-2 selectivos, por ejemplo en las patentes y publicaciones citadas individualmente más adelante.

La solicitud de patente de Estados Unidos Nº 2001/0041726.

La solicitud de patente de Estados Unidos Nº 2001/0053764.

La solicitud de patente de Estados Unidos Nº 2002/0010146.

La solicitud de patente de Estados Unidos Nº 2002/0013318.

La patente de Estados Unidos Nº 6.307.047 de Black y col.

La patente de Estados Unidos Nº 6.329.526 de Adams y col.

A pesar de los recientes avances que se han realizado para el entendimiento de la causas de los trastornos óticos, permanecen en su mayor parte inevitables y son difíciles de tratar eficazmente. Por lo tanto, sería útil, proporcionar procedimientos y composiciones eficaces para la prevención y tratamiento de trastornos y complicaciones óticas relacionadas con los mismos.

Los recipientes de envase y dispositivos de administración más comúnmente usados para las composiciones propuestas para la administración intramamaria para tratamiento o prevención de mastitis en animales productores de leche así como para las composiciones para administración ótica con el fin de tratar trastornos óticos se construyen de materiales plásticos permeables al oxígeno, por ejemplo, polietileno, polipropileno, etc., y las mezclas de los mismos. El uso de recipientes de envase y dispositivos de administración permeables al oxígeno para las composiciones antimastitis y para las composiciones de tratamiento o prevención de trastornos óticos posee graves problemas para la estabilidad física y/o química a largo plazo de una composición contenida en los mismos, si la composición comprende un ingrediente, por ejemplo, un medicamento activo o un excipiente que, es propenso a degradación por oxidación.

Aunque las referencias citadas anteriormente describen numerosas composiciones para el tratamiento de mastitis o para el tratamiento de trastornos óticos, ninguna contempla el problema de proporcionar una estabilidad química y/o física prolongada de una composición envasada en recipiente permeable al oxígeno, cuando la composición comprende un agente farmacéuticamente activo y/o excipiente que propenso a degradación por oxidación. A pesar de las enseñanzas anteriores, todavía existe una necesidad en la técnica de composiciones farmacéuticas que tienen una o más de las siguientes ventajas sobre las composiciones de la técnica anterior usadas en el tratamiento de mastitis o sobre composiciones de la técnica anterior usadas en el tratamiento o prevención de trastornos óticos: (a) estabilidad química y/o física prolongada incluso cuando se envasan en recipientes y dispositivos de administración permeables al oxígeno, particularmente cuando la composición comprende un agente farmacéuticamente activo que es propenso a degradación por oxidación, (b) tratamiento seguro, eficaz del componente inflamatorio de mastitis o de un trastorno ótico (c) tratamiento seguro, eficaz del dolor, inflamación, fiebre e hinchazón asociados a mastitis o un trastorno ótico (d) irritación mínima o nula después de la administración de la composición (e) rápida dispersabilidad de una composición antimastitis en la leche y en los fluidos de la ubre para lograr rápidamente los niveles de medicamento eficaces en los sitios de inflamación (f) rápida dispersabilidad de una composición ótica en el ambiente céreo húmedo de un oído para lograr rápidamente los niveles de medicamento eficaces en los sitios de inflamación, (g) una reducción de la tensión superficial de la interfase aire/líquido de tejido epitelial, incrementando la abertura del canal auditivo, y (h) un recubrimiento protector de las membranas mucosas inflamadas del oído.

Sumario de la invención

Se han desarrollado ahora procedimientos de tratamiento novedosos y composiciones farmacéuticas que tienen alguno o todos los atributos ventajosos descritos anteriormente. En particular, se proporciona un procedimiento novedoso de tratamiento y/o prevención de una afección inflamatoria en un órgano que contiene fluido que tiene un orifico exterior natural, por ejemplo una ubre de un animal productor de leche o un oído de un sujeto ser humano o animal. El procedimiento comprende la administración de un agente antiinflamatorio al órgano a través del orificio exterior. El agente antiinflamatorio se administra en forma de una composición farmacéutica que comprende, además de dicho agente, un vehículo que comprende (a) un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, (b) cera microcristalina, y (c) un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable.

Dicha composición tiene una tensión interfacial baja cuando se pone en contacto con un medio acuoso. Se cree, sin estar ligado a ninguna teoría, que esta tensión interfacial baja da como resultado que la composición se disperse fácilmente en el fluido de la ubre tal como la leche así como en el ambiente más céreo húmedo del oído. Por lo tanto, en un procedimiento preferido de la invención, tras la administración al órgano que contienen fluido, la composición se dispersa en el fluido.

Un agente antiinflamatorio preferido para uso en el procedimiento de la invención es un inhibidor selectivo de la COX-2.

El procedimiento puede, por ejemplo, comprender una infusión intramamaria de dicha composición para tratamiento de mastitis u otras enfermedades de la ubre en un animal productor de leche, o infusión ótica de dicha composición para tratamiento y/o prevención de trastornos óticos, y es eficaz en una amplia diversidad de trastornos inflamatorios que se pueden asociar a una amplia diversidad de organismos infecciosos. El término “infusión” en esta memoria

descriptiva abarca cualquier operación en la que una composición líquida se hace fluir en el órgano que contiene fluido a través del orificio exterior, por ejemplo, el conducto del pezón en el caso de infusión intramamaria o el conducto auditivo externo en el caso de infusión ótica, independientemente de la escala de tiempo implicada. En el presente contexto, "infusión" e "inyección" son sustancialmente sinónimos. Por ejemplo, la composición se puede administrar intramamariamente insertando la boquilla de la cánula de una jeringa de mastitis en el orificio externo del conducto del pezón e inyectando la composición a través de la boquilla en la ubre.

En otra realización el agente antiinflamatorio, por ejemplo un inhibidor selectivo de la COX-2, se puede administrar en terapia de combinación con un segundo agente. El segundo agente puede ser cualquier agente terapéuticamente activo útil en el tratamiento de mastitis o trastornos óticos. Dichos segundos agentes incluyen, sin limitación, agentes antibacterianos, agentes antineoplásicos, antipiréticos, analgésicos y similares, y combinaciones de los mismos.

El segundo agente se puede administrar mediante una vía que es diferente de la vía de administración del agente antiinflamatorio. Alternativamente, ambos agentes se pueden administrar mediante la misma vía, es decir, a través del orificio exterior del órgano, por ejemplo el conducto del pezón en el caso de una ubre o el conducto auditivo externo en el caso de un oído. Cuando la administración es mediante la misma vía, se prefiere que ambos agentes se administren mediante infusión intramamaria u ótica en la forma de una composición líquida que comprende un vehículo como se ha descrito anteriormente. Se prefiere específicamente que el agente antiinflamatorio y el segundo agente se administren en una sola composición conteniendo ambos agentes.

De acuerdo con lo anterior, se proporciona además una composición farmacéutica que comprende un vehículo que comprende (a) un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, (b) cera microcristalina, y (c) un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable. El vehículo tiene establemente dispersado en él un agente antiinflamatorio, por ejemplo, un inhibidor selectivo de la COX-2, en una cantidad antiinflamatoriamente eficaz.

En una realización el agente antiinflamatorio y/o un excipiente en la composición es propenso a degradación por oxidación, y la composición muestra una estabilidad química y/o física prolongada cuando se envasa en un recipiente o dispositivo de administración que tiene una pared permeable al oxígeno.

La composición novedosa tiene una tensión interfacial baja en fluidos acuosos, incrementando de ese modo la dispersabilidad de la composición en la leche y en los fluidos de la ubre, cuando se compara con una formulación convencional a base de aceite. Esto da como resultado una distribución rápida de la composición a través de la ubre y de ese modo permite que el agente antiinflamatorio y/o el segundo agente alcance el tejido inflamado rápidamente, proporcionando un nivel eficaz de medicamento en el sitio de la inflamación. La tensión interfacial de una composición en un fluido acuoso determina la energía necesaria para la dispersión y difusión de la composición en el fluido, así como la energía necesaria para que una partícula suspendida en la composición cruce el límite interfacial aceite/leche o aceite/fluido de ubre.

La tensión interfacial baja de la composición también incrementa la dispersabilidad de la composición en el ambiente céreo húmedo de un oído, cuando se compara con una composición convencional. La distribución rápida resultante de la composición a través de las membranas mucosas y cera conteniendo lípido del conducto ótico permite que el agente antiinflamatorio y/o el segundo agente alcance el tejido inflamado rápidamente, proporcionando un nivel eficaz del medicamento en el sitio de inflamación. Dicha composición también puede producir un recubrimiento protector para las membranas mucosas inflamadas del oído.

Preferiblemente el procedimiento o composición proporciona un tratamiento eficaz del componente inflamatorio de un trastorno mamario u ótico. Preferiblemente el procedimiento o composición proporciona un tratamiento eficaz y/o prevención de dolor, inflamación, hinchazón y/o fiebre asociados con dicho trastorno.

Cuando se administra mediante infusión intramamaria, por ejemplo en el tratamiento de mastitis, los procedimientos y composiciones preferidas pueden tener ventajas adicionales. Por ejemplo, un procedimiento preferido permite adecuadamente tiempos cortos de producción de leche no vendible. El tiempo de la producción de leche no vendible para una vaca lactante es el período de tiempo desde la administración de un tratamiento para mastitis hasta la reanudación de la producción de leche vendible. Después de dicha administración, la concentración (de los) agente(s) activo(s) en leche se debe reducir hasta un nivel aceptable para el cuerpo regulador apropiado antes de que la leche se considere aceptable para consumo humano. Una duración adecuadamente corta de la producción de leche no vendible reduce las pérdidas monetarias de un criador de vacas lecheras producidas por un brote de mastitis.

Alternativamente o además, un procedimiento preferido permite un tiempo reducido de suspensión de leche posparto después del tratamiento para mastitis de vacas secas, sin ningún residuo de agente activo en la descendencia.

Alternativamente o además, un procedimiento preferido permite un período de retención de la carne en el matadero de cero días después del tratamiento de mastitis. Esta propiedad es especialmente importante ya que permite que un granjero disponga de una vaca tratada en cualquier momento y es financieramente ventajosa hacerlo, en lugar de que se requiera mantener y alimentar una vaca durante una cantidad específica de tiempo después de su tratamiento.

Cuando se administra mediante infusión ótica, por ejemplo en el tratamiento de trastornos infecciosos del oído que tienen un componente inflamatorio, los procedimientos y composiciones preferidas pueden tener ventajas adiciona-

les. Por ejemplo, un procedimiento preferido incrementa la abertura del conducto auditivo y de ese modo reduce la resistencia a la conducción del sonido, mejorando la claridad y sensibilidad de la audición.

Alternativamente o además, un procedimiento preferido proporciona un recubrimiento sobre el revestimiento epitelial del oído que protege contra los efectos perjudiciales de agua y las toxinas hidrosolubles, materiales irritantes y antigénicos, y ayuda a prevenir trastornos óticos.

