

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISK

CARRERA 4 No. 7
BOGOTÁ 8, COLO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00093233 00000004

Fecha (RUB): 2001-07-16 17:47:39

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REQUERIDA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 129 17-3611

10-4995

WEB SITE: www.caveller-abogados.com

E-MAIL: caveller@caveller.com

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente No. 00.093.233

Solicitante : PHARMACIA CORPORATION.

Asunto : Solicitud de patente para:
"COMPOSICIONES INHIBIDORAS DE
CICLOOXIGENASA-2 QUE TIENE RAPIDO ACCESO DE
EFECTO TERAPEUTICO"

Fecha de la solicitud : 6 de diciembre de 2000

TRAMITE:02 - EVENTO:01 - ACTUACION:444

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número 0616, notificado por fijación en lista del 15 de marzo de 2001.

Para atender a la providencia anterior solicité un plazo por medio de mi memorial número 00093233 00000003 radicado el 15 de mayo de 2001.

2. Mediante el oficio número 0616 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1. En la descripción. De acuerdo a lo sugerido por el señor Examinador presento nuevo capítulo descriptivo en el cual se presenta la información faltante de las páginas 58 y 59 que por omisión no fue presentada.

2.2. Poder. Presento con este memorial poder conferido por la sociedad PHARMACIA CORPORATION, debidamente legalizado, junto con su traducción y que me faculta para actuar en esta solicitud de patente.

Ruego a Usted reconocerme personería como apoderado de la solicitante.

2.3. Documento de cesión del derecho a la patente. Presento junto con este escrito los documentos de cesión de los inventores Subhash DESAI y Tugrul T. KARARLI al solicitante, debidamente legalizados. Presento junto con este escrito copia de los documentos de cesión de los inventores Mark J. KONTNY, Michael J. HAGEMAN y Royal J. HASKEL III. Solicito un plazo prudencial para presentar los originales de dichos documentos.

2.4. Copia Certificada. Me permito informarle que la copia certificada de la solicitud de patente estadounidense No. 60/169.856 del 9 de diciembre de 1999, junto con la respectiva traducción de su carátula y capítulo reivindicatorio de la cual se reclama prioridad, fue presentada junto con el formulario único de correcciones y modificaciones radicado el día 26 de febrero de 2001 con el número 00093233 00000001.

2.5. Lugar de constitución. La sociedad solicitante, PHARMACIA CORPORATION, se encuentra constituida bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, tal como se indica en el formato de solicitud.

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

Bogotá, 16 JUL. 2001
Señora Jefe,


EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO 12482-801-002-3
JJC-ID-16

186182

**COMPOSICIONES INHIBIDORAS DE CICLOOXIGENASA-2
QUE TIENE RAPIDO ACCESO DE EFECTO TERAPEUTICO**

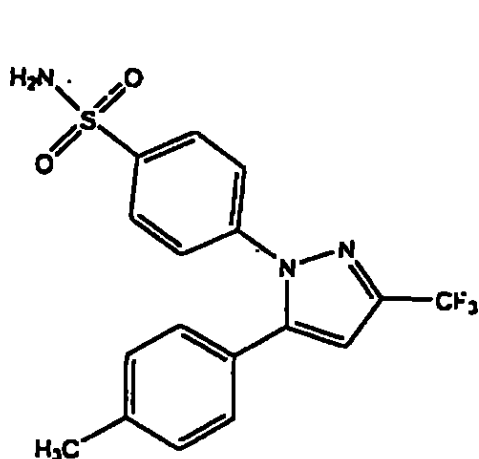
CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas oralmente suministrables que contienen una droga inhibidora selectiva de ciclooxigenasa-2 como ingrediente activo, a un proceso para preparar 3 composiciones, a métodos de tratamiento de desórdenes mediados por ciclooxigenasa-2 que comprenden la administración oral de las composiciones aun sujeto, y el uso de tales composiciones en la elaboración de medicamentos.

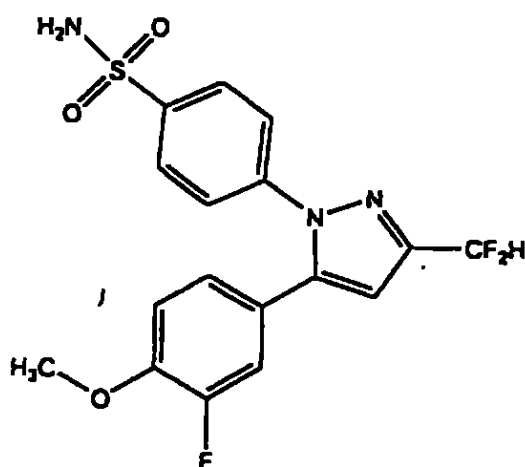
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Numerosos compuestos se han reportado por tener efecto inhibitorio selectivo útil terapéutica y/o profilácticamente sobre ciclooxigenasa-2 (COX-2), y se han descrito con utilidad en el tratamiento o prevención de desórdenes mediados por COX-2 específico o tales desórdenes en general. Entre tales compuestos se

encuentra un gran número de bencenosulfonamidas de pirazolilo sustituido como se reportó en la patente Estadounidense No 5,760,068 de Talley et al., que incluye por ejemplo el compuesto 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] bencenosulfonamida, también denominado aquí como celecoxib (I), y el compuesto 4-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-difluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida, también denominada aquí como deracoxib (II).



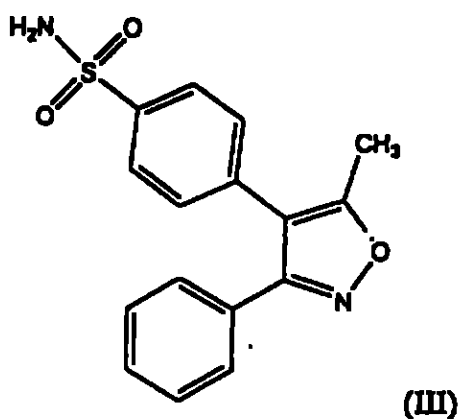
(I)



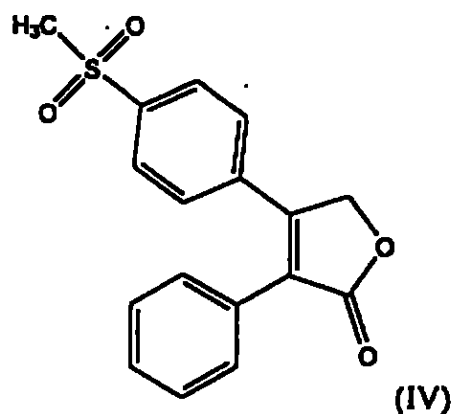
(II)

Otros compuestos reportados por tener efecto inhibitorio selectivo útil terapéutica y/o profilácticamente COX-2 son las bencenosulfonamidas isoxazolilo sustituida como se reporto en la Solicitud de

patente Estadounidense No. 5,633,272 de Talley et al., que incluye el compuesto 4-[5-metil-3-fenilisoxasol-4-il]bencenosulfonamida, también denominado como valdecoxib (III).

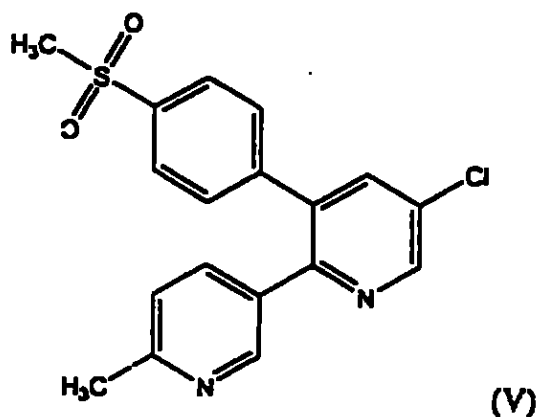


Aún otros compuestos reportados por tener efecto inhibitorio selectivo útil terapéutica y/o profilácticamente COX-2 son las (metilsulfonil)fenil furanonas sustituida como se reporto en la Solicitud de patente Estadounidense No. 5,474,995 de Ducharme et al., que incluye el compuesto 3-fenil-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-5Hfurano-2-ona, también denominado aquí como rofecoxib (IV).



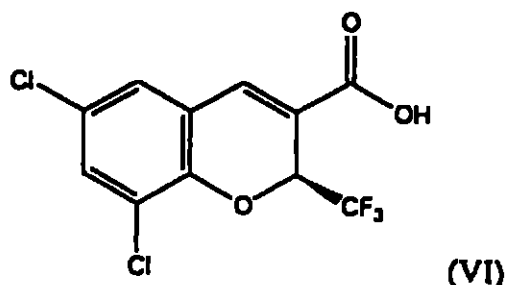
La Solicitud de patente Estadounidense No. 5,981,576 de Belley et al. describe una serie adicional de (metilsulfonil)fenil furanona que se dice son útiles como drogas inhibitorias selectivas de COX-2, que incluyen 3-(ciclopropilmetoxi)-5,5-dimeetil-4-[4-(metilsulfonil)fenil]5H-furano-2-ona y 3-(ciclopropiletoxi)-5,5-dimetil-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-5H-furano-2-ona.

La Solicitud de patente Estadounidense No. 5,861,419 de Dube et al. describe piridina sustituida que se dice son útiles como drogas inhibitorias selectivas de COX-2, que incluyen por ejemplo el compuesto 5-cloro-3-(4-metilsulfonil)fenil-2-(2-metil-5-piridinilo)piridina (V).



La solicitud de patente Europea No. 0 863 134 describe el compuesto 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopent-1-ona que se dice son útiles como drogas inhibitorias selectivas de COX-2.

La Solicitud de patente Estadounidense No. 6,034,256 describe una serie de benzopiranos que se dice son útiles como drogas inhibitorias selectivas de COX-2, que incluyen el compuesto ácido (S)-6,88-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopirano-3-carbolxílico (VI).



Muchas drogas inhibitorias selectivas de COX-2 que incluyen celecoxib, deracoxib, valdecoxib, y rofecoxib, son hidrófobas y tiene baja solubilidad en agua. Esto ha presentado dificultades prácticas en la formación de tales drogas para administración oral, particularmente cuando se desea o se requiere una envestida temprana de efecto terapéutico.

De manera ilustrativa, la formulación de celecoxib para una administración oral efectiva aun sujeto se ha completado aquí mediante propiedades físicas y químicas de celecoxib, particularmente su baja solubilidad y factores asociados con su estructura de cristal, que incluyen cohesividad, baja densidad de masa y baja compresibilidad. El celecoxib es inusualmente insoluble en medio acuoso. El celecoxib no formulado no es fácilmente disuelto y disperso para una absorción rápida en el tracto gastrointestinal cuando se administra

192 138

oralmente, por ejemplo en forma de cápsula. Además, el celecoxib ni formulado, que tiene una morfología de cristal que tiende a formar agujas cohesivas largas, típicamente se fusiona en una masa monolítica a compresión en una boquilla en forma de tabletas. Aún cuando se mezcla con otras sustancias, los cristales de celecoxib tienden a separarse de otras sustancias y aglomerados durante la mezcla de la composición que resulta en una composición mezclada ni uniforme que contiene agregados indeseablemente grandes de celecoxib. Por lo tanto, es difícil preparar una composición farmacéutica que contiene celecoxib que tenga una uniformidad de mezcla deseada. Además, los problemas de manejo que surgen por ejemplo de la baja densidad de masa de celecoxib se encuentran durante la preparación de las composiciones de celecoxib. De acuerdo con esto, existe la necesidad de soluciones para numerar sus problemas asociados con la preparación de composiciones y formas de dosis que comprenden celecoxib, particularmente dosis unitarias suministrables oralmente.

Además, existe especial necesidad de formulaciones suministrables oralmente de drogas inhibitorias selectivas de COX-2 de baja solubilidad en agua que

incluyen celecoxib, tales formulaciones proporcionan más rápida arremetida de efecto terapéutico que los drogas correspondientes no formuladas de formulaciones conocidas de estas drogas. En lo que se relaciona con la rápida arremetida de efecto terapéutico a los parámetros farmacocinéticos tales como concentración alta máxima de suero de sangre (C_{max}) y corto tiempo para administración oral para alcanzar tal concentración máxima de suero de sangre (T_{max}), existe necesidad especial de formulaciones oralmente suministrables de drogas inhibitorias selectivas de COX-2 de baja solubilidad al agua que incluyen celecoxib, tales formulaciones proporcionan un mayor C_{max} y/o un más temprano T_{max} de que las correspondientes drogas no formuladas o formulaciones conocidas de estas drogas.

Como se indicó anteriormente, el tratamiento con drogas inhibitorias selectivas de COX-2 que incluyen celecoxib indican o indican potencialmente un arreglo muy amplio de condiciones mediadas por COX-2 y desórdenes. Sería de beneficio proporcionar formulaciones que describan consistencia farmacocinética de rápida arremetida de efecto terapéutico especialmente para el

tratamiento de desórdenes agudos donde el rápido alivio del dolor u otros síntomas se desea o se requiere.

Tales formulaciones representarían un avance significativo para el tratamiento de condiciones y desórdenes mediados por COX-2.

