



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 291 641**

51 Int. Cl.:
A61K 31/196 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03731699 .9**
86 Fecha de presentación : **22.01.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1503746**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **09.02.2005**

54 Título: **Uso farmacéutico de inhibidores de COX-2 en trastornos oculares mediados por angiogénesis.**

30 Prioridad: **23.01.2002 GB 0201520**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

73 Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Brazzell, Romulus, Kimbro;**
Lambrou, George, N.;
Latour, Elisabeth;
Ottiecz, Anna y
Wood, Jeanette, Marjorie

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

ES 2 291 641 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso farmacéutico de inhibidores de COX -2 en trastornos oculares mediados por angiogénesis.

Esta invención se refiere a inhibidores de ciclooxigenasa-2 (inhibidores de COX-2) selectivos, en particular al uso de inhibidores de COX-2 en el tratamiento de enfermedades oculares relacionadas con la angiogénesis, en donde dicha enfermedad mediada por angiogénesis se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética y edema macular diabético.

Los inhibidores de COX-2 y su uso como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y dolor son bien conocidos en la técnica. Además, se ha propuesto (véase, por ejemplo, USP 6.025.353, Searle) usar inhibidores de COX-2 para tratar trastornos relacionados con la angiogénesis, incluyendo estados oftálmicos tales como rechazo de injertos corneales, neovascularización ocular, neovascularización retinal, incluyendo neovascularización después de lesión o infección, retinopatía diabética, fibroplasias retrolentales y glaucoma neovascular.

Se ha encontrado ahora que ciertos inhibidores de COX-2, en particular inhibidores de COX-2 derivados de ácido 2-amilaminofenilacético sustituido con alquilo en 5, tienen propiedades deseables para el uso en el tratamiento de una enfermedad neovascular ocular.

De acuerdo con esto, la invención proporciona un método para tratar un trastorno ocular mediado por angiogénesis en un sujeto que necesite tal tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un inhibidor de COX-2 de fórmula I



en la que

- R es metilo o etilo;
- R₁ es cloro o fluoro;
- R₂ es hidrógeno o fluoro;
- R₃ es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi o hidroxilo;
- R₄ es hidrógeno o fluoro; y
- R₅ es cloro, fluoro, difluorometilo o metilo;
- una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o
- uno de sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables.

Además, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I (o una de sus sales o uno de sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables), según se define anteriormente, para la preparación de un medicamento, para el uso en el tratamiento de un trastorno ocular mediado por angiogénesis, en donde dicha enfermedad mediada por angiogénesis se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética y edema macular diabético.

Trastornos oculares mediados por angiogénesis que pueden tratarse de acuerdo con la invención incluyen enfermedades y trastornos oculares que implican directamente o indirectamente angiogénesis o neovascularización, tales como degeneración macular relacionada con la edad y retinopatía diabética.

En la presente descripción, los términos “tratamiento” o “tratar” se refieren a tratamiento tanto profiláctico como preventivo así como tratamiento curativo o modificador de la enfermedad, incluyendo tratamiento de pacientes con riesgo de contraer la enfermedad o que se sospecha que han contraído la enfermedad así como pacientes que están enfermos o se ha diagnosticado que sufren una enfermedad o estado médico.

Compuestos particularmente preferidos de fórmula I son aquellos en los que R es metilo o etilo; R₁ es cloro o fluoro; R₂ es hidrógeno; R₃ es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo o hidroxilo; R₄ es hidrógeno y R₅ es cloro, fluoro o metilo; sus sales farmacéuticamente aceptables y sus ésteres farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad particularmente preferida se refiere a los compuestos de fórmula I en la que R es metilo o etilo; R₁ es fluoro; R₂ es hidrógeno; R₃ es hidrógeno, fluoro o hidroxilo; R₄ es hidrógeno y R₅ es cloro; sus sales farmacéuticamente aceptables y sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables.