Un beneficio adicional de los procedimientos y composiciones de la invención, ya sea para uso intramamario u ótico, es que permiten la administración dirigida de al menos el agente antiinflamatorio al sitio de inflamación. Cuando una composición de la invención se usa comprendiendo tanto un agente antiinflamatorio como un segundo agente como se ha definido en esta memoria descriptiva, la administración dirigida de ambos agentes se proporciona al sitio de infección y/o inflamación.

Todavía un beneficio adicional de las composiciones preferidas, ya sea para administración intramamaria u ótica, es que producen nula o mínima irritación después de la administración.

Todavía un beneficio adicional de una composición de la invención es la estabilidad física mejorada cuando se compara con composiciones convencionales oleosas y acuosas, por ejemplo, en virtud de la resuspendibilidad mejorada de la composición. Una composición de la invención se ha mostrado que produce floculación de ciertos fármacos, de ese modo mejorando la resuspendibilidad y eliminando el problema de apelmazamiento de la suspensión y posible administración de una dosis menos potente o no eficaz.

Se proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de la invención. El procedimiento comprende la mezcla, en cualquier orden adecuado, de un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, cera microcristalina, un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable y un agente antiinflamatorio, por ejemplo un inhibidor delectivo de la COX-2, para proporcionar la composición, teniendo tal composición preferiblemente una estabilidad química y/o física prolongada como se describe en esta memoria descriptiva.

Así que, la presente invención proporciona soluciones a varios problemas existentes hace mucho tiempo en la técnica y posee una o más ventajas sobre los procedimientos y las composiciones de la técnica anterior. Otras características, ventajas y beneficios de la invención serán evidentes a partir de la descripción que sigue.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona un procedimiento de tratamiento y/o prevención de una afección inflamatoria en un órgano que contiene fluido que tiene un orificio natural exterior, comprendiendo el procedimiento la administración de un agente antiinflamatorio al órgano a través del orificio exterior, en la forma de una composición farmacéutica que comprende el agente antiinflamatorio en una cantidad eficaz antiinflamatoria y un vehículo que comprende (a) un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, (b) cera microcristalina, y (c) un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable.

El procedimiento es particularmente útil en el tratamiento y/o prevención de inflamación que acompaña a una afección infecciosa. Una “afección infecciosa” en esta memoria descriptiva incluye cualquier enfermedad, trastorno o afección mediada por una bacteria patógena o que es de otro modo responsable del tratamiento con un agente antibacteriano tal como un fármaco antibiótico.

Se entenderá que la referencia en esta memoria descriptiva a los procedimientos implicados y composiciones que comprenden “un agente antiinflamatorio” abarca dichos procedimientos y composiciones en los que se usa más de un agente antiinflamatorio. Además, más de un agente terapéuticamente activo distinto de un agente antiinflamatorio pueden opcionalmente formar el “segundo agente” en esta memoria descriptiva.

El término “cantidad eficaz antinflamatoriamente” como se usa en esta memoria descriptiva se refiere a una cantidad de un agente antiinflamatorio que es suficiente, cuando se administra mediante el procedimiento de la invención, para reducir, aliviar, prevenir o retrasar el comienzo de uno o más síntomas de una afección inflamatoria que se está tratando.

Un órgano que contiene fluido como se contempla en esta memoria descriptiva incluye un órgano mamario, por ejemplo una ubre de un animal productor de leche tal como una vaca, una cabra o una oveja. Un “animal productor de leche” puede ser una hembra de cualquier especie de mamífero pero preferiblemente es un animal criado con el propósito de proporcionar leche, por ejemplo, una vaca, una cabra o una oveja, y comprende dichos animales sean o no lactantes en el momento de la afección inflamatoria y/o infecciosa o en el momento de tratamiento. El orificio exterior natural del órgano mamario es el orificio del conducto del pezón. Un órgano que contiene fluido también incluye un oído de un sujeto humano o animal. El orificio exterior natural del oído es el orificio del conducto auditivo externo.

La invención además proporciona un procedimiento de tratamiento de una afección inflamatoria en un órgano que contiene fluido que tiene un orificio natural exterior, comprendiendo el procedimiento la administración de un agente antiinflamatorio al órgano a través el orificio exterior y la administración en terapia de combinación del mismo con un segundo agente como se ha definido en esta memoria descriptiva en cantidades terapéuticamente eficaces de cada uno;

en el que el agente antiinflamatorio se administra en forma de una composición farmacéutica que comprende dicho agente y un vehículo que comprende (a) un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, (b) cera microcristalina, y (c) un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable.

El término "terapia de combinación" en esta memoria descriptiva significa un régimen de tratamiento en el que el agente antiinflamatorio y el segundo agente se administran individualmente o juntos de tal forma que se proporciona un efecto beneficioso a partir de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. Dicho efecto beneficioso puede incluir, pero no se limita a, la acción conjunta farmacocinética o farmacodinámica de los agentes terapéuticos. La terapia de combinación puede, por ejemplo, permitir la administración de una dosis inferior de uno o ambos agentes que se administrarían normalmente durante la monoterapia, disminuyendo así el riesgo o incidencia o efectos adversos asociados a altas dosis. Alternativamente, la terapia de combinación puede dar como resultado un efecto terapéutico aumentado a la dosis normal de cada uno de los agentes en la monoterapia. "Terapia de combinación" en esta memoria descriptiva no pretende comprender la administración de dos o más agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separados que incidental y arbitrariamente dan como resultado tratamiento secuencial o simultáneo.

La administración del agente antiinflamatorio y el segundo agente típicamente se lleva a cabo durante un período de tiempo definido (usualmente minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación seleccionada). Estos agentes terapéuticos se pueden administrar de una manera secuencial, es decir, a tiempos diferentes, típicamente separados por no más de aproximadamente 24 horas, o de una manera sustancialmente simultánea.

Cuando se administra simultáneamente, el agente antiinflamatorio y el segundo agente se pueden administrar en formas de dosificación separadas o en coformulación, es decir, en una forma de dosificación unitaria. Cuando los dos agentes se administran secuencialmente o en formas de dosificación separadas, el segundo agente se puede administrar mediante cualquier vía adecuada y en cualquier forma de dosificación farmacéuticamente aceptable, por ejemplo mediante una vía y/o en una forma de dosificación distinta de la usada para el agente antiinflamatorio. Alternativamente, el segundo agente, como el agente antiinflamatorio, se puede dispersar en un vehículo que comprende (a) un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, (b) cera microcristalina, y (c) un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable y administrado a través del orificio externo natural del órgano que contiene fluido. En una realización preferida, ambos agentes se codispersan en el mismo vehículo y se administran en una sola operación.

Preferiblemente el segundo agente se formula en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y tanto el agente antiinflamatorio como el segundo agente se administran en el mismo órgano que contiene fluido, por ejemplo, mediante infusión intramamaria u ótica. Un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable es uno que no tiene inaceptablemente ningún efecto perjudicial o tóxico sobre el sujeto cuando se administra en forma de un componente de una composición en una cantidad requerida en esta memoria descriptiva. Ningún ingrediente del excipiente del dicho excipiente o vehículo reacciona de una manera perjudicial con otro excipiente o con el (los) agente(s) terapéutico(s) en una composición.

La composición farmacéutica que comprende el agente antiinflamatorio es una composición líquida inyectable o infundible que tiene dicho agente dispersado en un vehículo tal como el descrito en esta memoria descriptiva. El término "dispersado" en esta memoria descriptiva significa disuelto (es decir, molecularmente dispersado) o coloidalmente dispersado, por ejemplo en forma de una emulsión o suspensión. Típicamente el agente antiinflamatorio se suspende en una forma sólida particulada en el vehículo.

El vehículo comprende tres ingredientes esenciales, opcionalmente junto con ingredientes adicionales.

El primero de estos ingredientes esenciales es un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol. Un "aceite anfipático" se define como una sustancia que tiene una estructura molecular con una región claramente polar y una región claramente no polar. Estructuralmente estas dos regiones del aceite anfipático están suficientemente separadas de manera que las únicas propiedades de las dos regiones están claramente separadas. El término "insoluble en etanol" significa que el aceite anfipático es esencialmente insoluble en etanol a 20ºC.

El segundo ingrediente esencial del vehículo es cera microcistalina.

El tercer ingrediente esencial del vehículo es un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable. Dicho vehículo en típicamente un aceite, como se describe más completamente en esta memoria descriptiva más adelante.

La selección de los componentes del vehículo es importante al proporcionar una composición que, tras la administración al órgano que contiene fluido, se dispersa en el fluido. Se cree, sin estar ligado a ninguna teoría, que dicha dispersión en el fluido en el interior del órgano da como resultado la administración dirigida del agente antiinflamatorio y, opcionalmente, el segundo agente, al sitio de inflamación en el órgano.

Cuando el procedimiento de la invención comprende inyección o infusión de la composición en una ubre a través del conducto del pezón, proporciona un tratamiento eficaz de mastitis, otras enfermedades de la ubre, y/o una afección asociada a una enfermedad mamaria. "Infusión intramamaria" es una operación en la que una composición líquida se hace fluir en una ubre a través del conducto del pezón, independientemente de la escala de tiempo implicada. En el presente contexto, "infusión" e "inyección" son sustancialmente sinónimos.

Cuando el procedimiento de la invención comprende inyección o infusión de la composición en un oído a través del conducto auditivo externo, un procedimiento descrito en esta memoria descriptiva como "infusión ótica" independientemente de la escala de tiempo implicada, puede proporcionar tratamiento eficaz y/o prevención de un trastorno ótico y/o una complicación asociada a él. El sujeto que padece dicho trastorno ótico o una complicación asociada a él puede ser un ser humano, animal de compañía, caballo, ganado de granja o los similares.

Los ejemplos de dichos trastornos óticos incluyen, pero no se limitan a, otitis externa (infecciones del oído externo), otitis media (infecciones del oído medio), incluyendo formas aguda, secretora, serosa y crónica de otitis media, otorrea (otitis media con la rotura del tímpano que produce efusión), mastoiditis aguda, infecciones relativas a procedimientos quirúrgicos óticos (tal como timpanostomía y similares), otosclerosis, otalgia, dolor ótico, inflamación ótica, sangrado ótico, síndrome de Lermoyez, enfermedad de Meniere, neuronitis vestibular, vértigo posicional paroxismal benigno, herpes zoster ótico, síndrome de Ramsay Hunt, neuronitis viral, ganglionitis, herpes genicular, laberintitis, incluyendo laberintitis purulenta y laberintitis endolinfática viral, fístulas perilinfáticas, presbiacusis, ototoxicidad inducida por fármacos, neuromas acústicos, aerotitis media, miringitis infecciosa, miringitis bulosa, neoplasma ótico, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, otros cánceres óticos, afecciones óticas precancerosas, paragangliomas no cromafínicos, quemodectomas, tumores del glomus yugular, tumores del glomus timpánico, pericondritis, dermatitis eccematoide aural, otitis externa maligna, hematoma subpericondrial, ceruminomas, cerumen impactado, quistes sebáceos, osteomas, queloides, tinitus, vértigo, infección de la membrana timpánica, timpanitis, forúnculos óticos, petrositis, pérdida de audición conductiva y sensorineural, absceso epidural, trombosis del seno lateral, empiema subdural, hidrocefalia otítica, síndrome de Dandy, miringitis bulosa, otitis externa difusa, cuerpos extraños, queratosis obturans, otomicosis, trauma, barotitis aguda media, obstrucción aguda del tubo eustaquiano, una complicación asociada a cualquiera de las infecciones anteriores (tal como pérdida de audición, absceso cerebral, fiebre, colesteatomas, calcificación del oído medio e interno, perforación del tímpano, meningitis, parálisis facial y similares), otalgia posquirúrgica y similares.