Las drogas inhibitorias selectivas de COX-2 que incluyen celecoxib que son de baja solubilidad en agua son más convenientemente formuladas en forma de partículas sólidas. Las partículas individuales o primarias de la droga se pueden dispersar en un medio líquido, como en una formulación de suspensión, o se pueden agregar para formar partículas secundarias o gránulos que se pueden capturar para proporcionar una forma de dosis de cápsula, o se comprimen o moldean para proporcionare una forma de dosis de tableta.

Numerosos procesos son conocidos para la preparación de formulaciones de droga que tienen formas de partícula primaria en un rango deseado, o que tienen un tamaño de partícula medida deseada, o que tienen una distribución de tamaño de partícula caracterizado por un parámetro tal como D_{90} , que se define como una medida lineal del

195 191

diámetro que tiene un valor tal del 90% en peso de las partículas en la formulación, en la dimensión más larga de las partículas, es menor que aquel diámetro. Otros parámetros de tamaño de partícula utilizados aquí se definen de manera similar; por ejemplo los parámetros D_{10} , D_{25} y D_{50} se relacionan con medidas lineales del diámetro que tienen valores tales como 10%, 25% y 50% respectivamente en peso son más pequeñas que aquel diámetro.

Para consistencia con publicaciones anteriores, los términos "micropartícula" y "nanopartícula" se definen aquí en la Solicitud de patente Estadounidense No. 5,384,124 de Courteille et al., para referirse a partículas que tiene respectivamente un diámetro de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 2000 μm , y un diámetro de menos aproximadamente 1 μm (1000) nm. La preparación de micropartículas y nanopartículas de acuerdo con la Solicitud de patente Estadounidense No. 5,384,124, se utiliza principalmente para retardar la disolución de principios activos". Sin embargo, la Solicitud de patente Estadounidense No. 5,145,684 de Liversidge et al, describe composiciones de

196 192

nanopartículas que se dice proporcionan "biodisponibilidad inesperadamente alta" de drogas, particularmente drogas que tiene baja solubilidad en un medio líquido tal como agua. La publicación internacional No. WO 93/25190 proporciona datos farmacocinéticos de un estudio con ratas que indica un índice aparentemente mayor de absorción en la administración oral de nanopartícula (tamaño de partícula promedio 240-240 nm) que la administración oral de una micropartícula (rango de tamaño de partícula 20-30 μm) de dispersión de naproxeno.

Numerosos procesos para la preparación de composiciones de nanopartículas de agentes terapéuticos son conocidos. Típicamente estos procesos utilizan medios mecánicos, tales como molienda, para reducir el tamaño de la partícula al rango nano (menor de 1 μm), o precipitar partículas de tamaño nano de la solución.

RESUMEN DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención, una droga inhibitoria selectiva pobremente soluble en agua de COX-2

193
197

proporciona una arremetida más rápida de efecto terapéutico si, luego de la administración oral de una composición que comprende la droga, la droga exhibe propiedades farmacocinéticas que conducen a una mayor concentración máxima del suero sanguíneo (C_{max} y/o un tiempo más corto luego de la administración para alcanzar (T_{max}) máximo. Se observa que un C_{max} mayor y/o un T_{max} más corto que tienden a reducir el tamaño de las partículas sólidas que comprenden la droga de tal forma que una porción substancial del peso de las partículas sea más pequeño que aproximadamente $1\mu m$, en la dimensión más larga de las partículas. Sin que halla una unión con la teoría, se cree que el C_{max} mayor y/o T_{max} mas corto resulta de la disolución más rápida de la droga cuando el tamaño de partícula se reduce a menos de aproximadamente $1\mu m$.

De acuerdo con esto, se proporciona ahora una composición farmacéutica que comprende una o más unidades de dosis suministrables oralmente, que comprende una droga inhibitoria selectiva de COX-2 de baja solubilidad al agua en una cantidad terapéuticamente efectiva, en donde la droga esta presente en partículas sólidas que

198 194

tiene un tamaño de partículas D_{90} de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 200 μm , y una porción suficiente en peso de partículas que son más pequeñas de 1 μm para proporcionar un C_{max} substancialmente mayor y/o T_{max} mas corto mediante comparación con lo que sería de otra manera una composición similar en donde substancialmente todas las partículas son mayores de 1 μ .

Se proporciona una composición farmacéutica que comprende una o más unidades de dosis suministrados oralmente que comprenden cada una, una droga inhibitoria selectiva de COX-2 de baja de solubilidad en agua en una cantidad terapéuticamente efectiva, en donde la droga esta presente en partículas sólidas que tiene un tamaño de partícula D_{90} de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 200 μm , y en donde aproximadamente 25% a 100% en peso del tamaño de la partícula es más pequeña de un μm .

Las unidades de dosis que comprenden la composición pueden estar en la forma de artículos sólidos discretos tales como tabletas, píldoras, cápsulas duras usuales, pastillas, sacos de pastillas; alternativamente la composición se presenta en la forma de una masa fluible y

substancialmente homogénea tal como una suspensión líquida de un sólido granular o particulado, de las cuales las unidades de dosis simples son mensurablemente removibles

También se proporciona el método para tratar una condición médica o desordenes en un sujeto mediante tratamiento con un inhibidor COX-2, es indicado, que comprende la administración oral de una o más dosis unitarias de una composición de la invención 1 a aproximadamente 6 veces al día, preferiblemente, una vez i dos veces en el día. Tal método es particularmente útil donde la condición médico o desorden se acompaña por dolor agudo.

Otras características de esta invención serán evidentes en partes del punto adicional adelante.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 presenta un dato de tamaño de partícula para dispersiones de celecoxib D1-D4 preparadas como se describe en el ejemplo 1, medidas mediante difracción Fraunhofer.

200.196

La figura muestra micro fotografías ópticas de muestras tomadas de dispersiones D1-D4 bajo luz no polarizada (izquierda) y polarizada (derecha).

La figura 3 muestra tiempo-curso de disoluciones in vitro de dispersiones D1-D4.

La figura 4 es una representación esquemática de un aparato utilizado para desarrollar un ensayo de disolución in vitro del ejemplo 3.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las drogas inhibitorias selectivas de COX-2 para las cuales la presente invención es útil son drogas que inhiben el COX-2 a un grado terapéuticamente útil mientras que originan marcadamente menos inhibición de ciclooxigenasa-1 (COX-1) que las drogas anti inflamatorias no esteroides convencionales (NSAIDs).

La invención aplica particularmente a drogas inhibitorias selectivas COX-2 de baja solubilidad en agua, espacialmente aquellas que tienen solubilidad en

201/97

agua destilada a 25°C y menor a aproximadamente 10 g/l, preferiblemente menor de aproximadamente 1 g/l.

El término "administración oral" incluye aquí cualquier forma de suministro de un agente terapéutico a una composición de esta a un sujeto en donde el agente composición se ubica en la boca del sujeto, sea i no el agente o composición tragable. Así, "la administración oral" incluye administración bucal y sublingual así como también esofágica. La absorción del agente se puede presentar en cualquier parte de partes del tracto gastrointestinal que incluyen la boca, el esófago, estomago, duodeno, íleon y colón.

El término "suministrable oralmente" significa aquí la adecuada para administración oral.

El término "dosis unitaria" significa aquí una porción de una composición farmacéutica que contiene una cantidad de agente terapéutico, en el presente caso una droga inhibitoria de COX-2 selectiva, adecuada para administración oral simple para proporcionar un efecto terapéutico. Típicamente una unidad de dosis, o una pluralidad pequeña (aproximadamente 4) de dosis

202 198

unitarias, administradas en una simple administración oral, proporcionan una cantidad suficiente de agente que da como resultado el efecto deseado.

El término "presente en partículas sólidas" como se aplica a una droga inhibitoria selectiva COX-2 comprende composiciones en donde las partículas sólidas consisten de la droga de las composiciones en donde las partículas sólidas comprenden la droga una mezcla íntima con uno o más de otros ingredientes. Estos otros ingredientes pueden incluir uno o más agentes terapéuticos diferentes de droga inhibitoria selectiva COX-2 y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El término "excipiente" significa aquí cualquier sustancia, no un agente terapéutico en sí mismo, utilizado como portador o vehículo para suministrar un agente terapéutico a un sujeto o agregarse a una composición farmacéutica para mejorar su manejo, su almacenamiento, desintegración, dispersión, disolución, liberación, o propiedades organolépticas para permitir o facilitar la formación de una unidad de dosis de la composición en el artículo discreto tal como una cápsula o tableta adecuada para administración oral. Los

203

excipientes pueden incluir, por vía de ilustración y no hay limitación, diluyentes, desintegrantes, agentes ligantes, adhesivos, agentes humectantes, lubricantes, glidantes, sustancias agregadas para enmascarar o contrarrestar un sabor u olor desagradable, saborizantes, tintas, fragancias, y sustancias agregadas para mejorar la apariencia de la composición.

El término "substancialmente homogéneo" con referencia a la composición farmacéutica que comprende varios componentes significa que el componente esta suficientemente mezclado de tal forma que los componentes individuales ya estan presentes como capas discretas y no forman gradientes de concentración dentro de la composición.

Las composiciones de la invención comprenden una ó m{as dosis unitarias suministrables oralmente. Cada dosis unitaria comprende una droga inhibitoria selectiva COX-2, ilustrativamente celecoxib, en una cantidad terapéuticamente efectiva que es preferiblemente aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg.

Se entenderá que la cantidad terapéuticamente efectiva de una droga inhibitoria selectiva de COX-2 para un sujeto depende inter alia en peso del cuerpo del sujeto. Cuando la droga de celecoxib y el sujeto es un niño o un animal pequeño (por ejemplo un perro). Por ejemplo, una cantidad de celecoxib relativamente baja en el rango preferido de 10 mg a aproximadamente 1000 mg se para proporcionar concentraciones en el suero sanguíneo consiste con la efectividad terapéutica. Cuando el sujeto es un adulto humano o un animal grande (por ejemplo un caballo), y lograr tales concentraciones de celecoxib en el torrente sanguíneo probablemente requiere de unidades de dosis que contienen una cantidad relativamente mayor de celecoxib. Para un adulto humano una cantidad terapéuticamente efectiva de celecoxib por dosis unitarias en una composición de la presente invención es típicamente aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg. Cantidades especialmente preferidas de celecoxib por dosis unitarias son aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, por ejemplo aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg.

Para otras drogas inhibitorias selectivas de COX-2, una cantidad de droga por dosis unitaria puede estar en

24/5 201

el rango conocido por ser terapéuticamente efectivo par tales drogas. Preferiblemente, la cantidad por unidad dosis esta un rango que proporciona equivalencia terapéutica a celecoxib en rangos de dosis indicados anteriormente.

Las unidades de dosis de composiciones de celecoxib en la invención contienen aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg de celecoxib, por ejemplo, una dosis de celecoxib de, 10, 20, 37,5, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350 o 400 mg. Las unidades de dosis preferidas contienen aproximadamente 25 mg a aproximadamente 400 mg de celecoxib. Las unidades de dosis más preferidas contienen aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg de celecoxib. Una unidad particular se puede seleccionar para acomodar la frecuencia deseada de administración utilizada par a lograr una dosis diaria especificada. La cantidad de forma de dosis unitarias de la composición que se administra y el régimen de dosis para tratarla a condición de desorden dependerá de una variedad de factores que incluyen la edad el peso, el sexo y la condición médica del sujeto, la severidad de la condición de desorden, la ruta y frecuencia de administración, y la

206 202.

droga inhibitoria particular selectiva de COX-2 seleccionada, y así puede variar ampliamente. Una o más unidades de dosis se pueden administrar hasta aproximadamente 6 veces al día. Se espera, sin embargo, que para la mayoría de los propósitos regímenes de administración de una vez al día o dos veces al día proporcionen la eficacia terapéutica deseada.

Una composición de la invención contiene preferiblemente aproximadamente 1% a aproximadamente 95% preferiblemente aproximadamente 10% a aproximadamente 90%, más preferiblemente aproximadamente 25% a aproximadamente 85%, y aun más preferiblemente aproximadamente 30% a aproximadamente 80%, en peso de la droga inhibitoria selectiva de COX-2, sola o en mezcla íntima con uno o más excipientes. La droga es al menos parcialmente en forma de nanopartícula, es decir, en la forma de partícula sólidas de un diámetro menor de 1 μm en la dimensión más larga de las partículas.

Los efectos son las propiedades farmacocinéticas de la reducción del tamaño de partícula proveniente de un rango de micropartícula (mayor que 1 μm de diámetro) a

20A 23

rango de nanopartícula son generalmente impredecibles para cualquier droga o clase de drogas en particular. De acuerdo con la presente invención, para las drogas inhibitorias selectivas de COX-2 de baja solubilidad, las composiciones de nanopartículas exhiben composiciones de micropartículas con C_{max} mayor, y un T_{max} más corto. En una modalidad de la invención, por lo tanto, el porcentaje en peso de las partículas que son nanopartículas es suficiente para proporcionar un C_{max} suficientemente mayor y /o un T_{max} suficientemente más corto por comparación con una composición comparativa en donde substancialmente todas las partículas son mayores de 1 μm . Preferiblemente una composición de esta modalidades tiene un porcentaje suficiente en peso de nanopertículas para proporcionar un T_{max} substancialmente más corto y más preferiblemente un porcentaje suficiente en peso de nanopartículas para proporcionar tanto un C_{max} substancialmente más alto como un T_{max} que la composición comparativa.