Otra modalidad particularmente preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R es etilo o metilo; R₁ es fluoro; R₂ es hidrógeno o fluoro; R₃ es hidrógeno, fluoro, etoxi o hidroxilo; R₄ es hidrógeno o fluoro y R₅ es cloro, fluoro o metilo; sus sales farmacéuticamente aceptables y sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables.

Se mencionan además compuestos en los que R es metilo o etilo; R₁ es fluoro; R₂-R₄ son hidrógeno o fluoro y R₅ es cloro o fluoro; sus sales farmacéuticamente aceptables y sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I en la que R es metilo o etilo; R₁ es fluoro; R₂ es fluoro; R₃ es hidrógeno, etoxi o hidroxilo; R₄ es fluoro y R₅ es fluoro; sus sales farmacéuticamente aceptables y sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I en la que R es metilo, R₁ es fluoro; R₂ es hidrógeno; R₃ es hidrógeno o fluoro; R₄ es hidrógeno y R₅ es cloro; sus sales farmacéuticamente aceptables y sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables.

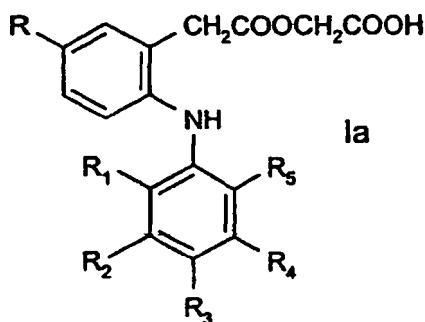
Modalidades particularmente preferidas de la invención se refieren a compuestos de fórmula I

- (a) en la que R es metilo; R₁ es fluoro; R₂ es hidrógeno; R₃ es hidrógeno; R₄ es hidrógeno y R₅ es cloro; sus sales farmacéuticamente aceptables y sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables;
- (b) en la que R es metilo; R₁ es fluoro; R₂ es hidrógeno; R₃ es fluoro; R₄ es hidrógeno y R₅ es cloro; sus sales farmacéuticamente aceptables y sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables;
- (c) en la que R es etilo; R₁ es fluoro; R₂ es fluoro; R₃ es hidrógeno; R₄ es fluoro y R₅ es fluoro; sus sales farmacéuticamente aceptables y sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables;
- (d) en la que R es etilo; R₁ es cloro; R₂ es hidrógeno; R₃ es cloro; R₄ es hidrógeno y R₅ es metilo; sus sales farmacéuticamente aceptables y sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables;

Lo más preferiblemente, se usa ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus profármacos farmacéuticamente aceptables como el inhibidor de COX-2 de la invención.

Sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula I son preferiblemente sales con bases, convenientemente sales metálicas derivadas de los grupos Ia, Ib, IIa y IIb de la Tabla Periódica de los Elementos, incluyendo sales de metales alcalinos, por ejemplo sales potásicas y especialmente sódicas, o sales de metales alcalinotérreos, preferiblemente sales cálcicas o magnésicas, y también sales amónicas con amoníaco o aminas orgánicas.

Ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I son derivados estéricos que se pueden convertir mediante solvolisis o bajo condiciones fisiológicas en los ácidos carboxílicos libres de fórmula I. Tales ésteres son, por ejemplo, ésteres alquílicos inferiores (tales como el éster metílico o etílico), ésteres carboxi-alquílicos(inferiores) tales como el éster carboximetílico, ésteres nitrooxi-alquílicos(inferiores) (tales como el éster 4-nitrooxibutílico) y similares. Profármacos preferidos son los compuestos de fórmula Ia



en la que R y R₁-R₅ tienen el significado que se define anteriormente aquí para compuestos de fórmula I; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

ES 2 291 641 T3

Los compuestos de fórmula I y Ia y su síntesis se describen en las solicitudes de patente internacional publicadas N° WO 99/11605 y WO 01/23346.