El procedimiento de la invención es particularmente adecuado para el tratamiento de otitis externa, otitis media, otorrea e infecciones que tienen un componente inflamatorio que está relacionado con un procedimiento quirúrgico ótico.

En una realización el trastorno ótico es una neoplasia. Los ejemplos de tales neoplasias incluyen, pero no se limitan a, neoplasia ótica, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, otitis externa maligna, paraganglioma no cromafínico maligno, tumor maligno yugular, tumor del glomus timpánico maligno, una afección precancerosa otítica y similares.

La terapia de combinación del agente antiinflamatorio junto con el segundo agente proporciona opciones de tratamiento potenciado cuando se compara con la administración de cualquier agente solo. Como se ha indicado anteriormente, el agente antiinflamatorio está dispersado en un vehículo que comprende (a) un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, (b) cera microcristalina, y (c) un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable, y se administra por ejemplo intramamariamente o mediante una infusión ótica, mientras que el segundo agente se formula en cualquier forma de dosificación farmacéutica de liberación inmediata o sostenida aceptable. Las formas de dosificación adecuadas para el segundo agente incluyen, pero no se limitan a, una suspensión, solución, emulsión, comprimido, cápsula, píldora, polvo, gránulos, elixir, tintura, jarabe, gragea, confite, gel, pomada, pasta difusible, suspensión, pulverización de aerosol, gotas óticas, gotas nasales, gotas oculares, supositorio, implante y similares, y se pueden administrar mediante cualquier vía que incluye, pero no se limita a, oral, incluyendo peroral e intraoral, por ejemplo, sublingual, bucal, etc.; parenteral, por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, intraarticular, intradérmica, intraespinal, intrasternal, intramedularmente, intrasinovial, intratecal, intracardiaca, intraventricular, intracapsular, intracraneal, etc., intramamaria, tópica, transdérmica, intranasal, ótica, mucosal, rectal, intravaginal, pulmonar y similares.

Opcionalmente, la administración de los agentes terapéuticos descritos anteriormente puede tener lugar en combinación adicional con otros agentes biológicamente activos y terapias de no fármacos.

En todas las realizaciones de la invención, al menos el agente antiinflamatorio se administra localmente. Una ventaja de dicha administración local es que el agente antiinflamatorio se dirige preferencialmente hacia su sitio de acción, dando como resultado un comienzo más rápido de la acción terapéutica y una distribución más completa en el sitio de inflamación, comparado con otras vías de administración tales como vías intramuscular, subcutánea y oral. La administración local puede permitir que la dosis terapéutica local para un efecto dado disminuya y evite el primer efecto del paso hepático. Además la administración local disminuye o elimina los efectos secundarios, especialmente los unidos al agente activo, en sitios distintos del sitio de infección. La administración local de un agente activo puede también mejorar su índice terapéutico disminuyendo su toxicidad general y minimizando el riesgo de efectos sistémicos no deseados. El índice terapéutico es una medida del margen entre una dosis terapéuticamente eficaz y una dosis tóxica de un fármaco y se expresa típicamente como la relación de DL_{50} (una dosis letal para el 50% de una población) a DE_{50} (una dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población).

La invención proporciona, en una realización adicional, una composición farmacéutica adaptada para infusión intramamaria y/u ótica, comprendiendo un vehículo que comprende (a) un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, (b) cera microcristalina, y (c) un excipiente no acuoso farmacéuticamente aceptable; teniendo el

vehículo establemente dispersado en él un agente antiinflamatorio, por ejemplo, un inhibidor selectivo de la COX-2, en una cantidad antiinflamatoriamente eficaz.

Preferible dicha composición reduce la tensión superficial alta de la interfase aire/líquido de los tejidos epiteliales asociada a un trastorno ótico, de manera que incremente la abertura del conducto auditivo. Una disminución en la tensión superficial de la interfase aire/líquido del revestimiento del epitelio puede minimizar la acumulación de fluido, y en algunos casos permitir la evacuación de fluidos mantenidos en el conducto debido a las tensiones superficiales elevadas en él, y/o permiten la separación de las paredes epiteliales proximal y opuesta del conducto auditivo (a menudo llevadas más cerca juntas debido a la elevada tensión superficial de los tejidos) mejorando de ese modo la conducción del sonido. El término "incremento de abertura" como se usa en esta memoria descriptiva se refiere a la apertura, y reducción o eliminación del bloqueo, del conducto auditivo de manera que se forme un conducto manifiesto. La resistencia a la conducción de sonidos se produce a partir de la reducción del volumen, obstrucción parcial, u oclusión completa del conducto auditivo debido a hinchazón de las paredes epiteliales como resultado de inflamación, la acumulación de cantidades aumentadas de cerumen secretado inmediatamente después, y/o la recogida de fluidos de su interior, incluyendo los fluidos que contienen productos de desecho de la respuesta inmune o agua exógena.

En una realización particular de la invención un ingrediente de la composición (el agente antiinflamatorio y/o un segundo agente y/o un ingrediente vehículo) es propenso a degradación por oxidación. Dicha composición muestra estabilidad química y/o física prolongada incluso cuando se envasa en un recipiente o dispositivo de administración permeable al oxígeno. El término "estabilidad química y/o física prolongada" en esta memoria descriptiva significa que una composición de la presente realización tiene una estabilidad química y/o física mayor que una composición de referencia que comprende el mismo medicamento a la misma concentración. Una "composición de referencia" en el presente contexto significa una composición que carece de uno o ambos del aceite anfipático y la cera microcristalina, pero por lo demás similar a la composición de la invención.

Los recipientes o dispositivos de administración permeables al oxígeno se pueden hacer de cualquier material termoplástico adecuado. Los ejemplos de dichos materiales incluyen, pero no se limitan a, polímeros y copolímeros de poliestireno, poliacrilonitrilo, policloruro de vinilo, y particularmente poliolefinas. Las poliolefinas incluyen, por ejemplo, polietileno, polipropileno, polibutenos, poliisoprenos, polipentenos, copolímeros de los mismos y las mezclas de los mismos.

Las composiciones de administración intramamaria se envasan comúnmente en jeringas que se proporcionan con una boquilla de una cánula para inserción en el pezón con el fin de permitir la extrusión de la composición directamente en la glándula mamaria mediante el conducto del pezón. Las formulaciones de suspensiones intramamarias se preparan generalmente en vehículos espesados para prevenir la sedimentación de partículas de fármacos en la boquilla de la cánula, que pueden producir obturación de la boquilla dando como resultado expulsión incompleta da la composición.

El agente antiinflamatorio en esta memoria descriptiva puede tener uno o ambas propiedades analgésica y antipirética además de su actividad antiinflamatoria. El término "agente antiinflamatorio" en esta memoria descriptiva comprende compuestos que son principalmente analgésicos o antipiréticos pero que tienen un efecto secundario antiinflamatorio. Los ejemplos de agentes antiinflamatorios útiles en esta memoria descriptiva incluyen, pero no se limitan a, aceclofenac, acemetacina, ácido *e*-acetamidocaproico, acetaminofen, acetaminosalol, acetanilida, ácido acetilsalicílico (aspirina), *S*-adenosilmetionina, alclofenac, alclometasona, alfentanil, algestona, alilprodina, alminoprofen, aloxiprina, alfaprodina, bis(acetilsalicilato) de aluminio, amcinonida, amfenac, aminoclortenoxazina, ácido 3-amino-4-hidroxibutírico, 2-amino-4-picolina, aminopropilón, aminopirina, amixetrina, salicilato de amonio, ampiroxicam, amtolmetinguacilo, anileridina, antipirina, antrafenina, apazona, beclometasona, bendazac, benorilato, benoxaprofen, bencitramida, benzpiperilón, bencidamina, bencilmorfina, bermoprofen, betametasona, becitramida, α-bisabolol, bromfenac, *p*-bromoacetanilida, acetato de ácido 5-bromosalicílico, bromosaligenina, bucetina, ácido buclóxico, bucoloma, budesonida, bufexamac, bumadizón, buprenorfina, butacetina, butibufen, butofanol, carbamazepina, carbifeno, carprofen, carsalam, celecoxib, clorobutanol, cloroprednisona, clortenoxazin, trisalicilato de colina y magnesio, salicilato de colina, cincofen, cinmetacina, cinoxicam, ciramadol, clidanac, clobetasol, clocortolona, clometacina, clonitazeno, clonixina, clopirac, cloprednol, clavo, codeína, metilbromuro de codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, cortisona, cortivazol, cropropamida, crotetamida, ciclazocina, deflazacort, deshidrotestosterona, deracoxib, desomorfina, desonida, desoximetasona, dexametasona, dexoxadrol, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diamorfona, diampromida, diclofenac, difenamizol, difenpiramida, diflorasona, diflucortolona, diflunisal, difluprednato, dihidrocodeína, enolacetato de dihidrocodeinona, fosfato de dihidrocodeína, dihidromorfina, acetilsalicilato de dihidroxialuminio, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, clorhidrato de difenhidramina, dipipanona, diprocetilo, dipirona, ditazol, maleato de dl-clorfeniramina, droxicam, emorfazona, ácido enfenámico, enoxolona, epirizol, eptazocina, etersalato, etenzamida, etoheptazina, etodolac, etoxazeno, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etodolac, etofenamato, etonitazeno, etoricoxib, eugenol, felbinac, fenbufen, fenclofenaco, ácido fenclózico, fendosal, fenoprofen, fentanil, fentiazac, fenpradinol, feprazona, floctafenina, fluazacort, flucoronida, ácido flufenámico, flumetasona, flunisolida, flunixina, flunoxaprofen, acetonida de fluocinolona, fluocinonida, acetonida de fluocinolona, fluocortinbutilo, fluocortolona, fluoresona, fluorometolona, fluperolona, flupirtina, fluprednideno, fluprednisolona, fluprofen, fluprocuazona, flurandrenolida, flurbiprofen, fluticasona, formocortal, fosfosal, furofenaco, ácido gentísico, glafenina, glucametacina, salicilato de glicol, guayazuleno, halcinonida, halobetasol, halometasona, haloprednona, heroína, hidrocodona, hidrocortamato, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenaco, ibuprofen, ibuproxam, salicilato de imidazol, indometazina, indoprofen, isofezolac, acetato de isoflupredona, isoladol,