Cuando se administra oralmente a un humano adulto en ayunas, una unidad de dosis de celecoxib 100 mg exhibe preferiblemente un T_{max} de menos de aproximadamente 90

208234

minutos, más preferiblemente menor de aproximadamente 60 minutos y más preferiblemente menor de aproximadamente 45 minutos y un C_{max} de al menos aproximadamente 100 ng/ml, más preferiblemente al menos aproximadamente 200 ng/ml. Típicamente una composición de celecoxib de la invención proporciona una concentración en el suero sanguíneo de celecoxib de al menos aproximadamente 50 gm/nl a los 30 minutos de la administración oral; las composiciones preferidas logran tal concentración tan rápido como en 15 minutos. El incremento temprano en la concentración en el suero sanguíneo se cree esta asociado con una rápida investida del efecto terapéutico logrado mediante la composición de la presente invención.

Para drogas inhibitorias selectivas de COX-2 diferentes de celecoxib, las composiciones preferidas proporcionan una concentración en el sueros sanguíneo mínima de la droga terapéuticamente equivalente a las concentraciones mínimas de celecoxib indicadas anteriormente.

En otra modalidad de la invención, la droga inhibitoria selectiva de COX-2 de manera ilustrativa celecoxib, está presente en partículas sólidas que tienen

2p9 205

un tamaño de partícula D_{90} de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 200 μm , en donde aproximadamente 25% a 100% en peso de las partículas son nanopartículas. Cuando en porcentaje en peso de las nanopartículas es relativamente más bajo, por ejemplo aproximadamente 25% a aproximadamente 50% preferiblemente el tamaño de partícula D_{90} de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 μm , más preferiblemente aproximadamente 0,01 a aproximadamente 75 μm , aun más preferiblemente a aproximadamente 0,001 a aproximadamente 40 μm , y aun más preferiblemente a aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 μm . El tamaño de partícula puede variar continuamente a través del rango de nanopartícula y micropartícula, o la composición puede tener una distribución de tamaño de partícula bimodal o multimodal,, con un conjunto de partículas que tienen un tamaño de partícula D_{90} menor de 1 μm y otro conjunto de partículas que tienen un tamaño de partícula D_{90} substancialmente mayor de 1 μm . Generalmente se prefiere que al menos aproximadamente 50% en peso y de manera especialmente que al menos aproximadamente el 75% en peso, de las partículas sean nanopartículas. En una modalidad substancialmente todas las partículas son más pequeñas de 1 μm , es decir, el

2/10/20

porcentaje en peso de nanopartículas es 100% o cercano al 100%.

Las partículas primarias, generadas por ejemplo mediante molienda o maceración, o mediante la precipitación de solución, pueden aglomerarse para formar partículas agregadas secundarias. El término "tamaño de partícula" como se utiliza aquí se refiere al tamaño, en dimensiones más largas, de las partículas primarias a menos que el contexto demande otra cosa.

En una modalidad preferida, una composición de la invención tiene un tamaño de partícula promedio en peso de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 100 nm, más preferiblemente aproximadamente 100 nm a aproximadamente 900 nm, por ejemplo aproximadamente 2000 nm a aproximadamente 400 nm, o aproximadamente 500 nm, a aproximadamente 900 nm. La droga puede estar en forma cristalina o amorfa en nanopartículas. Los procesos para la preparación de nanopartículas que involucran molienda o maceración típicamente proporcionan la droga en forma cristalina, mientras que los procesos que involucran precipitación en solución proporcionan típicamente la droga parcialmente o completamente en forma amorfa.

21/207

Las composiciones de la invención comprenden una droga inhibitoria selectiva de COX-2 de baja solubilidad en agua, Por ejemplo celecoxib, parcial o completamente en forma de nanopartículas como se describió anteriormente, opcionalmente junto con uno o más excipientes seleccionados de diluyentes, desintegrantes, agentes ligantes, agentes humectantes y lubricantes. En una modalidad, las nanopartículas que comprenden las drogas tienen un agente modificante de superficie absorbido sobre la superficie de esta. En otra modalidad, las nanopartículas de la droga estan contenidas en una matriz formada por un polímero. Preferiblemente al menos uno de los excipientes es diluyente soluble en agua o agente humectante. Tal diluyente soluble en agua o agente humectante ayudan a la dispersión y disolución de la droga cuando la composición de la invención es ingerida. Preferiblemente tanto el diluyente soluble en agua como el agente humectante están presentes.

Una composición de la invención puede ser una masa substancialmente fluible en forma homogénea como un sólido o un líquido en partícula o granular, o puede estar en la forma de artículos discretos tales como

2X2208

cápsulas o tabletas las cuales comprenden cada una una unidad de dosis simple.

En una composición que es una masa fluible substancialmente homogénea, las unidades de dosis simples son conmensurablemente removibles utilizando un dispositivo de reducción volumétrico adecuado tal como una cuchara de copa. Las masas adecuadas fluibles incluyen, pero no están limitadas, polvos y gránulos. Alternativamente, la mas fluible puede ser una suspensión que tiene la droga en una fase en forma de partículas sólida en una fase líquida, preferiblemente una fase acuosa. Al menos una porción de la fase de partículas es nanopartícula. Al preparar tal suspensión, el uso de un agente humectante tal como polisorbato 80 o similar sea probablemente benéfico. Se puede preparar una suspensión al dispersar una droga nanoparticulada o parcialmente nanoparticulada en la fase líquida; alternativamente la droga se puede precipitar de la solución en un solvente tal como alcohol, preferiblemente etanol. La fase acuosa preferiblemente comprende un vehículo apetitoso tal como azúcar, melaza o jugo de frutas, por ejemplo jugo de manzana.

21B 201

Una droga inhibitoria selectiva de COX-2 puede ser cualquier droga conocida en la técnica que incluye sin limitación compuestos descritos en las patentes y publicaciones listadas a continuación, cada una de las cuales se incorpora individualmente aquí como referencia.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,344,991 de Reitz & Li.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,380,738 de Norman et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,393,790 de Reitz et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,401,765 de Lee.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,418,254 de Huang & Reitz.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,420,343 de Koszyk & Weier.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,434,178 de Talley & Rogier.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,436,265 de Black et al.

Patente Estadounidense citada anteriormente No. 5,466,823.

214 210

Sollicitud de patente Estadounidense No. 5,474,995 de
Ducharme et al.

Sollicitud de patente Estadounidense No. 5,475,018 de Lee
& Bertenshaw

Sollicitud de patente Estadounidense No. 5,486,534 de Lee
et al.

Sollicitud de patente Estadounidense No. 5,510,368 de Lau
et al.

Sollicitud de patente Estadounidense No. 5,521,213 de
Prasit et al.

Sollicitud de patente Estadounidense No. 5,536,752 de
Ducharme et al.

Sollicitud de patente Estadounidense No. 5,543,297 de
Cromlish et al.

Sollicitud de patente Estadounidense No. 5,547,975 de
Talley et al.

Sollicitud de patente Estadounidense No. 5,550,142 de
Ducharme et al.

Sollicitud de patente Estadounidense No. 5,552,422 de
Gauthier et al.

Sollicitud de patente Estadounidense No. 5,585,504 de
Desmond et al.

Sollicitud de patente Estadounidense No. 5,593,992 de
Adams et al.

2/5211

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,596,008 de Lee.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,604,253 de Lau
et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,604,260 de Guay
& Li.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,516,458 de
Lipsky et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,616,601 de
Khanna et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,620,999 de
Weier et al.

Patente Estadounidense citada anteriormente No.
5,633,272.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,639,780 de Lau
et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,643,933 de
Talley et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,658,903 de
Adams et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,668,161 de
Talley et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,670,510 de
Huang & Reitz.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,677,318 de Lau.

216 212

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,681,842 de
Dellaria & Gane.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,686,460 de
Nicolai et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,686,470 de
Weier et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,696,143 de
Talley et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,710,140 de
Ducharme et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,716,955 de
Adams et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,723,485 de
Gungor & Teulon.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,739,166 de
Reitz et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,741,798 de
Lazer et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,756,499 de
Adams et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,756,529 de
Isakson & Talley.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,776,967 de
Kreft et al.

217 213

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,783,597 de
Beers & Wachter.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,789,413 de
Black et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,807,873 de
Nicolai & Teulon.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,817,700 de Dube
et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,830,911 de
Failli et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,849,943 de
Atkinson & Wang.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,859,036 de
Sartori et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,861,419 de Dube
et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,866,596 de
Sartori & Teulon.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,869,524 de
Failli.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,869,660 de
Adams et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,883,267 de
Rossen et al.

218²¹⁴

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,892,053 de Zhi et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,922,742 de Black et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,929,076 de Adams & Garigipati.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,932,598 de Talley et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,935,990 de Khanna et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,945,539 de Haruta et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,958,978 de Kamazaki et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,968,958 de Guay et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,972,950 de Nicolai & Teulon.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,973,191 de Marnett & Kalgutkar.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,981,576 de Belley et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 5,994,381 de Haruta et al.

219 215

Solicitud de patente Estadounidense No. 6,002,014 de
Haruta et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 6,004,960 de Li
et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 6,005,000 de
Hopper et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 6,020,343 de
Belley et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 6,020,347 de
DeLaszlo & Hagmann.

Solicitud de patente Estadounidense No. 6,034,256 de
Carter et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 6,040,319 de
Corley et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 6,040,450 de
Davies et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 6,046,208 de
Adams et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 6,046,217 de
Friesen et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 6,057,319 de
Black et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 6,063,804 de De
Nanteuil et al.

270 216

Solicitud de patente Estadounidense No. 6,063,807 de
Chabrier de Lassauniere & Broquet.

Solicitud de patente Estadounidense No. 6,071,954 de Le
Blanc et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 6,077,868 de Cook
et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 6,077,869 de Sui
& Wachter.

Solicitud de patente Estadounidense No. 6,083,969 de
Ferro et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 6,096,753 de
Spohr et al.

Solicitud de patente Estadounidense No. 6,133,292 de Wang
et al.

Publicación Patente Internacional No. WO 94/15932

Publicación Patente Internacional No. WO 96/19469

Publicación Patente Internacional No. WO 96/26921

Publicación Patente Internacional No. WO 96/31509

Publicación Patente Internacional No. WO 96/36623

Publicación Patente Internacional No. WO 96/38418

Publicación Patente Internacional No. WO 97/03953

Publicación Patente Internacional No. WO 97/10840

Publicación Patente Internacional No. WO 97/13755

217
291

Publicación Patente Internacional No. WO 97/13767
Publicación Patente Internacional No. WO 97/25048
Publicación Patente Internacional No. WO 97/30030
Publicación Patente Internacional No. WO 97/34882
Publicación Patente Internacional No. WO 97/46524
Publicación Patente Internacional No. WO 98/04527
Publicación Patente Internacional No. WO 98/06708
Publicación Patente Internacional No. WO 98/07425
Publicación Patente Internacional No. WO 98/17292
Publicación Patente Internacional No. WO 98/21195
Publicación Patente Internacional No. WO 98/22457
Publicación Patente Internacional No. WO 98/32732
Publicación Patente Internacional No. WO 98/41516
Publicación Patente Internacional No. WO 98/43966
Publicación Patente Internacional No. WO 98/45294
Publicación Patente Internacional No. WO 98/47871
Publicación Patente Internacional No. WO 99/01130
Publicación Patente Internacional No. WO 99/01131
Publicación Patente Internacional No. WO 99/01452
Publicación Patente Internacional No. WO 99/01455
Publicación Patente Internacional No. WO 99/10331
Publicación Patente Internacional No. WO 99/10332
Publicación Patente Internacional No. WO 99/11605
Publicación Patente Internacional No. WO 99/12930

272 218

Publicación Patente Internacional No. WO 99/14195
Publicación Patente Internacional No. WO 99/14205
Publicación Patente Internacional No. WO 99/15505
Publicación Patente Internacional No. WO 99/23087
Publicación Patente Internacional No. WO 99/24404
Publicación Patente Internacional No. WO 99/25695
Publicación Patente Internacional No. WO 99/35130
Publicación Patente Internacional No. WO 99/61016
Publicación Patente Internacional No. WO 99/61436
Publicación Patente Internacional No. WO 99/62884
Publicación Patente Internacional No. WO 99/64415
Publicación Patente Internacional No. WO 00/01380
Publicación Patente Internacional No. WO 00/08024
Publicación Patente Internacional No. WO 00/10993
Publicación Patente Internacional No. WO 00/13684
Publicación Patente Internacional No. WO 00/18741
Publicación Patente Internacional No. WO 00/18753
Publicación Patente Internacional No. WO 00/23426
Publicación Patente Internacional No. WO 00/24719
Publicación Patente Internacional No. WO 00/26216
Publicación Patente Internacional No. WO 00/31072
Publicación Patente Internacional No. WO 00/40087
Publicación Patente Internacional No. WO 00/56348
Solicitud Patente Europea No. 0 799 823.

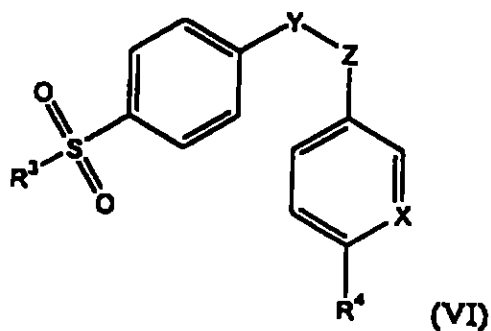
273219

Solicitud Patente Europea No. 0 846 689.