Los compuestos inhibidores de COX-2 de fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se usan preferiblemente en la forma de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de los mismos junto o mezclada con excipientes o portadores adecuados para aplicación bien enteral, bien parenteral o bien tópica. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las composiciones pueden prepararse de acuerdo con métodos de mezcladura, granulación o revestimiento convencionales, respectivamente, y contienen de aproximadamente 0,1 a 90%, preferiblemente de aproximadamente 1 a 60%, del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula I pueden ser, por ejemplo, composiciones para administración enteral, tal como oral, rectal, de inhalación de aerosol o nasal; composiciones para administración parenteral, tal como intravenosa o subcutánea, composiciones para administración transdérmica (por ejemplo, pasiva o iontoforética) o composiciones para administración tópica.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula I están adaptadas a la administración oral o tópica.

El modo particular de administración y la dosificación pueden ser seleccionados por el médico asistente teniendo en cuenta las particularidades del paciente, especialmente la edad, el peso, el estilo de vida, el nivel de actividad, etc.

Formas orales preferidas son tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con a) diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, su sal magnésica o cálcica y/o polietilenglicol; para tabletas también c) aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) desintegrantes, por ejemplo almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes. Las tabletas pueden estar bien revestidas con película o bien revestidas entéricamente de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Composiciones inyectables adecuadas son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones.

Formulaciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un portador. Portadores ventajosos incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del paciente. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para aportar el compuesto a la piel del paciente a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Formulaciones preferidas para aplicación tópica, por ejemplo a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, pomadas, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para el aporte mediante aerosol o similares. Tales formulaciones tópicas contienen típicamente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% en peso de compuesto inhibidor de COX-2.

La dosificación de inhibidor de COX-2 administrada depende del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado individual, y de la forma de administración. Una dosificación unitaria para la administración oral a un mamífero de aproximadamente 50 a 70 kg de peso puede contener entre aproximadamente 5 y 2000 mg, por ejemplo de 100-800 mg, preferiblemente 200-400 mg del ingrediente activo. Cuando el inhibidor de COX-2 es ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una dosis apropiada está en el intervalo de 100 a 1500 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético al día, por ejemplo 200-1000 mg/día, tal como 200, 400, 500, 600, 800, 900 ó 1000 mg/día, administrados en una o dos dosis al día.

Las formulaciones parenterales son especialmente fluidos inyectables que son eficaces de diversos modos, tales como intravenosamente, intramuscularmente, intraperitonealmente, intranasalmente, intradérmicamente o subcutáneamente.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula I para el uso de acuerdo con la invención se suministran convenientemente en la forma de un envase que comprende la composición, por ejemplo como una dosis simple o múltiples dosis de la misma o como un depósito de composición para aplicación repetida (por ejemplo, para aplicación tópica), junto con instrucciones escritas u otras indicaciones (por ejemplo, un prospecto) para el uso en el tratamiento de un trastorno ocular mediado por angiogénesis.

Los Compuestos de fórmula I pueden usarse con otros agentes antiangiogénicos, incluyendo bisfosfonatos, por ejemplo ibandronato, alendronato o zoledronato y sus sales y ésteres, antagonistas de EGFR.

Modalidades preferidas de la presente invención incluyen usos, según se describen anteriormente, en los que el compuesto de fórmula (I), en particular ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables, está en la forma de una composición oral y el trastorno ocular mediado por angiogénesis se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética y edema macular diabético, más preferiblemente de degeneración macular relacionada con la edad y retinopatía diabética.

Las propiedades antiangiogénicas oculares de compuestos de fórmula I pueden demostrarse usando procedimientos y modelos animales adecuados; por ejemplo como los descritos posteriormente.