isometadona, isonixin, isoxepac, isoxicam, cetobemidona, cetoprofen, cetorolac, *p*-lactofenetida, lefetamina, levalorfan, levorfanol, levofenacilmorfan, lofentanil, lonazolac, lornoxicam, loxoprofen, acetilsalicilato de lisina, cloruro de lisozima, mazipredona, ácido meclofenámico, medrisona, ácido mefenámico, meloxicam, meperidina, meprednisona, meptazinol, mesalamina, metazocina, metadona, metotrimeprazina, clorhidrato de metilefedrina, metilprednisolona, metilsalicilato, ácido metiazínico, metofolina, metopón, miroprofen, mofebutazona, mofezolac, mometasona, morazona, morfina, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, salicilato de morfolina, mirofina, nabumetona, nalbufina, nalorfina, salicilato de 1-naftilo, naproxeno, narceína, nefopam, nicomorfina, nifenazona, ácido niflúmico, nimesulida, 5'-nitro-2'-propoxiacetanilida, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, noscapina, olsalazina, opio, oxaceprol, oxametacina, oxaprozina, oxipinac, oxicodona, oximorfona, oxifenbutazona, papaveretum, parametasona, paranilina, parecoxib, parsalmida, pentazocina, perisoxal, fenacetina, fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, clorhidrato de fenazopiridina, fenocol, fenoperidina, fenopirazona, acetilsalicilato de fenilo, fenilbutazona, clorhidrato de fenilpropanolamina, salicilato de fenilo, feniramidol, picetoprofen, piminodina, pipebuzona, piperilona, pirazolac, piritramida, piroxicam, pirprofen, pranoprofen, prednicarbato, prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, proglumetacina, proheptazina, promedol, propacetamol, properidina, propiram, propoxifeno, propifenazona, procuazona, ácido protizínico, proxazol, ramifenazona, remifentanil, metilsulfato de rimazolio, rofecoxib, salacetamida, salicilina, salicilamida, salicilamida ácido *o*-acético, ácido salicílico, ácido salicilsulfúrico, salsalato, salverina, serratiopeptidasa, simetrida, sudoxicam, sufentanil, sulfasalazina, sulindac, superóxidodismutasa, suprofen, suxibuzona, talniflumato, tenidap, tenoxicam, terofenamato, tetrandrina, tiazolinobutazona, ácido tiaprofénico, tiaramida, tilidina, tinoridina, tiopinac, tioxaprofen, tixocortol, ácido tolfenámico, tolmetina, tramadol, triamcinolona, tropesina, valdecoxib, viminol, xenbucina, ximoprofen, zaltoprofen, zidometacina, zomepirac y similares, y combinaciones de los mismos.

En una realización el agente antiinflamatorio es un esteroide. Los esteroides adecuados incluyen, pero no se limitan a, alclometasona, amcinonida, betametasona, 17-valerato de betametasona, clobetasol, propionato de clobetasol, clocortolona, cortisona, deshidrotestosterona, desoxicorticosterona, desonida, desoximetasona, dexametasona, 21-isonicotinato de dexametasona, diflorasona, fluocinonida, fluocinolona, fluorometolona, flurandrenolida, fluticasona, halcinonida, halobetasol, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona, 21-lisinato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, isoflupredona, acetato de isoflupredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, suleptnato de metilprednisolona, mometasona, prednicarbato, prednisolona, acetato de prednisolona, hemisuccinato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, succinato sódico de prednisolona, valerato-acetato de prednisolona, prednisona, triamcinolona, acetonida de triamcinolona y similares, y las combinaciones de los mismos.

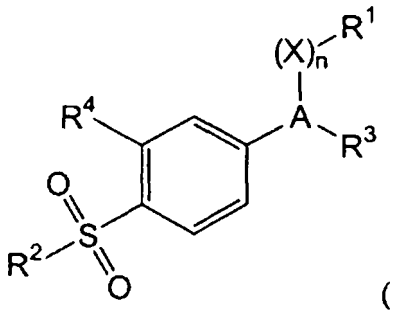
En otra realización el agente antiinflamatorio es un analgésico, seleccionado por ejemplo entre alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetilbutirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfan, levorfanol, levofenacilmorfan, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, nalorfina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenazocina, fenomorfan, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol y similares, y las combinaciones de los mismos.

Todavía en otra realización el agente antiinflamatorio es un AINE, seleccionado, por ejemplo, entre derivados de ácido salicílico (tales como ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, olsalazina, salsalato, sulfasalazina y similares), ácidos indole indenacético (tales como indometacina, etodolac, sulindac y similares), fenamatos (tales como ácido etofenámico, meclofenámico, mefenámico, flufenámico, niflúmico y tolfenámico y similares), ácidos heteroarilacéticos (tales como acemetacina, alclofenaco, clidanac, diclofenaco, fenclofenaco, fentiazac, furofenaco, ibufenaco, isoxepac, cetorolac, oxipinac, tiopinac, tolmetina, zidometacina, zomepirac y similares), derivados de ácido arilacético y del ácido propiónico (tales como alminoprofen, benoxaprofen, ácido buclóxico, carprofen, fenbufen, fenoprofen, fluprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indoprofen, cetoprofen, miroprofen, naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozina, pirprofen, pranoprofen, suprofen, ácido tiaprofénico, tioxaprofen y similares), ácidos enólicos (tales como los derivados de oxicam ampiroxicam, cinoxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam, y los derivados de pirazolona aminopirina, antipirina, apazona, dipirona, oxifenbutazona, fenilbutazona, y similares), derivados de para-aminofenol (tal como acetaminofen y similares), alcanonas (tal como nabumetona y similares), nimesulida, procuazona y similares, y las combinaciones de los mismos.

En una realización preferida el agente antiinflamatorio es un inhibidor selectivo de la COX-2. Un inhibidor selectivo de la COX-2 es un compuesto que inhibe selectivamente la actividad de la ciclooxigenasa-2 (abreviadamente COX-2). Los términos "inhibidor selectivo de la COX-2" e "inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2" se refieren indistintamente a un compuesto terapéutico que inhibe selectivamente la isoforma COX-2 de la enzima ciclooxigenasa, con una inhibición menos significativa de la ciclooxigenasa-1 (abreviadamente COX-1). Como se usa en esta memoria descriptiva el término "inhibidor selectivo de la COX-2" también se refiere a un profármaco o sal que se convierte *in vivo* en un compuesto que muestra inhibición selectiva de la COX-2 respecto a la COX-1. Los inhibidores selectivos de la COX-2 peferidos muestran un factor de selectividad de al menos aproximadamente 10, más preferiblemente al menos aproximadamente 50 y todavía más preferiblemente al menos aproximadamente 100, en los que "factor de selectividad" se define como CI_{50}(COX-1)/CI_{50}(COX-2), siendo CI_{50} la concentración de un compuesto que produce 50% de inhibición de la actividad enzimática en un ensayo *in vitro* o *in vivo*.

Los inhibidores selectivos de la COX-2 aplicables a la invención incluyen, pero no se limitan a, los compuestos descritos más adelante e incluyen tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, sales, hidratos, profármacos y las combinaciones de los mismos. Se puede usar cualquier fármaco o profármaco inhibidor selectivo de la COX-2 profármaco conocido en la técnica.

Un fármaco inhibidor selectivo de la COX-2 preferido útil en esta memoria descriptiva es un compuesto de fórmula (I):



(I)

o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

A es un sustituyente seleccionado entre anillos heterociclilos parcialmente insaturados o insaturados y carbocíclicos parcialmente insaturados o insaturados, preferiblemente un grupo heterociclilo seleccionado entre los grupos pirazolilo, furanonilo, isoxazolilo, piridinilo, ciclopentenonilo y piridazinolilo;

X es O, S o CH_2;

n es 0 ó 1;

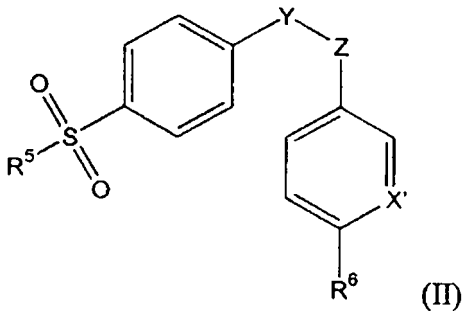
R^1 es al menos un sustituyente seleccionado entre heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo, y se sustituye opcionalmente en una posición sustituible con uno o más radicales seleccionados entre alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo, halo, alcoxi y alquiltio;

R^2 es metilo, amino, o aminocarbonilalquilo;

R^3 es uno o más radicales seleccionados entre hidrido, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, ciano, carboxilo, cianoalquilo, heterocicliloxi, alquiloxi, alquiltio, alquilcarbonilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquenilo, aralquilo, heterociclilalquilo, acilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, aralquenilo, alcoxialquilo, ariltioalquilo, ariloxialquilo, aralquiltioalquilo, aralcoxialquilo, alcoxiaralcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N-alquil-N-arilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilo, alquilamino, N-arilamino, N-aralquilamino, N-alquil-N-aralquilamino, N-alquil-N-arilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, N-arilaminoalquilo, N-aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-aralquilaminoalquilo, N-alquil-N-arilaminoalquilo, ariloxi, aralcoxi, ariltio, aralquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, N-arilaminosulfonilo, arilsulfonilo y N-alquil-N-arilaminosulfonilo, R^3 estando opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales seleccionados entre alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo, halo, alcoxi y alquiltio; y

R^4 se selecciona entre hidrido y halo.

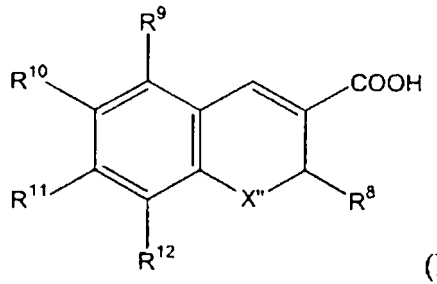
Un grupo particularmente preferido de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 son compuestos que tienen la fórmula (II):



(II)

en la que R^5 es un grupo metilo o amino, R^6 es hidrógeno o un grupo alquilo o alcoxi C_{1-4}, X' es N o CR^7 donde R^7 es hidrógeno o halógeno, e Y y Z son independientemente átomos de carbono o nitrógeno definiendo átomos adyacentes de un anillo de cinco a seis eslabones que se sustituye opcionalmente en una o más posiciones con grupos oxo, halo, metilo o halometilo, o un isómero, tautómero, sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. Dichos anillos preferidos de cinco a seis eslabones son anillos ciclopentenona, furanona, metilpirazol, isoxazol y piridina sustituidos en no más de una posición.