Solicitud Patente Europea No. 0 863 134.

Solicitud Patente Europea No. 0 985 666.

Las composiciones de la invención son especialmente útiles para compuestos que tiene la formula (VI):



Donde R^3 es un grupo metilo o amino, R^4 es hidrógeno o un grupo alquilo o alcoxi C_{1-4} , X es N o CR^5 donde R^5 es hidrógeno o halógeno, y Y y Z son independientemente átomos de carbono o nitrógeno que definen átomos adyacentes de un anillo de 5 a 6 miembros que está sustituido o no sustituido en una o más posiciones con grupos oxo, halo, metilo o halometilo. Los anillos de 5 o 6 miembros preferidos son ciclopentanona, furanona,

2/4 220

metilpirazol, isoxazol y anillos de piridina sustituidos en no más de una posición.

De manera ilustrativa, las composiciones de la invención son adecuadas para celecoxib, deracoxib, valdecoxib, refecoxib, 5-cloro-3-(4-metilsulfonil)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina, 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona y ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico, más particularmente celecoxib y valdecoxib y más particularmente celecoxib.

La invención se ilustra aquí con particular referencia a celecoxib, y se entenderá que cualquier otro compuesto inhibitorio selectivo de COX-2 de baja solubilidad en agua puede, si se desea, ser sustituido en todo o en parte por celecoxib en las composiciones aquí descritas.

Las composiciones de la invención son útiles para el tratamiento y prevención de un muy amplio rango de desórdenes mediados por COX-2, que incluyen pero no están restringidos a desórdenes caracterizados por inflamación, dolor y/o fiebre. Tales composiciones son especialmente

27/5 221

útiles como agentes antiinflamatorios, tales como en el tratamiento de artritis, con el beneficio adicional de tener significativamente menos efectos dañinos colaterales que las composiciones de drogas antiinflamatorias no esteroides convencionales, (NSAID) que les falta selectividad para COX-2 sobre COX-1. En particular, las composiciones de la invención tienen potencial reducido para toxicidad gastrointestinal e irritación gastrointestinal que incluyen ulceración gastrointestinal superior y sangrado, potencial reducido para efectos colaterales renales tales como reducción de la función renal que conduce a retención de fluidos y exacerbación de la hipertensión, efecto reducido sobre las veces de sangrado que incluyen la inhibición de la función de plaqueta, y posiblemente una capacidad disminuida para inducir ataques de asma en sujetos asmáticos sensibles a la aspirina, por comparación con las composiciones de NSAID convencionales. De esta manera las composiciones de la invención son particularmente útiles como una alternativa en los NSAID convencionales donde tales NSAID se contraindican, por ejemplo en pacientes con úlceras pépticas, gastritis,, enteritis regional, colitis ulcerativa, diverticulitis o con historia recurrente de lesiones gastrointestinales;

276²²²

sangrado gastrointestinal, desórdenes de coagulación que incluyen anemia, tales como hipoprotrombinemia, hemofilia y otros problemas de sangrado; enfermedad del riñón; o en pacientes antes de cirugía o pacientes que toman anticoagulantes.

Las composiciones contempladas son útiles para tratar una variedad de desórdenes artríticos, que incluyen pero no están limitados a artritis reumatoide, espondiloartopatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus sistémico eritematoso y artritis juvenil.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de asma, bronquitis, calambres menstruales, parto prematuro, tendinitis, bursitis, neuritis alérgica, infección con citomegalovirus, apoptósis que incluye apoptosis inducida por HIV, lumbago, enfermedades del hígado que incluyen hepatitis, condiciones relacionadas con la piel tales como psoriasis, eccema, acné, quemaduras, dermatitis y daño por radiación ultravioleta que incluye quemadura de sol, e inflamación post operativa que incluye las que siguen a cirugías oftálmicas tales como cirugía por catarata o cirugía refractiva.

223
227

Tales composiciones son útiles para tratar condiciones gastrointestinales tales como enfermedad inflamatoria de los intestinos, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome de los intestinos irritables y colitis ulcerativa.

Tales composiciones son útiles para el tratamiento de inflamación en tales enfermedades como dolores de cabeza, de migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplástica, enfermedad de Hodgkins, esclerodoma, fiebre reumática, diabetes tipo I, enfermedad de unión neuromuscular que incluyen miastemia gravis, enfermedad de materia blanca que incluye esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, nefritis, hipersensibilidad, hinchamiento que ocurre después de un accidente que incluye edema de cerebro, isquemia del miocardio, y similares.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de enfermedades oftálmicas, tales como retinitis, conjuntivitis, retinopatía, uveitis, fotofobia ocular, y accidente agudo del tejido ocular.

224
278

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de inflamación pulmonar, tales como aquella asociada con infecciones virales y fibrosis cística, y reabsorción del hueso tal como la asociada con osteoporosis.

Tales composiciones son útiles para el tratamiento de ciertos desórdenes del sistema nervioso central, tales como demencia cortical que incluye enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración, y daño del sistema nervioso central que resulta de ataque, isquemia y trauma. El término "tratamiento" en el presente contexto incluye inhibición parcial o total de demencias, que incluyen enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia multiinfarto, demencia presenil, demencia alcohólica y demencia senil.

/

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de rinitis alérgica, síndrome de olor respiratorio, síndrome post choque de endotoxina y enfermedad del hígado.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de dolor, las que incluyen pero no están limitadas a dolor post operativo, dolor dental, dolor muscular y dolor que resulta del cáncer. Por ejemplo, tales composiciones son

27A225

útiles para aliviar el dolor, fiebre e inflamación en una variedad de condiciones que incluyen fiebre reumática, influenza y otras infecciones virales que incluyen resfriado común dolor del cuello inferior y posterior, dismenorrea, dolor de cabeza, dolor de dientes, torceduras y tensiones, miocitis, neuralgia, sinobitis, artritis, que incluye artritis reumatoide, enfermedades degenerativas de las articulaciones, osteoartritis, gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras, y traumas que sigue a los procedimientos quirúrgicos y dentales.

Tales composiciones son útiles para el tratamiento y la producción de la inflamación relacionada con desórdenes cardiovasculares, que incluye enfermedades vasculares, o enfermedad de la arteria coronaria, aneurisma, rechazo vascular, arterioesclerosis, aterosclerosis que incluye aterosclerosis por trasplante cardíaco, infarto del miocardio, embolismo, síncope, trombosis que incluye trombosis venosa, angina que incluye angina inestable, inflamación de placa coronaria, inflamación inducida por bacterias que incluye inflamación inducida por Clamidia, inflamación inducida viral, e inflamación asociada con procesos quirúrgicos

226
230

tales como injerto vascular que incluye cirugía de "Bypass" de arteria coronaria procedimiento de revascularización que incluyen angioplastia, ubicación de stent, endarterectomía, u otros procedimientos invasivos que involucran arterias, venas y capilares.

Tales composiciones son útiles para el tratamiento de desórdenes relacionados con angiogénesis en un sujeto, por ejemplo para inhibir angiogénesis de tumor. Tales composiciones son útiles en el tratamiento de neoplasia, que incluyen metástasis; condiciones oftálmológicas tales como rechazo de injerto de cornea, neovascularización ocular, neovascularización de retina que incluyen la neovascularización que sigue a trauma o infección, retinopatía diabética, degeneración macular, fibroplasia retrolental o glaucoma neovascular, enfermedades ulcerativas tales como úlcera gástrica, patológica pero no maligna, condiciones tales como hemangioma, que incluyen hemangiomas infantiles, angiofibroma, nasofaríngeo y fibrosis avascular del hueso; y desórdenes del sistema reproductor femenino tales como endometriosis.

23/227

Tales composiciones son útiles en la prevención y tratamiento de tumores benignos y malignos y neoplasia que incluye cáncer, tales como cáncer colorectal, cáncer cerebral, cáncer del hueso, neoplasia derivada de célula hepitelial (carcinoma epitelial) tales como carcinoma de célula basal, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal tales como cáncer del labio cáncer de la boca, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer estomacal, cáncer del colon, cáncer del hígado, cáncer de la vejiga, cáncer del páncreas, cáncer del ovario, cáncer cervical, cáncer del pulmón, cáncer de las mamas, cáncer de la piel tales como de célula escamosa y cáncer de célula basal, cáncer de la próstata, carcinoma de célula renal, y otros cánceres conocidos que efectúan las células hepiteliales a través del cuerpo. Neoplasia para las cuales las composiciones de la invención se contemplan como particularmente útiles son el cáncer gastrointestinal, esófago de Barret, cáncer de hígado, cáncer de la vejiga, cáncer del páncreas, cáncer de ovario, cáncer de la próstata, cáncer cervical, cáncer del pulmón, cáncer de la mama y cáncer de la piel. Tales composiciones también pueden ser útiles para tratar fibrosis que ocurren con terapia de radiación. Tales composiciones se pueden utilizar para tratar sujetos que tienen pólipos

2/22/28

adenomatosos, que incluyen aquellos con poliposis adenomatosa familiar (FAP). Adicionalmente, tales composiciones se pueden utilizar para evitar que se formen pólipos en pacientes con riesgo de FAP.

Tales composiciones inhiben contracción del músculo suave inducida por prostanoide al inhibir la síntesis de prostanoïdes contráctiles y de esta forma se pueden usar en el tratamiento de dismenorrea, parto prematuro, asma y desórdenes relacionados con oecinófilo. Ellos también pueden ser útiles para disminuir la pérdida de hueso particularmente en mujeres post menopáusicas (es decir tratamiento de osteoporosis), y para tratamiento de glaucoma.

Se prefieren los usos de las composiciones de la invención que sean para el tratamiento de artritis reumatoide y osteoartritis para el manejo del dolor, (particularmente dolor de cirugía post oral, dolor de cirugía post general, dolor de cirugía post ortopédica, e inflamaciones agudas de osteoartritis), para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, y quimio prevención del cáncer de colon.

229
~~233~~

Para el tratamiento de la artritis reumatoidea o la osteoartritis, las composiciones de la invención se pueden utilizar para proporcionar una dosis diaria de celecoxib de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg, más preferiblemente aproximadamente 150 mg a aproximadamente 500 mg, aun más preferiblemente aproximadamente 175 mg a aproximadamente 400 mg, por ejemplo aproximadamente 200 mg. Una dosis diaria de celecoxib de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 13 mg/kg de peso del cuerpo, preferiblemente aproximadamente 1,3 a aproximadamente 8 mg/kg del peso de cuerpo, más preferiblemente aproximadamente 2 a aproximadamente 6,7 mg/kg de peso del cuerpo, aun más preferiblemente aproximadamente 2,3 a aproximadamente 5,3 mg/kg. de peso del cuerpo, por ejemplo aproximadamente 2,7 mg/kg. de peso del cuerpo, es generalmente apropiado cuando se administra en una composición de la invención. La dosis diaria se puede administrar en una a aproximadamente 4 dosis por día, preferiblemente una o dos dosis por día.

Para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o cáncer las composiciones de la invención se pueden

2/34-230

utiliza para proporcionar una dosis diaria de celecoxib de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, más preferiblemente aproximadamente 150 mg a aproximadamente 600 mg, y aun más preferiblemente aproximadamente 175 mg a aproximadamente 400 mg, por ejemplo aproximadamente 400 mg. Una dosis diaria de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 13 mg/kg de peso del cuerpo, preferiblemente aproximadamente 1,3 a aproximadamente 10,7 mg/kg del peso de cuerpo, más preferiblemente aproximadamente 2 a aproximadamente 8 mg/kg de peso del cuerpo, aun más preferiblemente aproximadamente 2,3 a aproximadamente 5,3 mg/kg. de peso del cuerpo, por ejemplo aproximadamente 5,3 mg/kg. de peso del cuerpo, es generalmente apropiado cuando se administra en una composición de la invención. La dosis diaria se puede administrar en una a aproximadamente 4 dosis por día, preferiblemente una o dos dosis por día.

Para el manejo del dolor, las composiciones de la invención se pueden utilizar para proporcionar una dosis diaria de celecoxib de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg, más preferiblemente

235231

aproximadamente 150 mg a aproximadamente 500 mg, y aun más preferiblemente aproximadamente 175 mg a aproximadamente 400 mg, por ejemplo aproximadamente 200 mg. Una dosis diaria de celecoxib de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 13 mg/kg de peso del cuerpo, preferiblemente aproximadamente 1,3 a aproximadamente 8 mg/kg del peso de cuerpo, más preferiblemente aproximadamente 2 a aproximadamente 6,7 mg/kg de peso del cuerpo, aun más preferiblemente aproximadamente 2,3 a aproximadamente 5,3 mg/kg. de peso del cuerpo, por ejemplo aproximadamente 2,7 mg/kg. de peso del cuerpo, es generalmente apropiado cuando se administra en una composición de la invención. La dosis diaria se puede administrar en una a aproximadamente 4 dosis por día. La administración a un índice de una dosis unitaria de 50 mg cuatro veces al día, una unidad de dosis de 100 mg o dos unidades de dosis de 50 mg dos veces al día o una unidad de dosis de 200 mg, dos unidades de dosis de 100 mg o cuatro unidades de dosis de 50 mg una vez al día se prefiere.