Tratamiento farmacológico de ratones con retinopatía isquémica

La retinopatía isquémica se produce en ratones C57/BL6J mediante el siguiente método: Ratones de siete días de edad y sus madres se ponen en una incubadora hermética al aire y se exponen a una atmósfera de $75 \pm 3\%$ de oxígeno durante 5 días. La temperatura de la incubadora se mantiene a $23 \pm 2^\circ\text{C}$ y el oxígeno se mide cada 8 horas con un analizador de oxígeno. Después de 5 días, los ratones se retiran de la incubadora, se ponen en aire ambiental y se comienza el tratamiento con fármaco inhibidor de COX-2. Los fármacos se diluyen en solución salina tamponada con fosfato (PBS) o dimetilsulfóxido al 1% dependiendo de sus características de solubilidad y a continuación se diluyen hasta su concentración final con PBS. Vehículo (control) o vehículo que contiene diversas concentraciones de fármaco (volumen = $50 \mu\text{l}$ en neonatos y $100 \mu\text{l}$ en ratones adultos) se ponen en el estómago mediante sonda. Después de 5 días de tratamiento a P 17, los ratones se sacrifican, los ojos se extirpan rápidamente y se congelan en compuesto de imbibición a temperatura de corte óptima (OCT; Miles Diagnostics, Elkhart, IN) o se fijan en formalina tamponada con fosfato al 10% y se embeben en parafina. Los ratones C57BL6J adultos también se tratan mediante sonda con fármaco o vehículo y, después de 5 días, se sacrifican y sus ojos se procesan para secciones congeladas o parafínicas.

Cuantificación de la neovascularización retinal

Secciones congeladas ($10 \mu\text{m}$) de ojos procedentes de ratones tratados con fármacos de control se tiñen histoquímicamente con lectina B4 de griffonia simplicifolia biotinilada (Vector Laboratories, Burlingame, CA) que se une selectivamente a células endoteliales. Las rodajas se incuban en metanol/ H_2O_2 durante 30 minutos a 4°C , se lavan con TBS 0,05 M y se incuban durante 30 minutos en suero porcino normal al 10%. Las rodajas se enjuagan con solución salina tamponada con Tris 0,05 M, pH 7,6 (TBS), y se incuban 2 horas a temperatura ambiente con lectina biotinilada. Después de enjuagarse con TBS 0,05 M, las rodajas se incuban con avidina acoplada a peroxidasa (Vector Laboratories) durante 45 minutos a temperatura ambiente. Después de lavarse durante 10 minutos con TBS 0,05 M, las rodajas se incuban con diaminobenzidina para dar un producto de reacción pardo. Algunas rodajas se contratiñen con hematoxilina y todas se montan con Cytoseal.

Para realizar determinaciones cuantitativas, secciones en serie de $10 \mu\text{m}$ se cortan a lo largo de toda la extensión de cada ojo. Todo el ojo se muestrea tiñendo secciones separadas aproximadamente $50\text{--}60 \mu\text{m}$, lo que proporciona 13 secciones por ojo para el análisis. Las secciones teñidas con lectina se examinan con un microscopio Axioskop (Zeiss, Thornwood, NY) y las imágenes se digitalizan usando una videocámara a color 3 CCD (IK-TU40A, Toshiba, Tokio, Japón) y una placa caturadora de video. Se usa software Image-Pro Plus (Media Cybernetics, Silver Spring, MD) para delinear células teñidas con lectina sobre la superficie de la retina y su área se mide. La media de las 13 medidas de cada ojo se usa como un solo valor experimental.

Tratamiento farmacológico de ratones durante el desarrollo vascular retinal

Camadas de ratones C57/BL6J recién nacidos se dividen en grupos de tratamiento y control que recibían diariamente inyecciones subcutáneas de 10 mg/kg de fármaco o vehículo, respectivamente. A P7 o P10, los ratones se anestesian con éter y se perfunden con 1 ml de solución salina tamponada con fosfato que contiene 50 mg/ml de dextrano marcado con fluoresceína (pm promedio 2×10^6 , Sigma, St. Louis, MO). Los ojos se extirpan y se fijan durante 1 hora en formalina tamponada con fosfato al 10%. La córnea y el cristalino se retiran y toda la retina se disecciona cuidadosamente del globo ocular, se corta radialmente del borde de la retina hasta el ecuador en los 4 cuadrantes y se monta en plano en Aquamount, con los fotorreceptores hacia arriba. Los montajes en plano se examinan mediante microscopía de fluorescencia y las imágenes se digitalizan usando una videocámara a color 3 CCD (IK-TU40A, Toshiba, Tokio, Japón) y una placa capturadora de video. Se usa software Image-Pro Plus (Media Cybernetics, Silver Spring, MD) para medir la distancia desde el centro del nervio óptico hasta el frente de avance de vasos retinales en desarrollo en cada cuadrante y la media se usa como un solo valor experimental.