Otro grupo particularmente preferido de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 son compuestos que tienen la fórmula (III):



(III)

en la que X" es O, S o N-alquilo inferior; R^8 es un haloalquilo inferior; R^9 es hidrógeno o halógeno; R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o haloalcoxi, aralquilcarbonilo inferior, dialquilaminosulfonilo inferior, alquilaminosulfonilo inferior, aralquilaminosulfonilo inferior, heteroaralquilaminosulfonilo inferior, o heterociclosulfonilo de 5- ó 6 eslabones que contiene nitrógeno; y R^{11} y R^{12} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o arilo; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un compuesto particularmente útil de fórmula (III) es ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico.

Otro grupo particularmente preferido de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 son los ácidos 5-alquil-2-arilaminofenilacéticos y derivados de los mismos. Los compuestos particularmente útiles de esta clase son lumiracoxib y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Ilustrativamente, celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona, ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2H)-piridazinona, 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida, 4-[5-(fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] bencenosulfonamida y sus sales, más particularmente celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib y sus sales, rofecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida y 4-[5-(fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida son útiles en el procedimiento y composición de la invención.

Valdecoxib usado en composiciones de la invención se puede preparar mediante cualquier procedimiento conocido, por ejemplo, de la manera expuesta en la patente de Estados Unidos nº 5.633.272 de Talley y col., Parecoxib y las sales del mismo usadas en las composiciones de la invención se pueden preparar mediante procedimientos conocidos, por ejemplo de la manera expuesta en la patente de Estados Unidos nº 5.932.598 de Talley y col. Rofecoxib usado en las composiciones de la invención se puede preparar mediante procedimientos conocidos, por ejemplo de la manera expuesta en la patente de Estados Unidos nº 5.474.995 de Ducharme y col. Etoricoxib usado en las composiciones de la invención se puede preparar mediante procedimientos conocidos, por ejemplo de la manera expuesta en la publicación de la patente internacional nº WO 98/03484. 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona usado en las composiciones de la invención se puede preparar mediante cualquier procedimiento conocido, por ejemplo de la manera expuesta en la patente europea nº 0 863 134. Deracoxib usado en las composiciones de la invención se puede preparar mediante cualquier procedimiento conocido, por ejemplo de la manera expuesta en la patente de Estados Unidos nº 5.466.823 de Talley y col. 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-5-[4-(metilsulfonil) fenil]-3-(2H)-piridazinona usado en las composiciones de la invención se puede preparar mediante cualquier procedimiento conocido, por ejemplo de la manera expuesta en la publicación de la patente internacional nº WO 00/24719. Otros fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido, incluyendo los procedimientos expuestos en las publicaciones de las patentes que describen dichos fármacos; por ejemplo en el caso de celecoxib en la patente de Estados Unidos citada anteriormente nº 5.466.823 o en la patente de estados Unidos nº 5.892.053 de Zhi y col. Todas las patentes y publicaciones citadas anteriormente se incorporan en esta memoria descriptiva como referencia.

Cuando el agente antiinflamatorio es un inhibidor selectivo de la COX-2 un intervalo de concentración preferido en una composición de la invención está entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1000 mg/ml, más preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 750 mg/ml, y todavía más preferiblemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 250 mg/ml. Para los segundos agentes distintos de un inhibidor selectivo de la

COX-2, los expertos en la técnica pueden determinar los intervalos de concentración adecuados basándose en los datos publicados.

Se debe entender que cualquier referencia en esta memoria descriptiva a un compuesto particular de fármacos incluye tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, sales, hidratos y profármacos de ese compuesto y no es específico de ninguna forma de estado sólido del fármaco salvo que el contexto así lo requiera.

En una realización el segundo agente administrado en una terapia de combinación con el inhibidor selectivo de la COX-2 es un agente antibacteriano. Los agentes antibacterianos aplicables para uso según la invención incluyen dichos agentes que son eficaces para tratamiento y/o prevención de trastornos mamarios y/o trastornos óticos y/o complicaciones asociados a ellos. Los agentes antibacterianos adecuados incluyen, pero no se limitan a, antibacterianos betalactámicos tales como agentes de tipo penicilina naturales y sintéticos que incluyen penampenicilinas (tales como bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, coxacilina, nafcilina, meticilina, oxacilina, amoxicilina, temocilina, ticarcilina y similares), penicilinas estables a penicilinasa, acilamino y carboxipenicilinas (tales como piperacilina, azlocilina, mezlocilina, carbenicilina, temocilina, ticarcilina y similares), y penicilinas de mayor espectro (tales como estreptomicina, neomicina, framicetina, gentamicina, apramicina, amicacina, espectinomicina, amoxicilina, ampicilina y similares), cefalosporinas, macrólidos (tales como tilosina, tilmicosina, aivlosina, eritromicina, azitromicina, espiramicina, josamicina, kitasamicina y similares), lincosamidas (tales como lincomicina, clindamicina, pirlimicina y similares), pleuromutilinas (tales como tiamulina, valnemulina y similares), polipéptidos, glicopéptidos (tales como vancomicina y similares), polimixinas (tales como polimixina B, polimixina E y similares), sulfonamidas (tales como sulfametazina, sulfadiazina, sulfadiazina de plata, sulfatroxazol, sulfametoxipiridazina, sulfanilamida, sulfametoxazol, sulfisoxazol, sulfametizol, mafenida y similares, solos o en combinación con trimetoprim), cloranfenicol, tianfenicol, florfenicol, agentes de tipo tetraciclina (tales como tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, domeclociclina, doxiciclina, minociclina y similares), quinolonas y fluoroquinolonas (tales como ciprofloxacina, enoxacina, grepafloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, norfloxacina, ofloxacina, esparfloxacina, trovafloxacina, cinocacina, ácido nalidíxico, y similares), tiamulina, colistina, meropenem, sulbactam, tazobactam, metaciclina, pirimetamina, sulfacetamida, oxazolidinonas, por ejemplo, eperezolid, linezolid, N-((5S)-3-(3-fluoro-4-(4-(2-fluoroetil)-3-oxi-1-piperazinil)fenil-2-oxi-5-oxazolidinil)metil)acetamida, (S)-N-((3-(5-(3-piridil)tiofen-2-il)-2-oxi-5-oxazolidinil)metil)acetamida, 2,2-difluoro-*N*-({(5*S*)-3-[3-fluoro-4-(4-glicoloilpiperazin-1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)etanotioamida, clohidrato de (S)-N-((3-(5-(4-piridil)pirid-2-il)-2-oxi-5-oxazolidinil)metil)acetamida y similares, aminoglicósidos (kanamicina, tobramicina, netilmicina y similares), aminociclitoles, anfenicol, ansamicina, carbafenem, cefamicina, rifampicina, monobactam, oxacefem, estreptograminas (tales como quinupristina, dalfopristina y similares), cicloserinas, mupirocina, hidroxamatos de urea, análogos del ácido fólico (tales como trimetoprim y similares), agentes antineoplásicos de tipo antibiótico (tales como aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, derivado de aeroplisinina, anisomicinas de Nippon Soda, antraciclina, azinomicina-A, busucaberina, sulfato de bleomicina, briostatina-1, caliquemicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorubicina, ditrisarubicina B, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicina-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicina-A1b, fostriecina, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, herbimicina, iradubicina, iludinas, kazusamicina, kesarirodinas, menogaril, mitomicina, mitoxantorona, mutamicina, micofenolatomofetil, neoenactina, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarubicina, porotramicina, pirindamicina A, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanomicina, siwenmicina, sorangicina-A, esparsomicina, esteffimicina B, talisomicina, terpentecina, trazina, tricrozarina A, zorubicina, antibacterianos sistémicos (tales como 2,4-diaminopirimidina), nitrofuransulfonas, marbofloxacina y similares, y las combinaciones de los mismos.

Los agentes antibacterianos preferidos son las cefalosporinas que incluyen, pero no se limitan a, clohidrato de ceftiofur, ceftiofur exento de ácido, ceftiofur cristalino exento de ácido, ceftiofur de sodio, otras sales de ceftiofur, cefalexina, cefradina, cefquinoma, cefracetrilo, cefalonio, cefuroxima, cefazidima, cefoperazona, cefemetcarboxilato de sodio, cefem heptahidrato, cefalosporina di- o tri-hidrato, cefadroxilo monohidrato, cefazolina de sodio monohidrato, cefiximina, ceftaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, o-formilcefamandol, sales de derivados del ácido 3-acetoximetil-7-(iminocetamido)-cefalosporánico, monohidrato del ácido 7-(D-alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamino)-3-metil-3-cefem-1-carboxílico, sal clorhidrato del ácido sin-7-((2-amino-1-tiazolil)(metoxiimino)acetil)amino)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, sales de adición de ácido cefem, 7-beta-(2-(2-amino-4-tiazolil)acetamido)-3-(((1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-tetraazol-5-il)tio)metil)-3-cefem-4-carboxilato de (pivaloiloxi)metilo, cefalexina, cefalexina monohidrato, ácido 7-(D-2-naftiglicilamino)-3-metil)-3-cefem-4-carboxílico tetrahidrato, y similares. Las cefalosporinas más preferidas para uso según la presente invención son ceftiofur y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Se prefieren especialmente ceftiofur exento de ácido, más especialmente en forma cristalina y clorhidrato de ceftiofur.

Cuando la sustancia antibacteriana es ceftiofur o una sal del mismo, un intervalo de concentración preferido en una composición de la invención está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1000 mg/ml, más preferiblemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 750 mg/ml, y todavía más preferiblemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100 mg/ml. Para las sustancias antibacterianas distintas de ceftiofur, los intervalos de concentración adecuados que son de manera antibacteriana equivalentes se pueden determinar por un experto en la técnica basándose en los datos publicados.

En otra realización el segundo agente es un agente antineoplásico. Los agentes antineoplásicos adecuado incluyen, pero no se limitan a, anastrozol, carbonato de calcio, capecitabina, carboplatina, cisplatina, docetaxel, eflornitina, etopósido, exemestano, fluoximestrina, gemcitabina, goserelina, irinotecan, cetoconazol, letrozol, leucovorina, levami-

sol, megsetrol, paclitaxel, raloxifeno, ácido retinoico, selenio (selenometionina), sulindacsulfona, tamoxifen, tiotepa, topotecan, toremifen, vinbastina, vincristina, vinorelbina y similares, y las combinaciones de los mismos.

Los aceites anfipáticos aplicables a la invención actual incluyen todos los aceites anfipáticos que son dispersables en agua e insolubles en etanol.

Dichos aceites anfipáticos preferidos son glicéridos poliglicolizados preparados mediante una reacción de alcohólisis de triglicéridos naturales con polietilenglicoles, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes aceites de Gattefossé o los aceites sustancialmente equivalentes de otro fabricante: Labrafil™ M-1944CS, Labrafil™ M-1966CS, Labrafil™ M-1969CS, Labrafil™ M-1980CS, Labrafil™ M-2125CS, Labrafil™ WL-2609BS, Labrafil™ ISO, y las combinaciones de los mismos.