Para las drogas inhibitorias selectivas de COX-2, diferentes de celecoxib, las dosis apropiadas se pueden

236 232

seleccionar con referencia a la literatura de patentes citada anteriormente.

Además de ser útiles en el tratamiento de humanos, las composiciones de la invención son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos, animales de granja, y similares particularmente mamíferos. Más particularmente las composiciones de la invención son útiles para el tratamiento de desordenes mediados por COX-2 en caballos, perros y gatos.

La presente invención esta además dirigida a un método terapéutico para el tratamiento de una condición o desorden donde el tratamiento con una droga inhibitoria de COX-2 es el indicado, el método comprende la administración oral de una composición de la invención a un sujeto con necesidad de ella. El régimen de dosis para evitar, dar alivio de, o mejorar la condición o desorden corresponde preferiblemente a un tratamiento de una vez o dos veces al día, pero se puede modificar de cuerdo con una variedad de factores. Estos incluyen el tipo, la edad, peso, sexo, dieta y condición médica del sujeto y la naturaleza y severidad del desorden. De esta manera, el régimen de dosis actualmente empleado puede

233
237

variar ampliamente y puede por lo tanto desviarse de los regímenes de dosis preferidos establecidos anteriormente.

El tratamiento inicial puede comenzar con un régimen de dosis como se indicó anteriormente. El tratamiento se continua generalmente según sea necesario durante un periodo de varias semanas a varios meses o años hasta que la condición o desorden se halla controlado o eliminado. Los sujetos que están en tratamiento con una composición de la invención pueden ser rutinariamente monitoreados mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica para determinar la efectividad de la terapia. Los análisis continuos de los datos provenientes de cada monitoreo permiten la modificación del régimen de tratamiento durante la terapia de tal forma que la dosis efectiva óptima se administre en cualquier punto del tiempo y así la duración del tratamiento se puede determinar. De esta manera, el régimen de tratamiento y la programación de las dosis se puede modificar rotacionalmente durante el curso de la terapia de tal forma que la cantidad inferior de la composición exhiba efectividad satisfactoria, y de esta manera la administración se continúe solo hasta tanto sea necesario para el tratamiento exitoso de la condición o desorden.

234
238

Las presentes composiciones se pueden utilizar en combinación con terapias oploides y otros analgésicos que incluyen agentes analgésicos narcóticos, antagonistas de receptores Mu, antagonistas de receptores Kappa, analgésicos no narcóticos (es decir, no aditivos), inhibidores de toma de monoamina, agentes reguladores de adenosina, derivados de canabinoide, antagonistas de sustancia P, antagonistas receptores de neuroquinina-1 y bloqueadores de canal de sodio, entre otro. Las terapias de combinación preferidas comprenden el uso de una composición de la invención con uno o más compuestos seleccionados de aceclofenac, acemetacin, ácido e-acetamidocaproico, acetaminofen, acetaminosalol, acetanilida, ácido acetilsalicílico (aspirina), S-adenosilmetionina, alclofenac, alfentanil, aliiprodina, alminoprofen, aloxiprin, alfaprodina, bis(acetilsalicilato) de aluminio, amfenac, aminoclortenoxacina, ácido 3-amino-4-hidroxi-butirico, 2-amino-4-picolina, aminopropilon, aminopirina, aminxetrina, salicilato de amonio, ampiroxican, amtolmetin guacil, anileridina, antipirina, salicilato de antipirina, antrafenina, apazona, bendazac, benorilato, benoxaprofen, benzpiperilon, benzidamina, benzilmorfina,

23/9/23

bermoprofen, bezitramida, α -bisabolol, bromfenac, p-bromoacetanilida, acetato de ácido 5-brosalicílico, bromosaligenin, bucetin, ácido buclórico, bucoloma, bufexamac, bumadizon, buprenorfina, butacetin, butibufen, butofanol, acetilsalicilato de calcio, carbamazepina, carbifeno, carprofen, carsalam, clorobutanol, clordenoxazina, colina salicilato, cincofen, cinmatecina, ciramadol, clidanac, clometacin, clonitazeno, clonixin, clopirac, clove, codeína, metil bromuro de clodeína, fostato de codeína, sulfato de codeína, coprafamida, clocetamida, desomorfina, dxosadrol, dextromoramida, dezocina, diampromida, diclofenac de sodio, difenamizol, difenpiramida, diflunisal, dihidrocodeína, dihidrocodeína enol acetato, dihidromorfina, dihidroxialumnio acetilsalicilato, dimenoxadol, dimfectanol, dimetiltiambuteno, dioxafenil butirat, dipipanona, diprocetil, dipirona, ditazol, droxicam. Emorfazona, ácido enfeanmico, epirizol, eptazocina, etersalato, etenzamida, etohepzacina, etoxazona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etodolac, etofenamato, etonitazeno, eugenol, felbinac, fenbufen, ácido fenclórico, fendosal, fenopren, fentanil, fentiasac, fepradinol, feprazona, floctafenina, ácido flufenámico, flunoxaprofen, fluoresona,

24/0230

flupirtina, fluprocuazona, flubiprofen, fosfosal, ácido gentísico, glafenina, glucametacina, glicol salicilato, guaiazuleno, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenac, ibuprofen, ibuproxam, salicilato de imidazol, idometacina, idoprofen, isofezolac, isoladol, isometadona, isonixin, isoxepac, isoxicam, cetobemidona, cetoprofen, cetorolac, p-lactofenetide, lefetamina, levorfanol, lofentanil, lonazolac, lornoxicam, loxopropen, lisina acetilsalicilato, acetilsalicilato de magnesio, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meperidina, meptazinol, mesalamina, metazocina, hidrocioruro de metadona, metotrimoprazina, ácido metiazínico, metofolina, metopon, mofebutazona, mofesolac, morazona, morfina, clorohidrato de morfina, sulfato de morfina, salicilato de morfina, mirofina, nabumetona, nalbufina, 1-naftil salicilato, naproxeno, narceína, nefopam, nicomorfina, nifenazona, ácido niflúmico, nimesulfuro, 5'-nitro-2'propoxiacetaniluro, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, olsalazina, opio, oxaceprol, oxametacina, oxaprozina, oxícodona, oximorfona, oxifenbutazona, papaveretum, paranilina, parsalmida, pentazocina, perisoxal, fenacetin, fenadoxona, fenazocina, fenazopiridina clorohidrato, fenocol, fenoperidina, fenopirazona, fenil

2 Apr 37

acetilsalicilato, fenilbutazona, fenil salicilato, fenilramidol, picetofren, piminodina, pipebuzona, piperilona, piprofen, pirazolac, priritramida, piroxicam, pranoprofen, proglumetacin, proheptacina, promedol, propacetamol, propiram, propoxifeno, propifenazona, procuazona, ácido proticínico, ramifenazona, remifentanil, metilsulfato de rimazolio, salacetamida, salicilin, slicilamida, ácido salicilamido o-acético, ácido salicilsulfúrico, salsato, salverina, simetrida, salicilato de sodio, sulfentanil, sulfasalazina, silindac, dismutasa superóxido, suprofen, suxibuzona, talniflumato, tenidap, tenoxicam, terofenamato, tetrandrina, tiazolinobutazona, ácido tiaprofénico, tiaramida, tilidida, tinoridina, ácido tolfenámico, tolmetina, tramadol, trosepina, viminol, xenbuxina, ximoprofen, zaltoprofen y zomepirac (ver The merck iIndex, doceava edición Therapeutic Category and Biological Activity Index, de. S. Budavari (1996). Pp. Ther-2 a Ther-3 y Ther-12 (Analgesic (Dental), Analgesic (Narcotic), Analgesic (Non-Narcotic), Anti-inflammatory (Nonsteroidel))).

24230

Las terapias de combinaciones particularmente preferidas comprenden el uso de una composición de la invención con un compuesto oploide más particularmente cuando el compuesto oploide es codeína, meperidina, morfina o un derivado de estos.

Una composición de celecoxib de la invención también se puede administrar en combinación con una segunda droga inhibitoria selectiva de COX-2, por ejemplo valdecoxib, rofecoxib, etc.

El compuesto al ser administrado en combinación con celecoxib se puede formular separadamente de celecoxib o formulada con celecoxib en una composición de la invención. Cuando el celecoxib se coformula con una segunda droga, por ejemplo una droga oploide, la segunda droga se puede formular en forma de liberación inmediata, arremetida rápida, liberación sostenida o liberación doble.

Las nanopartículas que comprenden o consisten esencialmente de una droga inhibitoria selectiva de COX-2 de baja solubilidad al agua se pueden preparar de acuerdo con cualquier proceso previamente aplicado para la

24/3/39

preparación de otras drogas pobremente solubles en agua en forma de nanopartículas. Los procesos adecuados, sin restricción se describen ilustrativamente para tales otras drogas en las patentes y publicaciones enlistadas a continuación y que se incorporan aquí como referencia

Patente estadounidense No. 4,826,689 de Violanto & Fischer.

La patente americana citada anteriormente No. 5,145,684.

Patente estadounidense No. 5,298,262 de Na & Rajagopalan.

Patente estadounidense No. 5,302,401 de Liversidge et al.

Patente estadounidense No. 5,336,507 de Na & Rajagopalan.

Patente estadounidense No. 5,340,564 de Illig & Sarpotdar.

Patente estadounidense No. 5,346,702 de Na & Rajagopalan.

Patente estadounidense No. 5,352,459 de Hollister et al.

Patente estadounidense No. 5,354,560 de Lovrecich.

La patente americana citada anteriormente No. 5, 384,124.

Patente estadounidense No. 5,429,824 de June.

Patente estadounidense No. 5,503,723 de Ruddy et al.

Patente estadounidense No. 5,510,118 de Bosch et al.

Patente estadounidense No. 5,518,187 de Bruno et al.

Patente estadounidense No. 5,518,187 de Eickhoff et al.

Patente estadounidense No. 5,534,270 de De Castro.

24/4²⁴

Patente estadounidense No. 5,536,508 de Canal et al.

Patente estadounidense No. 5,560,931 de Liversidge et al.

Patente estadounidense No. 5,560,931 de Eickhoff et al.

Patente estadounidense No. 5,560, 932 de Bagchi et al.

Patente estadounidense No. 5,565,188 de Wong et al.

Patente estadounidense No. 5,569,448 de Wong et al.

Patente estadounidense No. 5,571,536 de Eickhoff et al.

Patente estadounidense No. 5,573,783 de Desieno & Stetsko

Patente estadounidense No. 5,580, 579 de Ruddy et al.

Patente estadounidense No. 5,585,108 de Ruddy et al.

Patente estadounidense No. 5,587, 143 de Wong.

Patente estadounidense No. 5,591, 456 de Franson et al.

Patente estadounidense No. 5,622,938 de Wong.

Patente estadounidense No. 5,662,883 de Bagchi et al.

Patente estadounidense No. 5,665,331 de Bagchi et al.

Patente estadounidense No. 5,718,919, de Ruddy et al.

Patente estadounidense No. 5,747,001 de Wiedmann et al.

La patente internacional citada anteriormente No. WO 93/25190.

La patente internacional No. WO 96/24336.

La patente internacional No. WO 98/35666.

2A5₂+1

Un experto en la técnica fácilmente podrá adaptar los procesos aquí descritos para prepara una droga inhibitoria de COX-2 selectiva pobremente soluble en agua en forma nanoparticulada.

Ejemplos ilustrativos de estos y otros procesos para preparar nanopartículas de una droga inhibitoria selectiva de COX-2 se presentan con mayor particularidad más abajo.

En una modalidad particular de la invención, las nanopartículas preparadas por un proceso que comprende las etapas de (a) dispersar una droga inhibitoria selectiva de COX-2 y un agente modificador de superficie en un medio de dispersión de líquido; y (b) moler en húmedo la dispersión de droga resultante en presencia de un medio de molienda para resultar en nanopartículas cristalinas de la droga que tiene el agente modificador de superficie adsorbido sobre la superficie de la misma en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partícula promedio en peso de menos cerca de 400 μm , substancialmente como se describió en la patente

246242

estadounidense anteriormente citada No. 5,145,684. El agente modificador de superficie inhibe la agregación de nanopartículas y que se requiere de varios polímeros de bajo peso molecular, productos naturales, tenso activos, etc. Las nanopartículas de esta y las modalidades relacionadas referidas aquí están compuestas de una droga nanocristalina/complejo modificador de superficie.

En una modalidad relacionada de la invención, un complejo de droga nanocristalina/modificador de superficie preparado según se describió anteriormente comprende un agente modificador de superficie purificado, por ejemplo, un tenso activo polimérico purificado, para impedir la agregación de partículas durante una etapa subsecuente de esterilización, substancialmente según se describió en la patente estadounidense anteriormente citada No. 5,352,459.

En otra modalidad relacionada de la invención, un complejo de droga nanocristalina/modificador de superficie preparado como se describió anteriormente comprende como agente modificador de superficie un tenso activo p-isononilfenoxipoli (glicidol), substancialmente

2A743

como se describió en la patente estadounidense anteriormente citada No. 5,340,564.

En otra modalidad relacionada de la invención, un complejo de droga nanocrystalina/ modificador de superficie preparado como se describió anteriormente es asociado con un modificador de punto de nube aniónico o catiónico para incrementar el punto de nube de el agente modificador de superficie, substancialmente como se describió en las patentes Estadounidenses anteriormente citadas No. 5,298,262 (tensoactivos aniónicos y catiónicos como modificadores de punto de nube), No. 5,336,507 (fosfolípido cargado como modificador de punto de nube), o No. 5,346,702 (modificador de punto de nube no iónico).