Tratamiento farmacológico de ratones con neovascularización coroidal

La neovascularización coroidal se genera mediante modificación de una técnica descrita previamente. Brevemente, ratones C57BL/6J macho de 4 a 5 semanas de edad se anestesian con hidrocloreuro de ketamina (100 mg/kg de peso corporal) y las pupilas se dilatan con tropicamida al 1%. Se aportan tres quemaduras de fotocoagulación de láser de

kriptón (tamaño de la mancha 100 μm , 0,1 segundos de duración, 150 mW) a cada retina usando el sistema de aporte de lámpara de ranura de un Coherent Model 920 Photocoagulator y un cubreobjetos manual como lente de contacto. Las quemaduras se realizan en las posiciones de las 9, 12 y 3 en punto del polo posterior de la retina. La producción de una ampolla en el momento del láser, que indica ruptura de la membrana de Bruch, es un factor importante al obtener CNV, de modo que solo los ratones en los que se produce una ampolla para las tres quemaduras se incluyen en el estudio. Diez ratones se asignan aleatoriamente al tratamiento con vehículo solo y diez ratones recibían vehículo que contenía 120 $\mu\text{moles/kg/día}$ de uno de los fármacos de prueba administrado oralmente mediante sonda. Después de 14 días, los ratones se sacrifican con una sobredosis de pentobarbital sódico y sus ojos se extirpan rápidamente y se congelan en compuesto de imbibición de temperatura de corte óptima (OCT).

Cuantificación de la neovascularización coroidal

Secciones en serie congeladas (10 μm) se cortan a lo largo de toda la extensión de cada quemadura y se tiñen histoquímicamente con lectina B4 de griffonia simplicifolia biotinilada (Vector Laboratories, Burlingame, CA), que se une selectivamente a células endoteliales. Las rodajas se incuban en metanol/ H_2O_2 durante 30 minutos a 4°C, se lavan con TBS 0,05 M y se incuban durante 30 minutos en suero de cerdo normal al 10%. Las rodajas se enjuagan con solución de TBS 0,05 M y se incuban 2 horas a 37°C con lectina biotinilada. Después de enjuagarse con TBS 0,05 M, las rodajas se incuban con estreptavidina-fosfatasa (Kirkegaard and Perry Laboratories, Cabin John, MD) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de un lavado de 10 minutos en tampón de Tris 0,05 M, pH 7,6, las rodajas se revelan en Histomark Red (Kirkegaard y Perry) para dar un producto de reacción rojo y se montan con Cytoseal (Stephens Scientific, Riverdale, NJ). Algunas rodajas se tiñen por contraste con Contrast Blue (Kirkegaard y Perry).

Para realizar determinaciones cuantitativas, las secciones teñidas con lectina se examina con un microscopio Axioskop (Zeiss, Thornwood, NY) y las imágenes se digitalizan usando una videocámara a color 3 CCD (IK-TU40A, Toshiba, Tokio, Japón) y una placa capturadora de video. Se usa software Image-Pro Plus (Media Cybernetics, Silver Spring, MD) para delinear y medir el área de vasos sanguíneos teñidos con lectina en el espacio subretinal. Para cada lesión, se realizan medidas del área para todas las secciones sobre las que aparecía algo de la lesión y se sumaban entre sí para dar el área de medida integrada. Los valores se promedian para dar un valor experimental por ratón. Una prueba t de 2 muestras para varianzas desiguales se realiza para comparar el logaritmo del área integrada media entre ratones de tratamiento y control.

Los compuestos de fórmula I inhiben la angiogénesis ocular cuando se prueban en los modelos descritos anteriormente.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención.