Todavía aceites anfipáticos más preferidos son los glicéridos poliglicolizados preparados como se ha descrito anteriormente, que comprenden un componente principal de ácido graso de cualquier ácido oleico o ácido linoleico, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes aceites de Gattefossé o los aceites sustancialmente equivalentes de otro fabricante: Labrafil™ M-1944CS, Labrafil™ M-1966CS, Labrafil™ M-1969CS, Labrafil™ M-1980CS, Labrafil™ M-2125CS, Labrafil™ WL-2609BS, y las combinaciones de los mismos.

Todavía aceites anfipáticos más preferidos son los glicéridos poliglicolizados preparados como se ha descrito anteriormente, que comprenden un componente principal de ácido graso de ácido oleico, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes aceites de Gattefossé o los aceites sustancialmente equivalentes de otro fabricante: Labrafil™ M-1944CS, Labrafil™ M-1966CS, Labrafil™ M-1980CS, y las combinaciones de los mismos.

El aceite anfipático más preferido es 5-oleato de pegicol, por ejemplo Labrafil™ M-1944CS de Gattefossé Corporation.

Un intervalo de concentración preferido para el aceite anfipático en una composición de la invención está entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 99% peso/volumen, más preferiblemente entre aproximadamente 1% y aproximadamente 80% peso/volumen, y todavía más preferiblemente entre aproximadamente 3% y aproximadamente 25% peso/volumen.

La cera microcristalina es como se ha definido por ejemplo en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, tercera edición o en *National Formulary*, edición 19 (NF 19) y se puede obtener a partir de numerosos fabricantes incluyendo Witco Corporation.

Un intervalo de concentración preferido para la cera microcristalina en una composición de la invención está entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 50% peso/volumen, más preferiblemente entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 40% peso/volumen, y todavía más preferiblemente entre aproximadamente 1% y aproximadamente 15% peso/volumen.

Los vehículos no acuosos farmacéuticamente aceptables de la invención pueden ser totalmente saturados, o parcial o totalmente insaturados. Los ejemplos de los vehículos no acuosos incluyen, pero no se limitan a, aceites vegetales, aceites minerales, aceites sintéticos, y las combinaciones de los mismos. Los ejemplos de vehículos no acuosos totalmente saturados incluyen, pero no se limitan a, ésteres de ácidos grasos de cadena media a larga (tales como triglicéridos de ácidos grasos con una longitud de cadena entre aproximadamente C_6 y aproximadamente C_{24}). Las mezclas de ácidos grasos se escinden del aceite natural (por ejemplo, aceite de coco, aceite de almendra de palma, aceite de babasú, y similares) y se refinan. En algunas realizaciones, son útiles triglicéridos de ácidos grasos de cadena media (entre aproximadamente C_8 y aproximadamente C_{12}). Un vehículo no acuoso saturado ilustrativo comprende ácido cáprico (entre aproximadamente 20% y aproximadamente 45%) y ácido caprílico (entre aproximadamente 45% y aproximadamente 80%). Otros vehículos no acuosos totalmente saturados incluyen, pero no se limitan a, aceite de coco saturado (que típicamente incluye una mezcla de ácidos láurico, mirístico, palmítico, cáprico y caproico), incluyendo los que se venden bajo la marca comercial Miglyol™ de Huls y que tienen las designaciones comerciales 810, 812, 829 y 840). También hay que destacar los productos NeoBee™ vendidos por Drew Chemicals. El miristato de isopropilo es otro ejemplo de un vehículo no acuoso útil en composiciones de la invención. Los ejemplos de aceites sintéticos incluyen triglicéridos, y diésteres de propilenglicol de ácidos grasos saturados o insaturados que tienen entre 6 y 24 átomos de carbonos, tales como, por ejemplo, ácido hexanoico, ácidos octanoico (caprílico), nonanoico (pelargónico), decanoico (cáprico), undecanoico, láurico, tridecanoico, tetradecanoico (mirístico), pentadecanoico, hexadecanoico (palmítico), heptadecanoico, octadecanoico (esteárico), nonadecanoico, heptadecanoico, eicosanoico, heneicosanoico, docosanoico y lignocérico, y similares. Los ejemplos de ácidos carboxílicos insaturados incluyen ácidos oleico, linoleico, y linolénico, y similares. Se entiende que el vehículo no acuoso puede comprender los ésteres mono-, di- y tri-glicéridos de ácidos grasos o mezcla de glicéridos y/o diésteres de propilenglicol en los que al menos una molécula de glicerol se ha esterificado con ácidos grasos de longitud de átomos de carbono variable. Un ejemplo no limitante de un "no aceite" útil como un vehículo en composiciones de la presente invención es polietilenglicol.

Los vehículos no acuosos preferidos son aceites vegetales tales como aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de coco fraccionado, aceite de cacahuete, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de almendra, aceite de aguacate, aceite de palma, aceite de almendra de palma, aceite de babasú, aceite de semilla de haya, aceite de linaza, aceite de colza y similares. El vehículo no acuoso más preferido es

aceite de semilla de algodón. A modo de ejemplo el aceite de semilla de algodón está disponible en una preparación de 70% de ácidos grasos insaturados de Sigma Chemical Co.

Un intervalo de concentración preferido para el vehículo no acuoso en una composición de la invención está entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 99% peso/volumen, más preferiblemente entre aproximadamente 10% y aproximadamente 95% peso/volumen, y todavía más preferiblemente entre aproximadamente 40% y aproximadamente 90% peso/volumen.

Una composición de la invención puede además opcionalmente comprender cualquier vehículo farmacéutico convencional que no reaccione perjudicialmente con los ingredientes esenciales de la composición. Dichos excipientes incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, conservantes, agentes de suspensión, estabilizantes, agentes de solubilización, agentes humectantes, lubricantes, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, agentes colorantes, alcoholes, agentes isotónicos, agentes tamponadores y combinaciones de los mismos.

Una composición de la invención se puede administrar para el tratamiento de mastitis mediante la inserción de la boquilla de la cánula de una jeringa de mastitis en el interior del orificio externo del conducto del pezón de una ubre de un animal productor de leche e infundiendo la composición en la ubre.

Una composición de la invención se puede administrar para el tratamiento o prevención de un trastorno ótico mediante la inserción de la boquilla de una jeringa auricular, dispensador de gotas óticas, u otro dispositivo de administración ótica apropiado en el conducto auditivo externo del oído de un sujeto e infundiendo la composición en el interior del oído.

Se apreciará que las cantidades preferidas de las composiciones a administrar en un caso específico variará según la composición específica que se utiliza, el modo de aplicación, el particular sitio y organismo que se está tratando y otros factores. Las dosificaciones para un propósito dado se puede determinar usando consideraciones convencionales, por ejemplo mediante la comparación usual de las actividades diferenciales de las composiciones en cuestión y de un agente conocido, por ejemplo, mediante un protocolo farmacéutico convencional apropiado.

Aunque la presente invención se refiere principalmente a la administración local de un agente antiinflamatorio a un sitio de inflamación en el órgano al que se administra, se contempla que las composiciones de la invención también son útiles para administración sistémica del agente antiinflamatorio a un animal productor de leche mediante infusión intramamaria. Por ejemplo, a menudo es más eficaz y conveniente administrar un agente terapéutico a un animal productor de leche tal como una vaca mediante infusión intramamaria que mediante otras vías, tales como oralmente o parenteralmente. Así que en el tratamiento de afecciones inflamatorias distintas de la ubre, incluyendo por ejemplo las afecciones artríticas, una composición como la descrita en esta memoria descriptiva se puede administrar mediante infusión intramamaria.

Una suspensión ilustrativa de la invención que contiene un agente antiinflamatorio, por ejemplo, el inhibidor selectivo de la COX-2 deracoxib, tiene la siguiente composición:

inhibidor selectivo de la COX-2	1-350 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	1-75%
cera microcristalina	0,1-25%
aceite de semilla de algodón	c. s. hasta 100%

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran los aspectos de la presente invención pero no se deben considerar como limitaciones.

Ejemplo 1

Una suspensión a administrar mediante infusión intramamaria se prepara teniendo la siguiente composición:

parecoxib exento de ácido	100 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	50 mg/ml
cera microcristalina NF	70 mg/ml
aceite de semilla de algodón NF	c. s.

La cera microcristalina y aproximadamente 27% de la cantidad total del aceite de semilla de algodón se calientan hasta 85-98ºC mezclando en un recipiente. El resto del aceite de semilla de algodón se calienta hasta 85-98ºC mezclando en un tanque de fabricación. Después de que la cera microcristalina se funda completamente, la mezcla de cera microcristalina/aceite de semilla de algodón en el recipiente se transfiere al tanque de fabricación que contiene aceite de semilla de algodón y se mezcla completamente. La mezcla resultante se enfría hasta 38-45ºC y el Labrafil™

M-1944CS se añade al tanque de fabricación mezclando para formar un vehículo. Después se añade el parecoxib al vehículo y la composición resultante se mezcla para formar una suspensión uniforme. La suspensión se tamiza y se llena en jeringas para mastitis de polietileno de alta densidad de 12 ml. Finalmente el producto envasado se esteriliza mediante irradiación gamma a una dosis de 25-40 kGy.

La suspensión anterior se administra mediante infusión intramamaria a cada cuarto infectado de una ubre de una vaca lactante a una dosis de 1.200 mg de parecoxib/cuarto/día. La suspensión es eficaz en el tratamiento de mastitis de vacas lactantes.

Ejemplo 2

Una suspensión a administrar mediante infusión intramamaria se prepara teniendo la siguiente composición:

deracoxib	170 mg/ml
Labrafil™ M-1966CS	100 mg/ml
cera microcristalina NF	50 mg/ml
aceite de maíz NF	c. s.

La cera microcristalina y el aceite de maíz se calientan hasta 85-98ºC mezclando en un tanque de fabricación. Después de que la cera microcristalina se funda completamente, la mezcla se enfría hasta 30-45ºC y el Labrafil™ M-1966CS se añade al tanque de fabricación mezclando para formar el vehículo. Se añade el deracoxib al vehículo y se mezcla para formar una suspensión uniforme. La suspensión se tamiza y se llena en jeringas para mastitis de polietileno de alta densidad de 12 ml. Finalmente el producto envasado se esteriliza mediante irradiación gamma a una dosis de 25-40 kGy.

La suspensión anterior se administra a los cuatro cuartos de una vaca seca a una dosis de 3.400 mg de deracoxib/cuarto mediante infusión intramamaria. La suspensión es eficaz en el tratamiento de mastitis de vacas secas.

Ejemplo 3

Una suspensión a administrar mediante infusión ótica se prepara teniendo la siguiente composición:

rofecoxib	25 mg/ml
Labrafil™ M-1980CS	500 mg/ml
cera microcristalina NF	0,10 mg/ml
galato de propilo	1,0 mg/ml
aceite mineral	c. s.