En otra modalidad relacionada de la invención, un complejo de droga nanocrystalina/ modificador de superficie preparado como se describió anteriormente comprende adicionalmente un crioprotector, por ejemplo un carbohidrato o un alcohol de azúcar, en una cantidad suficiente para permitir que las nanopartículas sean liofilización, substancialmente como se describió en la patente estadounidense anteriormente citada No.

2A8
244

5,302,401. Un crioprotector preferido de esta modalidad es la sucrosa. El método de hacer nanopartículas que tengan el modificador de superficie adsorvido sobre la superficie de la misma y un crioprotector asociado con ella comprende poner en contacto las nanopartículas con el crioprotector durante un tiempo bajo condiciones suficientes para permitir la liofilización de las nanopartículas.

En otra modalidad relacionada de la invención, las partículas de droga nanoparticuladas tienen un agente modificador de superficie adsorvido sobre la superficie de ellas en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partícula promedio en peso de menos de 400 nm son preparadas por un proceso que comprende las etapas de (a) dispersar la droga en un medio de dispersión líquido en donde la droga es insoluble; y (b) moler el medio (por ejemplo en un molino de dispersión) en la presencia de un medio de molienda rígido, en donde el pH del medio es mantenido dentro de un rango entre cerca de 2 a cerca de 6, substancialmente como se describió en la patente estadounidense anteriormente citada No. 5,552,160.

249
2x5

En otra modalidad relacionada de la invención, las nanopertículas son preparadas por un proceso que comprende las etapas de (a) suministrar una sustancia de droga inhibidora de COX-2 selectiva; (b) depirogenar el medio de molienda rígido, por ejemplo en un horno a alrededor de 200°C hasta 300° C durante 6 a 20 horas; mezclar la sustancia de droga y el medio de molienda juntos y autoclavar en alrededor de 100° C hasta 150° C durante 10 a 60 minutos; y (c) agregar una agente modificador de superficie (por ejemplo seleccionado a partir de polímeros, de oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensoactivos) a la sustancia de droga resultante autoclavada seguido de una molienda en húmedo para suministrar y mantener un tamaño de partícula promedio en peso de menos de cerca 400 nm, substancialmente según se describió en la patente estadounidense anteriormente citada No. 5,534,270.

En otra modalidad relacionada con la invención, las nanopartículas son preparadas por un proceso que comprende poner en contacto una droga inhibitoria del COX-2 selectiva con una gente modificador de superficie (por ejemplo agregando la droga a un medio líquido que

280x6

comprende el agente modificador de superficie y moler en húmedo en un molino de dispersión) durante un tiempo bajo condiciones suficientes para suministrar y mantener un tamaño de partícula promedio en peso de menos de cerca de 400 nm, substancialmente según se describió en la patente estadounidense anteriormente citada No. 5,429,824. En esta modalidad el agente modificador de superficie es un polímero líquido no iónico del tipo de alcohol de alquilaril poliéter, por ejemplo tiloxapol. Opcionalmente un agente de modificador de superficie adicional puede estar presente.

En otra modalidad relacionada de la invención, las nanopartículas son preparadas por un proceso que comprende las etapas de (a) formar una premezcla de una droga inhibidora de COX-2 selectiva y un modificador de superficie (seleccionados a partir de polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, tensoactivos, etc.) en un medio de dispersión líquido (por ejemplo agua, solución salina, etanol, etc.); (b) transferir la premezcla a un microfluidizador que tenga una cámara de interacción capaz de producir corte, impacto, cavitación y fuerzas de attrición; (c) someter la premezcla a estas

247281

fuerzas a una temperatura que no exceda alrededor de 40°C y una presión fluida de cerca 20000 a cerca de 200000 Kpa por medio de hacer pasar la premezcla a través de una cámara de interacción para reducir el tamaño de partícula de la droga y obtener una suspensión homogénea de la misma; (d) recolectar la suspensión de la cámara de interacción y colocarla en un tanque de recepción; (e) introducir la suspensión dentro de la cámara de interacción para reducir adicionalmente el tamaño de partícula; y (f) repetir las etapas de recolección y de introducción hasta que el tamaño de partícula promedie un peso de la droga sea menor a acerca de 400 nm, substancialmente como se describió en la patente estadounidense anteriormente citada No. 5,510,118.

En otra modalidad relacionada de la invención, las nanopartículas son preparadas por un proceso que comprende las etapas de (a) moler (por ejemplo en un molino de dispersión) opcionalmente en la presencia de un aceite, una droga inhibidora de COX-2 selectiva en la presencia de agentes modificadores de superficie (por ejemplo, gelatina, caseína, lecitina, polivinilpirrolidona, tiloxapol, poloxámeros, u otros

28/2
248

polímeros de bloque, etc.) substancialmente como se describió en la patente estadounidense anteriormente citada No. 5,560,931. En esta modalidad las partículas de droga tienen un modificador no recupulado adsorbido sobre la superficie de la misma, y están suspendidas en una fase acuosa que es emulsificada en una fase de aceite continuo. El tamaño de partículas promedio en peso es menor a acerca de 1000 nm. La fase de aceite puede ser ácido oleico, según se describió en la patente estadounidense citada anteriormente No. 5,571,536.

En otra modalidad relacionada de la invención, las nanopartículas son preparadas por un proceso que comprende las etapas de (a) introducir una droga inhibitoria del COX-2 selectiva, un medio líquido, un medio de molienda, con un agente modificador de superficie dentro de una vasiija de molienda; y (b) moler en húmedo para reducir el tamaño de partículas promedio en peso de la droga a menos de cerca de 1000 nm, substancialmente según se describió en las patentes estadounidense anteriormente citada No. 5,566,188 (con polímeros de bloque como agentes de modificador de superficie que contiene uno o más bloques de polioxietileno y uno o más bloques de polioxi(alquilen

249
283

mayor) en donde por lo menos alguno de los bloques están enlazados juntos por un grupo de enlace oximetileno) y No. 5,587,143 (copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de butileno como agentes modificadores de superficie.

En otra modalidad relacionada de la invención, una composición es suministrada la cual comprende nanopartículas de una droga inhibitoria del COX-2 selectiva que tiene un copolímero de bloque enlazado a por lo menos un grupo aniónico como agente modificador de superficie adsorbido sobre la superficie de la misma. La composición es preparada por un proceso que comprende las etapas de (a) preparar la droga en forma particulada, preferiblemente en un tamaño de partícula menor que 100µm; (b) agregar la droga a un medio líquido en el cual es esencialmente insoluble para formar una premezcla; y (c) someter la premezcla a medios mecánicos para reducir el tamaño de partícula promedio en la premezcla a menos de cerca de 1000 nm, substancialmente según se describió en la patente estadounidense anteriormente citada No. 5,569,448. Preferiblemente, el agente modificador de superficie está presente en la premezcla.

2845

En otra modalidad relacionada con la invención, las nanopartículas son preparadas por un proceso que comprende las etapas de (a) dispersar una droga inhibitoria del COX-2 selectiva, y un agente modificador de superficie (por ejemplo, poloxámeros que tiene un peso molecular de alrededor de 1000 a alrededor de 15000 daltons, alcohol de polivinilo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, y monoleato de polietilen sorbitan) en un medio líquido de dispersión en el cual la droga es pobremente soluble luego, aplicar medios mecánicos (por ejemplo, en un molino de dispersión) para reducir el tamaño de partícula de la droga amenos de cerca de 400 nm, substancialmente según se describió en la patente estadounidense anteriormente citada No. 5,575,108.

En otra modalidad relacionada con la invención, las nanopartículas son preparadas por un proceso que comprende las etapas de (a) agregar una droga inhibitoria del COX-2 selectiva, y hidroxipropilcelulosa como un agente modificador de superficie a un medio líquido en el cual la droga es esencialmente insoluble para formar una premezcla, y emplear medios mecánicos (por ejemplo, en

2/55

un molino de dispersión) para reducir el tamaño de partícula de la droga a menos de cerca de 1000 nm, preferiblemente menos de cerca de 400 nm, substancialmente como se describió en la patente estadounidense anteriormente citada No. 5,591,456.

En otra modalidad particular de la invención, las nanopartículas son preparadas por un proceso que comprende las etapas de (a) con un material de soporte, preferiblemente un polímero hinchable en agua reticulado: (b) moler la mezcla resultante en una cámara de molienda que esta saturada con un disolvente en vapor (por ejemplo, agua, etanol, isopropanol, cloroformo, metanol, etc.); (c) secar la mezcla molida bajo vacío; y (d) tamizar la mezcla molida secada para eliminar cualesquiera agregados formados, substancialmente como se describió en la patente Estadounidense anteriormente citada No. 5,374,560.

En otra modalidad particular de la invención, las nanopartículas son preparadas por un proceso que comprende las etapas de (a) formar una pasta que comprende (I) nanopartículas de una droga inhibitoria del COX-2 selectiva, (II) por lo menos un espesante o un

256252

agente aglomerante (por ejemplo, seleccionado a partir de polipéptidos, polímeros de alto peso molecular, coloides, etc.) y/o extendedores, (III) uno o más agentes estabilizadores para impedir el asentamiento y/o aglomeración en la superficie de las nanopartículas y (IV) y una cantidad de agua para ajustar la viscosidad; y (b) liofilizar la pasta, substancialmente como se describió en la patente estadounidense anteriormente citada No. 5,374,124.

En otra modalidad particular de la invención, las nanopartículas son preparadas por un proceso que comprende las etapas de (a) preparar una droga inhibitoria del COX-2 selectiva, en forma particulada, preferiblemente un tamaño de partícula más pequeño que alrededor de 100 μm ; (b) agregar la droga preparada a un medio líquido (preferiblemente que comprende un agente modificador de superficie tal como un azúcar higroscópico) en el cual la droga es esencialmente insoluble para formar una premezcla; y (c) someter la premezcla a medios mecánicos para reducir el tamaño de partícula promedio en la premezcla para menos de cerca de 1000 nm, substancialmente como se describió en la patente

257
253

Estadounidense anteriormente citada No. 5,518,738. Preferiblemente, polivinilpirrolidona y/o un agente humectante, por ejemplo, el sulfato de sodio laurilo, también están presentes en la premezcla. Las composiciones preparadas por este proceso preferiblemente tienen una película, adsorbida sobre la superficie de las nanopartículas que comprende una polivinilpirrolidona, un azúcar higroscópico y un sulfato de sodio laurilo.

En otra modalidad particular de la invención, las nanopartículas son preparadas por un proceso que comprende las etapas de (a) co-solubilizar uno o más constituyentes poliméricos que incluye, por ejemplo, un polímero biodegradable (por ejemplo ácido poliláctico, ácido poliglicólico o copolímeros de ellos, ácido polihidroxibutírico, policaprolactona, poliortoésteres etc.), un polisacarido sollicitador y/o un polímero bioadhesivo y/o un polímero anfifílico (por ejemplo polietilenglicol, polivinilpirrolidona o polivinil alcohol) junto con un agente modificador de propiedades de interfase para formar una mezcla de polímeros, opcionalmente en la presencia de uno o más disolvente; (b) disolver o suspender una droga inhibitoria de COX-2 selectiva en la mezcla de polímeros; y (c) formar

288254

partículas consistentes de los polímeros, el agente modificador de las propiedades de interfase y la droga por una técnica de emulsión, extrusión, secado por rociado o congelado por rociado, substancialmente como se describió en la patente estadounidense citada anteriormente No. 5,536,508. Las nanopartículas preparadas por este proceso preferiblemente tiene un tamaño de partícula promedio en peso de cerca de 0,1 μm hasta cerca de 150 μm .

En otra modalidad particular de la invención, las nanopartículas son preparadas por un proceso que comprende las etapas de (a) preparar una solución de una droga inhibitoria del COX-2 selectiva, en un disolvente orgánico miscible en agua; (b) infundir un líquido de precipitación acuosa (por ejemplo, agua, solución de sal mineral, o una solución de tensoactivo) en la solución para producir una suspensión de droga sólida precipitada amorfa en al forma de partículas no agregadas; y (c) separar las partículas del líquido precipitante y lavar en un líquido de lavado acuosa, substancialmente como se describió en la patente estadounidense anteriormente citada No. 4,826,689.

289255

En otra modalidad particular de la invención, las nanopartículas son preparadas por un proceso que comprende las etapas de (a) disolver una droga inhibitoria del COX-2 selectiva, en una base acuosa (por ejemplo, NaOH, KOH, CsOH, etc.) con agitación para formar una solución; (b) agregar o modificar la superficie (por ejemplo, varios polímeros tensoactivos, oligómeros de bajo peso molecular, etc.) para formar una solución clara; y (c) neutralizar la solución clara con agitación y con una solución ácida apropiada (por ejemplo, HCl, HNO₃, HClO₄, H₂SO₄, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido acético, ácido butírico, etc.) substancialmente como se describió en la patentes estadounidense anteriormente citadas No. 5,560,932 y No. 5,580,579.