Ejemplos

A. Ejemplos de Formulación

Ejemplo 1

TABLA 1

Ingrediente	Cantidad por partida de tabletas de 200 mg (kg)
Núcleo	
Granulación	
Substancia farmacológica de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético	50**
Celulosa microcristalina, NF (PH 101)	12,85

TABLA 1 (Continuación)

Ingrediente	Cantidad por partida de tabletas de 200 mg (kg)
Monohidrato de lactosa, NF	11,65
Croscarmelosa sódica, NF	1
Povidona, USP	4
Dióxido de titanio, USP	2
Agua, purificada***, USP	20,375
Fase Extragranular	
Celulosa microcristalina, NF (PH 102)	13
Croscarmelosa sódica, NF	3
Dióxido de titanio, USP	2
Estearato magnésico, NF	0,5
Revestimiento	
Opadry white	2,801****
Opadry yellow	2,0****
Opadry red	0,4****
Opadry black	0,0504****
Agua, purificada***, USP	29,758****
** El peso de sustancia farmacológica se toma con referencia a la sustancia seca (100 por cien) sobre la base del valor de ensayo (factorización). La diferencia en peso se ajusta mediante la cantidad de celulosa microcristalina usada.	
*** Retirada durante el procesamiento.	
**** Incluye un exceso de 50% para la pérdida durante el procedimiento de revestimiento.	

La Tabla 1, anteriormente, indica la fórmula para una partida de aproximadamente 250.000 tabletas revestidas con película de liberación inmediata de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético. Para elaborar las tabletas, se dispersa dióxido de titanio en agua, seguido por la adición de povidona y mezclado durante 20 minutos para elaborar una suspensión de povidona/dióxido de titanio. La sustancia farmacológica, lactosa, celulosa microcristalina y croscarmelosa se mezclan en un mezclador de alto cizallamiento (por ejemplo, un Collette Gral) durante 5 minutos para formar una mezcla farmacológica. La mezcla farmacológica se granula en el mezclador de alto cizallamiento con la suspensión de povidona/dióxido de titanio. La suspensión se bombea a una velocidad de 3 kg/min en la mezcla farmacológica. La mezcla resultante se mezcla 90 segundos adicionales después de que se añada toda la suspensión. La granulación en húmedo se seca en un secador de lecho fluido, usando una temperatura del aire de entrada de 50°C. El objetivo de agua residual es 3,5% (con un intervalo permisible de 2,5-4,5%). La granulación secada se hace pasar a través de un tamiz usando un molino (oscilador) y un tamiz de malla 30. Las etapas previas se repiten para elaborar una segunda granulación.

El dióxido de titanio de la fase extragranular se hace pasar a través de un tamiz manual de malla 60. Las granulaciones en seco se mezclan con la celulosa microcristalina, la croscarmelosa sódica y el dióxido de titanio de la fase extragranular en un mezclador de doble envuelta durante 300 revoluciones para formar una penúltima mezcla. Se

ES 2 291 641 T3

hace pasar estearato magnésico a través de un tamiz manual de malla 60 y se mezcla con la penúltima mezcla en un mezclador de doble envuelta durante 50 revoluciones para formar una mezcla de formación de tabletas. La mezcla de formación de tabletas se prensa en tabletas usando una prensa para tabletas y matrices ovaladas.

- 5 Los polvos de revestimiento (Opadry) se mezclan con agua purificada para elaborar una suspensión de revestimiento al 15% p/p. Las tabletas se revisten con película con la suspensión de revestimiento en un recipiente de revestimiento usando una temperatura del aire de entrada de 60°C a 75°C.

10 La Tabla 2 indica los contenidos de una tableta revestida con película de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético de 200 mg.