La cera microcristalina y aproximadamente 27% de la cantidad total del aceite mineral se calientan hasta 85-98ºC mezclando en un recipiente. El resto del aceite mineral se calienta hasta 85-98ºC mezclando en un tanque de fabricación. Después de que la cera microcristalina se funda completamente, la mezcla de cera microcristalina/aceite mineral en el recipiente se transfiere al tanque de fabricación que contiene aceite mineral y se mezcla completamente. La mezcla resultante se enfría hasta 38-45ºC y se añade el Labrafil™ M-1980CS al tanque de fabricación mezclando. Se añade el galato de propilo al tanque de fabricación mezclando para formar el vehículo. Se añade el rofecoxib al vehículo resultante y se mezcla para formar una suspensión uniforme. La suspensión se tamiza y se llena en recipientes de polipropileno de 20 ml.

La suspensión anterior se administra a una dosis de 2,5 mg de rofecoxib/kg de peso corporal, mediante infusión al oído de un perro. La suspensión es eficaz en el tratamiento de otitis externa canina.

Ejemplo 4

Una suspensión a administrar mediante infusión intramamaria se prepara teniendo la siguiente composición:

deracoxib	300 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	50 mg/ml
cera microcristalina NF	70 mg/ml
aceite de semilla de algodón NF	c. s.

La cera microcristalina y aproximadamente 27% de la cantidad total del aceite de semilla de algodón se calientan hasta 85-98ºC mezclando en un recipiente. El resto del aceite de semilla de algodón se calienta hasta 85-98ºC mezclando en un tanque de fabricación. Después de que la cera microcristalina se funda completamente, la mezcla de cera microcristalina/aceite de semilla de algodón en el recipiente se transfiere al tanque de fabricación que contiene aceite de semilla de algodón y se mezcla completamente. La mezcla resultante se enfría hasta 38-45ºC y se añade el

Labrafil™ M-1944CS al tanque de fabricación mezclando para formar el vehículo. Se añade el deracoxib al vehículo resultante y se mezcla para formar una suspensión uniforme. La suspensión se tamiza y se llena en jeringas para mastitis de polietileno de alta densidad de 12 ml. Finalmente el producto envasado se esteriliza mediante irradiación gamma a una dosis de 25-40 kGy.

La suspensión anterior se administra a los cuatro cuartos de una vaca seca a una dosis de 12.000 mg de deracoxib/cuarto mediante infusión intramamaria. La suspensión es eficaz en el tratamiento de mastitis de vacas secas.

Ejemplo 5

Una suspensión a administrar mediante infusión intramamaria se prepara teniendo la siguiente composición:

valdecoxib	1,5 mg/ml
Labrafil™ WL-2609BS	75 mg/ml
cera microcristalina NF	100 mg/ml
Miglyol ™ 812	c. s.

La cera microcristalina y aproximadamente 30% de la cantidad total del Miglyol™ 812 se calientan hasta 85-98ºC mezclando en un recipiente. El resto del Miglyol™ 812 se calienta hasta 85-98ºC mezclando en un tanque de fabricación. Después de que la cera microcristalina se funda completamente la mezcla de cera microcristalina/Miglyol™ 812 en el recipiente se transfiere al tanque de fabricación que contiene el Miglyol™ 812 y se mezcla completamente. La mezcla resultante se enfría hasta 38-45ºC y el Labrafil™ M-2609BS se añade al tanque de fabricación mezclando para formar el vehículo. Se añade el valdecoxib al vehículo resultante y se mezcla para formar una suspensión uniforme. La suspensión se tamiza y se llena en jeringas para mastitis de polietileno de alta densidad de 12 ml. Finalmente el producto envasado se esteriliza mediante irradiación gamma a una dosis de 25-40 kGy.

La suspensión anterior se administra a los cuatro cuartos de una vaca seca a una dosis de 30 mg de valdecoxib/cuarto mediante infusión intramamaria. La suspensión es eficaz en el tratamiento de mastitis de vacas secas.

Ejemplo 6

Una suspensión a administrar mediante infusión ótica se prepara teniendo la siguiente composición:

clorhidrato de ceftiofur (micronizado)	100 mg/ml
deracoxib	100 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	700 mg/ml
cera microcristalina NF	0,05 mg/ml
aceite mineral	c. s.

La cera microcristalina y aproximadamente 27% de la cantidad total del aceite mineral se calientan hasta 85-98ºC mezclando en un recipiente. El resto del aceite mineral se calienta hasta 85-98ºC mezclando en un tanque de fabricación. Después de que la cera microcristalina se funda completamente la mezcla de cera microcristalina/aceite mineral en el recipiente se transfiere al tanque de fabricación que contiene el aceite mineral y se mezcla completamente. La mezcla resultante se enfría hasta 38-45ºC y el Labrafil™ M-1944CS se añade al tanque de fabricación mezclando para formar el vehículo. Después el clorhidrato de ceftiofur y el deracoxib se añaden al vehículo resultante y se mezclan para formar una suspensión uniforme. La suspensión se tamiza y se llena en recipientes de polipropileno de 50 ml.

La suspensión anterior se administra a una dosis de 4 mg de clorhidrato de ceftiofur /kg de peso corporal y 4 mg de deracoxib/kg de peso corporal mediante infusión al oído de un sujeto. La suspensión es eficaz en el tratamiento y/o prevención de otitis media.

Ejemplo 7

Una suspensión a administrar mediante infusión ótica se prepara teniendo la siguiente composición:

clorhidrato de ceftiofur (micronizado)	100 mg/ml
parecoxib exento de ácido	100 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	700 mg/ml
cera microcristalina NF	0,1 mg/ml
aceite de semilla de algodón NF	c. s.

La cera microcristalina y el aceite de semilla de algodón se calientan hasta 85-98ºC mezclando en un tanque de fabricación. Después de que la cera microcristalina se funda completamente, la mezcla se enfría hasta 38-45ºC y se

añade el Labrafil™ M-1944CS al tanque de fabricación mezclando para formar el vehículo. Se añaden el clorhidrato de ceftiofur y parecoxib al vehículo resultante y se mezclan para formar una suspensión uniforme. La suspensión se tamiza y se llena en recipientes de polipropileno de 60 ml.

La suspensión anterior se administra a una dosis de 4 mg de clorhidrato de ceftiofur/kg de peso corporal y 4 mg de parecoxib/kg de peso corporal mediante infusión al oído de un sujeto. La terapia de combinación es eficaz en el tratamiento y/o prevención de otitis externa.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición farmacéutica que comprende un agente anti-inflamatorio para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una afección inflamatoria en un órgano que contiene un fluido que tiene un orificio exterior natural administrando la composición al órgano a través del orificio exterior, dicha composición además comprende un vehículo que comprende (a) un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, (b) cera microcristalina, y (c) un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable.

2. El uso de la reivindicación 1, en el que el órgano que contiene fluido es una ubre de un animal productor de leche, y en el que la composición se administra mediante infusión intramamaria.

3. El uso de la reivindicación 2, en el que la afección inflamatoria se asocia a mastitis.

4. El uso de la reivindicación 1, en el que el órgano que contiene fluido es un oído de un sujeto, y en el que la composición se administra mediante infusión en el oído.

5. El uso de la reivindicación 4, en el que la afección inflamatoria se asocia a un trastorno ótico seleccionado entre el grupo constituido por otitis externa, otitis media, otorrea, mastoiditis aguda, infecciones relativas a procedimientos quirúrgicos óticos, otosclerosis, otalgia, dolor ótico, inflamación ótica, sangrado ótico, síndrome de Lermoyez, enfermedad de Meniere, neuronitis vestibular, vértigo posicional paroxismal benigno, herpes zoster ótico, síndrome de Ramsay Hunt, neuronitis viral, ganglionitis, herpes genicular, laberintitis, incluyendo laberintitis purulenta y laberintitis endolinfática viral, fístulas perilinfáticas, presbiacusis, ototoxicidad inducida por fármacos, neuromas acústicos, aerotitis media, miringitis infecciosa, miringitis bulosa, neoplasma ótico, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, otros cánceres óticos, afecciones óticas precancerosas, paragangliomas no cromafínicos, quemodectomas, tumores del glomus yugular, tumores del glomus timpánico, pericondritis, dermatitis eccematoide aural, otitis externa maligna, hematoma subpericondrial, ceruminomas, cerumen impactado, quistes sebáceos, osteomas, queloides, tinitus, vértigo, infección de la membrana timpánica, timpanitis, forúnculos óticos, petrositis, pérdida de audición conductiva y sensorineural, absceso epidural, trombosis del seno lateral, empiema subdural, hidrocefalia otítica, síndrome de Dandy, miringitis bulosa, otitis externa difusa, cuerpos extraños, queratosis obturans, otomicosis, trauma, barotitis aguda media, obstrucción aguda del tubo eustaquiano, otalgia posquirúrgica, y complicaciones asociadas a las mismas.

6. El uso de la reivindicación 4, en el que la afección inflamatoria se asocia a un trastorno ótico seleccionado entre el grupo constituido por otitis externa, otitis media, otorrea, e infecciones que tienen un componente inflamatorio que está relacionado con un procedimiento quirúrgico ótico.