En otra modalidad relacionada de la invención, las nanopartículas son preparadas por un proceso que comprende las etapas de (a) disolver una droga inhibitoria del COX-2 selectiva, en una base de medio líquida (por ejemplo, NaOH, KOH, CsOH, triálquilamina, piridina etc.) que comprende un disolvente no tóxico en el cual la droga es pobremente soluble para formar una solución; (b) agregar una solución acuosa de uno o más

260
250

agentes modificadores de superficie (por ejemplo, tensoactivos aniónicos o no aniónicos, sustancias poliméricas u oligoméricas); y (c) neutralizar la solución cristalina resultante con un ácido (por ejemplo, HCl, HNO₃, HClO₄, H₂SO₄, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido acético, ácido butírico, etc.), para formar una dispersión, preferiblemente que tenga un diámetro de partícula promedio $\pm$ de menos de cerca de 100 nm según se midió por espectroscopia de correlación de fotón, substancialmente como se describió en la patentes estadounidense anteriormente citadas No. 5,662,883.

En otra modalidad relacionada de la invención, las nanopartículas son preparadas por un proceso que comprende las etapas de (a) disolver una droga inhibitoria del COX-2 selectiva¹, y un modificador de crecimiento de cristal (por ejemplo, un compuesto que sea substancialmente isoestructuralmente a la droga) en una base acuosa (por ejemplo, NaOH, KOH, CsOH, triálquilamina, piridina etc.) para formar una solución; (b) agregar una solución acuosa de uno o más agentes modificadores de superficie (por ejemplo, una mezcla de tensoactivo iónico, tensoactivo no iónico, sustancia polimérica o sustancia oligomérica); y (c) neutralizar la

261 5x

solución alcalina resultante con un ácido (por ejemplo, HCl, HNO₃, HClO₄, H₂SO₄, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido acético, ácido butírico, etc.) para formar una dispersión, preferiblemente donde las partículas de droga tienen un diámetro de partícula Z promedio de 400 nm según se midió por espectroscopia de correlación de fotón, substancialmente como se describió en la patentes estadounidense anteriormente citadas No. 5,665,331.

En otra modalidad particular de la invención, las nanopartículas tiene un tamaño de partícula promedio en peso de menos de 400 nm son preparadas por una dispersión que comprende una primera distribución de partículas de una droga inhibitoria de COX-2 selectiva junto con un agente modificador de superficie, tal como el tiloxapol sultanado por un proceso que comprende las etapas de (a) colocar la dispersión entre un primer electrodo y un segundo electrodo; y (b) remover una porción de la dispersión en una posición entre el primer electrodo y el segundo electrodo, esta porción de la dispersión tiene segunda distribución de tamaño de partícula que es más pequeña que la primera distribución de partícula, substancialmente como se describió en la patente estadounidense anteriormente citada No. 5,503,723.

2/2/50

Excipientes incluidos en una composición de la invención pueden ser sólidos o líquidos o ambos. Las composiciones de la invención contienen excipientes pueden ser preparados por cualquier técnica de farmacia que comprenda la mezcla de las excipientes con una droga inhibitoria del COX-2 selectiva que ha sido por lo menos parcialmente pre-preparada, adicionalmente junto con uno o más excipientes, en forma nanoparticulada como es indicó anteriormente.

Las composiciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen, por ejemplo, lozengas que comprenden la droga inhibitoria de COX-2 selectiva con una base saborizada, tal como sucrosa o acacia de tragacanto, y pastillas que comprenden la droga en una base inerte tal como gelatina, glicerina o sucrosa de acacia.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen suspensiones farmacéuticamente aceptables como jarabes, y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como agua. Tales composiciones también

2/63/54

pueden comprender por ejemplo, agentes humectantes, emulsificantes, y agentes de suspensión, y endulzadores, saborizantes, y agentes perfumantes.

Las formas de dosificación de unidad sólida para administración oral contienen la droga inhibitoria de COX-2 selectiva en forma nanoparticulada junto con excipientes y son los más convenientemente formuladas como tabletas o cápsulas. Ejemplos no limitativos que siguen en los excipientes que pueden ser usadas para preparar composiciones farmacéuticas de la invención.

Las composiciones de la invención comprenden opcionalmente uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables como excipientes, los diluyentes adecuados ilustrativamente incluyen, sea individualmente o en combinación, lactosa, que incluye lactosa anhidra y monohidrato de lactosa; almidone, que incluyen almidón directamente compresible y almidones hidrolizados (por ejemplo ,CelutabTM y Emdex TM); manitol; sorbitol; xilito; dextrosa . (por ejemplo CerelosaTM 2000) y monohidrato de dextrosa; dihidrato de fosfato de calcio dibásico, diluyentes con base en sucrosa; azúcar de confección; monohidrato de sulfato de calcio monobásico;

26A 260

dihidrato de sulfato de calcio; trihidrato de lactato de calcio granular; dextratos; inositol, sólido hidrolizado de cereal, amilasa, celulosa que incluye microcristales de celulosa, fuentes de grado de alimentos de α - y celulosa amorfa (por ejemplo Rexcel™) y celulosas en polvo; carbonato de calcio; glicina; bentonita; polivinilpirrolidona; y similares. Tales diluyentes están presentes constituyen, en total cerca de 5% a cerca de 99%, preferiblemente cerca de 10% a cerca de 85%, más preferiblemente cerca de 20% a cerca de 80%, del peso total de la composición. El diluyente o diluyentes seleccionados preferiblemente exhiben propiedades adecuadas de flujo y en donde las tabletas son deseadas como compresibilidad.

La lactosa y la celulosa microcristalina, sea individualmente o en combinación son los diluyentes preferidos. Ambos diluyentes son clínicamente compatibles con celecoxib. El uso de celulosa microcristalina extra granular (esto es, celulosa microcristalina agregada aun composición granulada después de la etapa de secado) puede ser usado para mejorar la dureza (para tabletas) y /o el tiempo de

265
261

desintegración. La lactosa, especialmente monohidrato de lactosa, es particularmente preferido. La lactosa típicamente suministra composiciones que tienen un índice de ratas de liberación adecuadas de celecoxib, estabilidad, fluidez de precompresión, y/o propiedades de secado a relativamente costos de diluyente bajo. Estas suministra un sustrato de alta densidad que ayuda a la densificación durante la granulación (en donde la granulación húmeda es empleada) y por tanto mejora las propiedades de flujo de mezclado.

Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden uno o más desintegrantes farmacéuticamente aceptables como excipientes, particularmente para formulaciones de tableta. Los desintegrantes adecuados incluyen, sea individualmente¹ o en combinación, almidones, tales como glicolato de almidón de sodio (por ejemplo ExplotabTM de Ren West) y almidones de maíz pregelatinizado (por ejemplo, NationalTM 1550, NationalTM 1551, y Colorcon TM 1500), arcillas (por ejemplo, VeegumTM HV), celulosas tales como celulosa purificada, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, y carbosimetilcelulosa de sodio, croscarmelosa de sodio (por ejemplo, Ac-Di-SolTM de FMC),

266 252

alginatos, crospovidona y gomas tales como agar, guar, grano de algarrobo, caraya, peptina, y goma de tragascanto.

Los desintegrantes pueden ser agregados en cualquier etapa adecuada durante la preparación de la composición, particularmente antes de la granulación o durante la etapa lubricación antes de la compresión. Tales desintegrantes, si están presentes, constituyen un total de cerca de 0,2% a cerca de 30%, preferiblemente cerca de 0,2% a cerca de 10%, y más preferiblemente cerca de 0,2 % a cerca de 5% del peso total de la composición.

La croscarmelosa de sodio es un desintegrante preferido par tabletas o para la desintegración de tabletas o cápsulas y, si esta presente, preferiblemente constituye entre cerca de 0,2% a cerca de 10%, más preferiblemente cerca de 0,2% a cerca de 7%, y todavía más preferiblemente cerca de 0,2 % a cerca de 5%, del peso total de la composición. La croscarmelosa de sodio confiere una capacidades de desintegración intergranular superiores a las composiciones granulares de la presente invención.

267
253

Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden uno o más agentes aglomerantes farmacéuticamente aceptables o adhesivos como excipientes, particularmente para formulación en tableta. Tales agentes aglomerantes y adhesivos preferiblemente imparten suficiente cohesión al polvo de que ha de ser formado en tableta para permitirle una separación de procesamiento normales tales como encolado, lubricación, compresión y empaque, pero todavía permiten a la tableta desintegrarse y la composición ser absorbida luego de la ingestión. Los agentes aglomerantes adecuados y los adhesivos incluyen, sea individualmente o en combinación, acacia; tragacanto; sucrosa; gelatina; glucosa; almidones tales como pero sin limitarse almidones pregelatinizados (por ejemplo, NationalTM 1511, NationalTM 1500); celulosa tales como pero no limitadas a, celulosa y carmelosa de sodio (por ejemplo, TilosaTM); ácido alginico y sales de ácido alginico; silicato de magnesio aluminio; PEG; goma de guar; ácidos polisacaridos; bentonitas, povidona, por ejemplo povidona K-15, K-30 y K-29/32; polimetacrilatos; HPMC; hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, KlucelTM); y etilcelulosa (por ejemplo, EtocelTM). Tales agentes aglomerantes y/o adhesivos, si están presentes, constituyen en total de cerca de 0,5% a cerca de 25%,

268
264

preferiblemente cerca de 0,75% a cerca de 15%, y más preferiblemente cerca de 1 % a cerca de 10% del peso total de la composición.

Las composiciones de la invención comprenden opcionalmente una o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Tales agentes humectantes son seleccionados preferiblemente para mantener la droga inhibitoria de COX-2 selectiva en asociación cercana con agua, una condición que se cree que mejora la biodisponibilidad de la composición.

Ejemplos no limitativos de tensoactivos que pueden ser usados como agentes humectantes en las composiciones de la invención incluyen compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio y cloruro de cetilpiridinio, dioctil sulfocianato de sodio, éteres de poliooxietilen alquifenil, por ejemplo monoxinol 9, nonoxinol 10, y octoxinol 9, poloxámeros (copolímeros del bloque de polioxietileno y polioxipropileno), glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno y aceites, por ejemplo polioxietileno (8) caprilico/ mono y digliceridos cápricos (por ejemplo LabrasolTM de Gaffetossé),

269
265

polioxietileno (35) aceite de castor y polioxietileno (40) de aceite de castor hidrogenado; éteres de polioxietileno alquilo, por ejemplo polioxietileno (20)cetostearil éter, poliésteres de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo polioxietileno estarato (40), ésteres de sorbitan de polioxietileno, por ejemplo polisorbato 20 y polisorbato 80 (por ejemplo TwennTM 80 de ICI), fatty ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, por ejemplo laurato de propilenglicol (por ejemplo, LautoglicolTM de Gattefossé), sulfato de sodio de lauril, ácidos y sales de los mismos, por ejemplo ácido oleico, oleato de sodio y oleato de trietenolamina, ésteres de ácidos grasos de glicerilo, por ejemplo monoestearato de glicerilo, ésteres de sorbitan, por ejemplo monolaurato de sorbitan, monoleato de sorbitan, monopalmitato de sorbitan y monoestearato de sorbitan, tiloxapol, y mezclas de ellos. Tales agentes humectantes, si están presentes constituyen en total cerca de 0,25% a cerca de 15%, preferiblemente a cerca de 0,4% a cerca de 10%, y más preferiblemente cerca de 0,5% a cerca de 5% del peso total de la composición.

Los agentes humectantes que son tensoactivos aniónicos son los preferidos. El sulfato de sodio del

220
266

laurilo es un agente humectante particularmente preferido. El sulfato de sodio del laurilo si esta presente constituye cerca de 0,25% a cerca de 7%, más preferiblemente cerca de 0,4% a cerca de 4%, y todavía más preferiblemente cerca de 0,5% a cerca de 2% del peso total de la composición.

Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables (incluyendo antiadherentes y/o deslizantes) como excipientes. Los lubricantes adecuados incluyen, sea individualmente o en combinación, de behapato de glicerilo (por ejemplo CompritolTM 888); ácido esteárico y sales del mismo, incluyendo estearatos de magnesio como calcios y sodios; aceites vegetales hidrogenados (por ejemplo SterotexTM); sílice coloidal; talco; ceras; ácido bórico; bensoato de sodio; acetato de sodio; fumarato de sodio; cloruro de sodio; DL-leucina; PEG (por ejemplo CarbowasTM 4000 y CarbowasTM 6000); oleato de sodio, sulfato de lauril sodio; y sulfato de lauril magnesio. Tales lubricantes, si están presentes, constituyen en total cerca de 0,1% a cerca de 10%, preferiblemente cerca de 0,2% a cerca de 8%, y más preferiblemente cerca de 0,25% a cerca de 5% ,del peso total de la composición.

27/267

El estereato de magnesio es el lubricante preferido usado, por ejemplo, para reducir la fricción entre el equipo y la mezcla granulada durante la compresión de las formulaciones de tableta.

Los antiadherentes adecuados incluyen talco, almidón de maíz, DL-lecina, sulfato de lauril sodio y estearatos metálicos. El talco es el antiadherente deslizante preferido usado, por ejemplo, para reducir el pegamiento de la formulación a la superficie del equipo y también para reducir la estática en la mezcla. El talco, si está presente, constituye cerca de 0,1% a cerca de 10%, más preferiblemente cerca de 0,25% a cerca de 5%, y todavía más preferiblemente cerca de 0,5% a cerca de 2% del peso total de la composición.