TABLA 2

	Ingrediente	Cantidad	Función
		teórica [mg]	
	Núcleo		
20	Substancia farmacológica de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético	200	Substancia activa
25	Celulosa microcristalina (PH 101)	51,4	Carga
	Lactosa	46,6	Carga
	Povidona	16	Aglutinante
30	Dióxido de titanio	8	Color
	Croscarmelosa sódica	4	Desintegrante
35	Agua, purificada*	Q.S.	Líquido de granulación
	Fase Extragranular		
40	Celulosa microcristalina (PH 102)	52	Carga
	Croscarmelosa sódica	12	Desintegrante
45	Dióxido de titanio	8	Color
	Estearato magnésico	2	Lubricante
	Peso del núcleo	400	
50	Revestimiento		
	Opadry white (00F18296)	7,4676	Color
	Opadry yellow (00F12951)	5,3312	Color
55	Opadry red (00F15613)	1,0668	Color
	Opadry black (00F17713)	0,1344	Color
60	Agua, purificada*	Q.S.	Disolvente de revestimiento
	Peso total	414	
65	* retirada durante el procesamiento		

ES 2 291 641 T3

Además, las formulaciones de tabletas pueden contener alcohol 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)benzílico y/o ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)benzoico en una cantidad entre aproximadamente 0,01 y 2% en peso, más específicamente entre aproximadamente 0,1 y 1.

5 Ejemplo 2

Una formulación alternativa es como la indicada en la Tabla 3, con información acerca del porcentaje p/p, mg/dosis y kg/partida de 50.000 tabletas.

TABLA 3

Composición de formulación alternativa

% p/p	Ingrediente	Mg/dosis	Kg/partida
Granulación			
65,04	Substancia farmacológica de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético	400,00	20,00
2,15	Croscarmelosa sódica, NF (Ac-Di-Sol)	13,22	0,661
6,60	Povidona K30, USP	40,59	2,029
18,12	Agua purificada, USP*	Qs	Qs
Combinación			
23,56	Celulosa microcristalina, NF (Avicel PH 102)	144,90	6,066
2,15	Croscarmelosa sódica, NF (Ac-Di-Sol)	13,22	0,553
0,50	Estearato magnésico, NF (fuente vegetal)	3,07	0,128
Revestimiento de Película			
84,46	Opadry, Global White 00F18296	15,2028	0,296637
14,03	Opadry, Global Red 00F15613	2,5254	0,049275
1,51	Opadry, Global Black 00F17713	0,2718	0,005303
	Agua purificada, USP*	Qs	1,990218
	Peso de la Tableta Revestida con Película	633,00	
* No aparece en el producto final. Porcentaje de agua añadida usada para la granulación basado en el peso seco de substancia farmacológica y croscarmelosa sódica.			

La partida se granula como se describe en el Ejemplo 1. La granulación se seca hasta humedad residual (% de LOD) de 1,79%. El procedimiento de formulación es el mismo que para las partidas de investigación que se describen anteriormente, excepto para la etapa adicional de revestir con Opadry en un recipiente de revestimiento. Los polvos de revestimiento (Opadry) se mezclan con agua purificada para elaborar una suspensión de revestimiento al 15% p/p. Las tabletas se revisten con película con la suspensión de revestimiento en un recipiente de revestimiento usando una temperatura de aire de entrada de 60°C a 75°C. Basándose en datos de friabilidad, se usa una fuerza buscada de 18 KN (intervalo 16-20 KN) para comprimir el resto de la partida, dando como resultado una friabilidad aceptable (menos de 0,5%) y los tiempos de desintegración de menos de 5 min. La fuerza de salida es aproximadamente 800 N a lo largo de la prueba de compresión. Esto demuestra que la combinación se lubrica adecuadamente. No se observa picado/pegado sobre la superficie de la matriz después de 225 minutos. Así, se alcanza una tableta de tamaño menor con alta carga de fármaco (65%) usando un procedimiento de granulación de alto cizallamiento, usando una herramienta ovoide de 17 x 6,7 mm para dar tabletas con características de dureza y friabilidad aceptables.

ES 2 291 641 T3

Además, las formulaciones para tabletas pueden contener alcohol 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)benzílico y/o ácido metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)benzoico en una cantidad entre aproximadamente 0,01 y 2% en peso, más específicamente entre aproximadamente 0,1 y 1%.