7. El uso de la reivindicación 1, en el que el agente antiinflamatorio se selecciona entre el grupo constituido por aceclofenaco, acemetacina, ácido *e*-acetamidocaproico, acetaminofen, acetaminosalol, acetanilida, ácido acetilsalicílico, *S*-adenosilmetionina, alclofenaco, alclometasona, alfentanil, algestona, alilprodina, alminoprofen, aloxiprina, alfaprodina, bis(acetilsalicilato) de aluminio, amcinonida, anfenaco, aminoclortenoxazina, ácido 3-amino-4-hidroxibutírico, 2-amino-4-picolina, aminopropilón, aminopiridina, amixetrina, salicilato de amonio, ampiroxicam, amtolmetinguacilo, anileridina, antipirina, antrafenina, apazona, beclometasona, bendazac, benorilato, benoxaprofen, benzpiperilón, bencidamina, bencilmorfina, bermoprofen, betametasona, betametasona-17-valerato, becitramida, α-bisabolol, bromfenaco, *p*-bromoacetanilida, acetato de ácido 5-bromosalicílico, bromosaligenina, bucetina, ácido buclóxico, bucoloma, budesonida, bufexamac, bumadizón, buprenorfina, butacetina, butibufen, butorfanol, carbamazepina, carbifeno, carprofen, carsalam, clorobutanol, cloroprednisona, clortenoxazin, salicilato de colina, cincofen, cinmetacina, ciramadol, clidanac, clobetasol, clocortolona, clometacina, clonitazeno, clonixina, clopirac, cloprednol, clavo, codeína, metilbromuro de codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, cortisona, cortivazol, cropropamida, crotetamida, ciclazocina, deflazacort, deshidrotestosterona, desomorfina, desonida, desoximetasona, dexametasona, dexametasona-21-isonicotinato, dexoxadrol, dextromoramida, dextropropoxifeno, desoxicorticosterona, dezocina, diampromida, diamorfona, diclofenaco, difenamizol, difenpiramida, diflorasona, diflucortolona, diflunisal, difluprednato, dihidrocodeína, enolacetato de dihidrocodeinona, dihidromorfina, acetilsalicilato de dihidroxialuminio, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, diprocetilo, dipirona, ditazol, droxicam, emorfazona, ácido enfenámico, enoxolona, epirizol, eptazocina, étersalato, etenzamida, etoheptazina, etoxazeno, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etodolac, etofenamato, etonitazeno, eugenol, felbinac, fenbufen, ácido fenclózico, fendosal, fenoprofen, fentanil, fentiazac, fepradinol, feprazona, floctafenina, fluazacort, flucloronida, ácido flufenámico, flumetasona, flunisolida, flunixina, flunoxaprofen, acetonida de fluocinolona, fluocinonida, acetonida de fluocinolona, fluocortinbutilo, fluocortolona, fluoresona, fluorometolona, fluperolona, flupirtina, fluprednideno, fluprednisolona, fluprocuazona, flurandrenolida, flurbiprofen, fluticasona, formocortal, fosfosal, ácido gentísico, glafenina, glucametacina, salicilato de glicol, guayazuleno, halcinonida, halobetasol, halometasona, haloprednona, heroína, hidrocodona, hidrocortamato, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, succinato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona, 21-lisinato de hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenaco, ibuprofen, ibuproxam, salicilato de imidazol, indometacina, indoprofen, isofezolac, isoflupredona, acetato de isoflupredona, isoladol, isometadona, isonixin, isoxepac, isoxicam, cetobemidona, cetoprofen, cetorolac, *p*-lactofenetida, lefetamina, levalorfan, levorfanol, levofenacilmorfan, lofentanil, lonazolac, lornoxicam, loxoprofen, acetilsalicilato de lisina, mazipredona, ácido meclofenámico, medrisona, ácido mefenámico, meloxicam, meperidina, meprednisona, meptazinol, mesalamina, metazocina, metadona, metotrimeprazina, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de

metilprednisolona, suleptnato de metilprednisolona, ácido metiazínico, metofolina, metopón, mofebutazona, mofezolac, mometasona, morazona, morfina, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, salicilato de morfolina, mirofina, nabumetona, nalbufina, nalorfina, salicilato de 1-naftilo, naproxeno, narceína, nefopam, nicomorfina, nifenazona, ácido niflúmico, nimesulida, 5'-nitro-2'-propoxiacetanilida, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, olsalazina, opio, oxaceprol, oxametacina, oxaprozina, oxicodona, oximorfona, oxifenbutazona, papaveretum, parametasona, paranilina, parsalmida, pentazocina, perisoxal, fenacetina, fenadoxona, fenazocina, clorhidrato de fenazopiridina, fenocol, fenoperidina, fenopirazona, fenomorfan, acetilsalicilato de fenilo, fenilbutazona, salicilato de fenilo, feniramidol, picetoprofen, piminodina, pipebuzona, piperilona, piprofen, pirazolac, piritramida, piroxicam, pranoprofen, prednicarbato, prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, proglumetacina, proheptazina, promedol, propacetamol, properidina, propiram, propoxifeno, propifenazona, procuazona, ácido protizinico, proxazol, ramifenazona, remifentanil, metilsulfato de rimazolio, salacetamida, salicilina, salicilamida, salicilamida ácido *o*-acético, ácido salicílico, ácido salicilsulfúrico, salsalato, salverina, simetrida, sufentanil, sulfasalazina, sulindac, superóxidodismutasa, suprofen, suxibuzona, talniflumato, tenidap, tenoxicam, terofenamato, tetrandrina, tiazolinobutazona, ácido tiaprofénico, tiaramida, tilidina, tinoridina, tixocortol, ácido tolfenámico, tolmentina, tramadol, triamcinolona, acetonida de triamcinolona, tropesina, viminol, xenbucina, ximoprofen, zaltoprofen, y zomepirac.

8. El uso de la reivindicación 1, en el que el agente antiinflamarorio en un inhibidor selectivo de la COX-2.

9. El uso de la reivindicación 8, en el que el inhibidor selectivo de la COX-2 se selecciona entre el grupo constituido por deracoxib, parecoxib, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona, ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2H)-piridazinona, 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida, 4-[5-(fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida, sales y profármacos de los mismos.

10. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo que comprende (a) un aceite anfipático que es dispersable en agua e insoluble en etanol, (b) cera microcristalina, y (c) un vehículo no acuoso farmacéuticamente aceptable; teniendo dicho vehículo dispersado en él de forma estable un agente antiinflamatorio en una cantidad eficaz desde el punto de vista antiinflamatorio.

11. La composición de la reivindicación 10, en la que el agente antiinflamatorio se selecciona entre el grupo constituido por aceclofenaco, acemetacina, ácido *e*-acetamidocaproico, acetaminofen, acetaminosalol, acetanilida, ácido acetilsalicílico, *S*-adenosilmetionina, alclofenaco, alclometasona, alfentanil, algestona, alilprodina, alminoprofen, aloxiprina, alfaprodina, bis(acetilsalicilato) de aluminio, amcinonida, anfenaco, aminoclortenoxazina, ácido 3-amino-4-hidroxibutírico, 2-amino-4-picolina, aminopropilón, aminopirina, amixetrina, salicilato de amonio, ampiroxicam, amtolmetinguacilo, anileridina, antipirina, antrafenina, apazona, beclometasona, bendazac, benorilato, benoxaprofen, benzpiperilón, bencidamina, bencilmorfina, bermoprofen, betametasona, betametasona-17-valerato, becitramida, α-bisabolol, bromfenaco, *p*-bromoacetanilida, acetato de ácido 5-bromosalicílico, bromosaligenina, bucetina, ácido buclóxico, bucoloma, budesonida, bufexamac, bumadizón, buprenorfina, butacetina, butibufen, butorfanol, carbamazepina, carbifeno, carprofen, carsalam, clorobutanol, cloroprednisona, clortenoxazin, salicilato de colina, cincofen, cinmetacina, ciramadol, clidanac, clobetasol, clocortolona, clometacina, clonitazeno, clonixina, clopirac, cloprednol, clavo, codeína, metilbromuro de codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, cortisona, cortivazol, cropropamida, crotetamida, ciclazocina, deflazacort, deshidrotestosterona, desomorfina, desonida, desoximetasona, dexametasona, dexametasona-21-isonicotinato, dexoxadrol, dextromoramida, dextropropoxifeno, desoxicorticosterona, dezocina, diampromida, diamorfona, diclofenaco, difenamizol, difenpiramida, diflorasona, diflucortolona, diflunisal, difluprednato, dihidrocodeína, enolacetato de dihidrocodeinona, dihidromorfina, acetilsalicilato de dihidroxialuminio, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, diprocetilo, dipirona, ditazol, droxicam, emorfazona, ácido enfenámico, enoxolona, epirizol, eptazocina, étersalato, etenzamida, etoheptazina, etoxazeno, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etodolac, etofenamato, etonitazeno, eugenol, felbinac, fenbufen, ácido fenclózico, fendosal, fenoprofen, fentanil, fentiazac, fepradinol, feprazona, floctafenina, fluazacort, flucloronida, ácido flufenámico, flumetasona, flunisolida, flunixina, flunoxaprofen, acetonida de fluocinolona, fluocinonida, acetonida de fluocinolona, fluocortinbutilo, fluocortolona, fluoresona, fluorometolona, fluperolona, flupirtina, fluprednideno, fluprednisolona, fluprocuazona, flurandrenolida, flurbiprofen, fluticasona, formocortal, fosfosal, ácido gentísico, glafenina, glucametacina, salicilato de glicol, guayazuleno, halcinonida, halobetasol, halometasona, haloprednona, heroína, hidrocodona, hidrocortamato, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, succinato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona, 21-lisinato de hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenaco, ibuprofen, ibuproxam, salicilato de imidazol, indometacina, indoprofen, isofezolac, isoflupredona, acetato de isoflupredona, isoladol, isometadona, isonixin, isoxepac, isoxicam, cetobemidona, cetoprofen, cetorolac, *p*-lactofenetida, lefetamina, levalorfan, levorfanol, levofenacilmorfan, lofentanil, lonazolac, lornoxicam, loxoprofen, acetilsalicilato de lisina, mazipredona, ácido meclofenámico, medrisona, ácido mefenámico, meloxicam, meperidina, meprednisona, meptazinol, mesalamina, metazocina, metadona, metotrimeprazina, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, suleptnato de metilprednisolona, ácido metiazínico, metofolina, metopón, mofebutazona, mofezolac, mometasona, morazona, morfina, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, salicilato de morfolina, mirofina, nabumetona, nalbufina, nalorfina, salicilato de 1-naftilo, naproxeno, narceína, nefopam, nicomorfina, nifenazona, ácido niflúmico, nimesulida, 5'-nitro-2'-propoxiacetanilida, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, olsalazina, opio, oxaceprol, oxametacina, oxaprozina, oxicodona, oximorfona, oxifenbutazona, papaveretum, parametasona, paranilina, parsalmida, pentazocina, perisoxal, fenacetina, fenadoxona, fenazocina, clorhidrato de fenazopiridina, fenocol, fenoperidina, fenopirazona, fenomorfan, acetilsalicilato de fenilo, fenilbutazona, salicilato de fenilo,

feniramidol, picetoprofen, piminodina, pipebuzona, piperilona, pirazolac, piritramida, piroxicam, pirprofen, pranoprofen, prednicarbato, prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, proglumetacina, proheptazina, promedol, propacetamol, properidina, propiram, propoxifeno, propifenazona, procuazona, ácido protizínico, proxazol, ramifenazona, remifentanil, metilsulfato de rimazolio, salacetamida, salicilina, salicilamida, salicilamida ácido *o*-acético, ácido salicílico, ácido salicilsulfúrico, salsalato, salverina, simetrida, sufentanil, sulfasalazina, sulindac, superóxidodismutasa, suprofen, suxibuzona, talniflumato, tenidap, tenoxicam, terofenamato, tetrandrina, tiazolinobutazona, ácido tiaprofénico, tiaramida, tilidina, tinoridina, tixocortol, ácido tolfenámico, tolmentina, tramadol, triamcinolona, acetonida de triamcinolona, tropesina, viminol, xenbucina, ximoprofen, zaltoprofen y zomepirac.

12. La composición de la reivindicación 10, en la que el agente antiinflamatorio es un esteroide.

13. La composición de la reivindicación 10, en la que el agente antiinflamatorio es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

14. La composición de la reivindicación 10, en la que el agente antiinflamatorio es un inhibidor selectivo de la COX-2.

15. La composición de la reivindicación 14, en la que el inhibidor selectivo de la COX-2 se selecciona del grupo constituido por deracoxib, parecoxib, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona, ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2H)-piridazinona, 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida, 4-[5-(fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida, las sales de los mismos.