5 Ejemplo 3

Composición para tabletas granulada en húmedo

	Cantidad por tableta	Ingrediente
10	25 mg	Inhibidor de COX-2
	79,7 mg	Celulosa microcristalina
15	79,7 mg	Monohidrato de lactosa
	6 mg	Hidroxipropilcelulosa
20	8 mg	Croscarmelosa sódica
	0,6 mg	Óxido de hierro
25	1 mg	Estearato magnésico

Fuerzas de dosificación de tabletas de entre 5 y 125 mg pueden ajustarse variando el peso total y la relación de los tres primeros ingredientes. Generalmente, es preferible mantener una relación 1:1 para celulosa microcristalina:monohidrato de lactosa.

30 Ejemplo 4

Composición para tabletas directamente comprimida

	Cantidad por tableta	Ingrediente
35	25 mg	Inhibidor de COX-2
	106,9 mg	Celulosa microcristalina
40	106,9 mg	Anhidrato de lactosa
	7,5 mg	Croscarmelosa sódica
45	3,7 mg	Estearato magnésico

Fuerzas de dosificación de tabletas de entre 5 y 125 mg pueden ajustarse variando el peso total y la relación de los tres primeros ingredientes. Generalmente, es preferible mantener una relación 1:1 para celulosa microcristalina:monohidrato de lactosa.

50 Ejemplo 5

Composición para cápsulas de gelatina dura

	Cantidad por tableta	Ingrediente
55	25 mg	Inhibidor de COX-2
60	37 mg	Celulosa microcristalina
	37 mg	Anhidrato de lactosa
	1 mg	Estearato magnésico
65	1 cápsula	Cápsula de gelatina dura

ES 2 291 641 T3

Fuerzas de dosificación de cápsulas de entre 1 y 50 mg pueden ajustarse variando el peso total y la relación de los tres primeros ingredientes. Generalmente, es preferible mantener una relación 1:1 para celulosa microcristalina:monohidrato de lactosa.

5 Ejemplo 6

Solución oral

Cantidad por 5 ml	Ingrediente
50 mg	Inhibidor de COX-2
hasta 5 ml con óxido de polietileno 400	

15

Ejemplo 7

Suspensión oral

Cantidad por dosis de 5 ml	Ingrediente
101 mg	Inhibidor de COX-2
150 mg	Polivinilpirrolidona
2,5 mg	Monolaurato de polioxietilensorbitán
10 mg	Ácido benzoico
hasta 5 ml con solución de sorbitol (70%)	

35 Fuerzas de dosificación de suspensión de entre 1 y 50 mg/5 ml pueden ajustarse variando la relación de los dos primeros ingredientes.

Ejemplo 8

Infusión intravenosa

Cantidad por dosis de 5 ml	Ingrediente
1 mg	Inhibidor de COX-2
0,2 mg	Óxido de polietileno 400
1,8 mg	Cloruro sódico
hasta 200 ml	Agua purificada

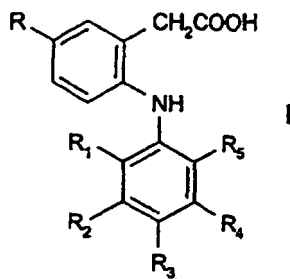
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula I



en la que

R es metilo o etilo;

R₁ es cloro o fluoro;

R₂ es hidrógeno o fluoro;

R₃ es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi o hidroxilo;

R₄ es hidrógeno o fluoro; y

R₅ es cloro, fluoro, difluorometilo o metilo;

o una de sus sales o uno de sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables,

en la preparación de un medicamento para el uso en el tratamiento de un trastorno ocular mediado por angiogénesis, en donde dicho trastorno ocular mediado por angiogénesis se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética y edema macular diabético.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I es ácido 5-metil-2-(2-cloro-6-fluoroanilino)fenilacético o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I está en la forma de una composición oral.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I está en la forma de una composición tópica.

5. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el trastorno ocular mediado por angiogénesis se selecciona de degeneración macular relacionada con la edad y retinopatía diabética.