A otros excipientes tales como colorantes, saborizantes, endulzadores que son conocidos en el arte del farmacéutico y pueden ser usadas en composiciones de la presente invención. Las tabletas pueden ser recubiertas, por ejemplo con un recubrimiento enterco o no recubierta. Las composiciones de la invención pueden



comprender adicionalmente, por ejemplo, agentes amortiguadores.

Opcionalmente, uno o más agentes efervescentes pueden ser usados como desintegrantes y/o para promover las propiedades organolépticas de las composiciones de la invención. Cuando están presentes en composiciones e la invención para promover la desintegración de las formas de dosificación, uno o más agentes efervescentes están presentes preferiblemente en una cantidad total de cerca de 30% a cerca de 75%, y preferiblemente cerca de 0,45% a cerca de 70%, por ejemplo cerca de 60%, por peso de la composición.

En una modalidad de la invención, la composición esta en la forma de cápsulas¹ de dosis unitaria, de tableta de dosis unitaria y comprenden un inhibidor parcialmente o totalmente nanoparticulado de COX-2 selectiva, ilustrativamente celecoxib, en una cantidad deseada junto con uno o más excipientes seleccionados a partir del grupo que consiste de diluyentes farmacéuticamente aceptables, desintegrantes, agentes aglomerantes, agentes e humedecimiento, y lubricantes. Más preferiblemente la composición comprende uno o más

273
269

excipientes seleccionado de un grupo que consiste de lactosa (más preferiblemente monohidrato de lactosa), sulfato de lauril de sodio, polivinilpirrolidona, croscarmelasa de sodio, estereato de magnesio y celulosa microcristalina. Todavía más preferiblemente, la composición comprende monohidrato de lactosa y croscarmelosa de sodio. Aun más preferiblemente, tal composición comprende adicionalmente uno o más materiales portadores de sulfato de lauril de sodio, estereato de magnesio, y celulosa microcristalina. Los excipientes para composiciones de tabletas y cápsulas de la invención son preferiblemente seleccionados para suministrar en un tiempo de desintegración de menos de cerca de 30 minutos, preferiblemente cerca de 25 minutos o menos, más preferiblemente cerca de 20 minutos o menos y todavía más preferiblemente cerca de 15 minutos o menos en un ensayo de desintegración estándar.

Ilustrativamente para las formaciones de tabletas, una mezcla completa de ingredientes en una cantidad suficiente para hacer una tanda uniforme de tabletas es sometida a la formación de tabletas en una máquina de formación de tabletas de escala de producción convencional a presión de compresión normal (por

ejemplo, aplicando una fuerza de alrededor 1 kN a alrededor de 50 kN en un prensa de formación de tabletas). Cualquier dureza de la tableta conveniente con respecto a la manipulación, manufactura, almacenamiento, e ingestión puede ser obtenida. Para tabletas de 100 mg, la dureza es preferiblemente de por lo menos 4 kP, más preferiblemente por lo menos cerca de 5 kP y todavía más preferiblemente por lo menos cerca de 6 kP. Para tabletas de 200 mg, la dureza es preferiblemente de por lo menos 7 kP, más preferiblemente por lo menos cerca de 9 kP y todavía más preferiblemente por lo menos cerca de 11 kP. La mezcla, sin embargo, no debe ser comprimida a tal grado que se exista una dificultad subsecuente en lograr la hidratación cuando se expone al fluido gástrico.

La friabilidad de la tableta es preferiblemente menor de 1,0%, más preferiblemente menor que 0,12% y todavía más preferiblemente menor que 0,5% en un ensayo estándar.

La granulación húmeda, la granulación seca, la compresión directa o los métodos de encapsulación pueden

225
271

ser empleados para preparar composiciones de tabletas o cápsulas de la invención.

Aunque las composiciones de tableta y cápsula de dosis única de la invención pueden ser preparadas por ejemplo, por encapsulación directa o compresión directa, ellas preferiblemente son granuladas en húmedo antes de la encapsulación o compresión. La granulación en húmedo, entre otros efectos, densifica las composiciones molidas resultantes en propiedades de flujo mejoradas, características de compresión mejoradas y facilidad de calibración o dispensación de peso de las composiciones para la encapsulación o la formación e tabletas. El tamaño de partículas secundarias resultantes de la granulación (es decir, tamaño de gránulos) no es estrechamente critico, siendo importante solamente que el tamaño e granulo promedio preferiblemente sea tal que se permite la manipulación conveniente, el proceso conveniente y, para tabletas se permite la formación de una mezcla compresible directamente que forma tabletas farmacéuticamente aceptables.

En un proceso de granulación en húmedo ilustrativo, cualquier porción de la droga que no estén incluidas en

276
272

una forma nanoparticulada (se desea junto con uno o más materiales portadores) es inicialmente molida o micronizada hasta un rango deseado de tamaño de partícula mayor de 1µm. Aunque varios moledores convencionales pueden ser usados, el molino de impacto tal como el molino de pasador de droga suministra una uniformidad de mezcla mejorada a la composición final en relación con otros tipos e molinos. El enfriamiento del material que esta siendo molido, por ejemplo, usando nitrógeno líquido , puede ser necesario durante el molido para evitar el calentamiento de la droga a temperaturas no deseables. El tamaño de partícula D90 durante esta etapa de molido es preferiblemente reducida a menos de 25 µm.

En la droga molida o micronizada si hay alguna como es entonces mezclada con la cantidad deseada de droga nanoparticulada, preparada según se indicó anteriormente para suministrar una sustancia de droga nanoparticulada parcialmente o totalmente. Simultáneamente o después, la sustancia de droga es mezclada, por ejemplo en un mezclador planetario granulador/mezclador de alto corte, un mezclador sigma con uno o más excipientes, incluyendo, excipientes que han sido molidos junto con el celecoxib o

227
223

están presentes en las nanopartículas, para formar una mezcla de polvo seca. Típicamente, la prestación de drogas mezcladas con uno o más diluyentes, desintegrantes y/o agentes aglomerantes y, opcionalmente uno o más agentes de humectantes en este caso, pero alternativamente todas o una porción de uno o más excipientes pueden ser agregadas en una etapa posterior. Por ejemplo, en las formaciones de tableta donde la croscarmelosa de sodio es empleada como un desintegrante, se ha descubierto que la adición de una porción de croscarmelos de sodio durante la etapa de mezclado (suministrada croscarmelosa de sodio intragranular) y la adición de la porción remanente después de la etapa de secado discutida más adelante (suministrando croscarmelosa de sodio extragranular) puede mejorar la desintegración de las tabletas producidas. En esta situación, preferiblemente cerca del 60% acerca del 75% de croscarmelosa de sodio es agregada intragranularmente en cerca del 25% a cerca de 40% de la croscarmelosa de sodio es agregada extragranularmente. Similarmente, para las formulaciones de tableta se ha descubierto que la adición de celulosa microcristalina después de la etapa de secado más adelante (celulosa microcristalina extragranular) puede mejorar la compresibilidad de los

278 274

gránulos y la dureza de las tabletas preparadas a partir de los gránulos.

Esta etapa de mezclado del proceso preferiblemente comprende el mezclado de la sustancia de droga, lactosa, polivinilpirrolidona y croscarmelosa de sodio. Se ha descubierto que un tiempo de mezclado tan corto como de 3 minutos puede suministrar una mezcla e polvo seco que tenga la distribución suficientemente uniforme de la droga para suministrar una tableta comercialmente aceptable.

El agua, preferiblemente agua purificada es entonces agregada ala mezcla de polvo seco y la mezcla es mezclada durante un periodo de tiempo adicional, para formar , una mezcla granulada húmeda. Preferiblemente un agente humectante es usado este es preferiblemente agregado primero al agua y mezclado durante por lo menos 15 minutos, preferiblemente por lo menos 20 minutos, antes de agregar el agua a la mezcla de polvo seco. El agua puede ser agregada ala mezcla de una vez, gradualmente durante un periodo de tiempo, o en varias porciones durante un periodo de tiempo. El aguas es preferiblemente agregada en forma gradualmente durante un

229
275

periodo de tiempo. Alternativamente, el agente humectante puede ser agregado a la mezcla de polvo seco y al agua que puede ser agregada a la mezcla resultante. Un periodo adicional de mezclado después de la adición del agua es preferible para asegurar la distribución del agua en la mezcla.

La mezcla granulada húmeda es preferiblemente entonces molida, por ejemplo con un molino de tamizado, para eliminar aglomerados grandes de material que forman un producto la operación de granulación en húmedo. Si no se remueven estos aglomerados deben prolongar la operación de secado subsecuente e incrementar variaciones con respecto al control de humedad.

El granulado húmedo o mezcla tamizada húmeda es entonces secada, en un horno o secador de lecho fluido, preferiblemente un secador de lecho fluido, para formar gránulos secos. Si se desea, la mezcla granulada puede ser extruída o esferonizada antes del secado. Para el proceso del secado, las condiciones tales como temperatura del aire de entrada, tiempo de secado son ajustadas para lograr el contenido de humedad deseada para los gránulos secos. Puede ser deseable combinar dos o

~~276~~

más secciones de granulación para esta etapa de secado y etapas de procesamiento subsecuente.

Al grado necesario, los gránulos secos son reducidos en tamaño en la preparación para la compresión o encapsulación. La reducción de tamaño de partícula convencional en equipos tales como osciladeros o molinos de impacto (tales como molinos Fitz) pueden ser empleados.

Una disminución ligera en el tamaño de gránulos ha sido observada a medida que el tiempo de mezclado se incrementa para mezclas que contienen cantidades bajas de agua. Es hipotetizado que en donde la concentración de agua es muy baja para activar completamente el agente aglomerante empleado, las fuerzas cohesivas entre las partículas primarias dentro de los gránulos son insuficientes para sobrevivir a las fuerzas de corte generadas por las cuchillas de mezclado y la tensión del tamaño de gránulo. Alternativamente, el incremento en la cantidad de agua para activar completamente el agente aglomerante permite que las fuerzas cohesivas entre las partículas primarias sobrevivan a las fuerzas de corte y el crecimiento de gránulos en vez de la attrición ocurre

28/277

con incremento del tiempo de mezclado y/o la velocidad de adición de agua. La variación del tamaño de tamiz del molino húmedo tiende a tener un gran impacto sobre el tamaño del gránulo más que la variación de la velocidad de alimentación y/o la velocidad del molino.

Los gránulos secos son entonces colocados sobre un mezclador adecuado, tal como un mezclador de concha gemela, y opcionalmente un lubricante, y cualquier material exportadores adicionales agregados (tales como, celulosa microcristalina extragranular y/o croscarmelosa de sodio extragranular en ciertas formulaciones de tableta) para formar una mezcla final. En donde los diluyentes que incluyen celulosa microcristalina, la adición de una porción de celulosa microcristalina durante esta etapa se ha encontrado que incrementa materialmente la compresibilidad del gránulo y la dureza de la tableta. Sin embargo, incrementar la cantidad de estearato de magnesio por encima de 1% a cerca de 2% tiende a disminuir la dureza de la tableta e incrementar la friabilidad y el tiempo de disolución.

Esta mezcla final es entonces encapsulada (o, si son tabletas de las que se van a preparar, comprimida en

27B

tabletas hasta el peso deseado y durezas usando apropiadamente herramienta de encolado). La compresión convencional y las técnicas de encapsulación conocidas en la técnica pueden ser empleadas. Presentados adecuados son obtenidos para cápsulas empleando camas de altura que darían entre 20 mm a cerca de 60 mm, calibraciones de compactación quedarían entre 0 a 5 mm, y velocidades entre 60.000 cápsulas por hora a cerca de 130.000 por hora. La formación de barro puede ser minimizada o eliminada usando una calibración de compactación más baja e el cual el control de peso de la cápsula puede ser mantenido. En donde las tabletas recubiertas se desean, en las técnicas de recubrimiento convencionales, conocida en la técnica pueden ser empleadas.

Esta combinación de operaciones produce gránulos que son uniformes en contenido de droga en el nivel de dosificación unitario, desintegran fácilmente, se diluye con suficiente facilidad para que la variación de peso pueda ser controlada confiablemente durante el llenado de la cápsula o formación de la tableta, y son suficientemente densas en masa para que la tanga pueda ser procesada en el equipo seleccionado y las dosis

283
279

individuales casen dentro de las cápsulas especificadas o matrices de tabletas.

La presente invención también esta dirigida al uso de composiciones de la invención en la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento y/o profilaxis de condiciones mediadas por COX-2 o desordenes, en particular tales condiciones y desordenes en donde el establecimiento rápido del efecto terapéutico se desea o se requiere.

DESCRIPCION DE UNA MODALIDAD PARTICULARMENTE

PREFERIDA

La patente y otra literatura relacionada a composiciones de drogas nanoparticuladas enseña que en general, entre más pequeño el tamaño de partícula en la droga mayor es la ventaja en la velocidad del establecimiento de efecto terapéutico, u otros beneficios farmacodinámicos, obtenidos luego de la administración oral. Por ejemplo por lo menos las siguientes patentes proponen la reducción de tamaño de partícula a cerca de 400 nm o más pequeño.

924 280

Patente Estadounidense citada anteriormente No.
5,145,684.

Patente Estadounidense citada anteriormente No.
5,298,262.

Patente Estadounidense citada anteriormente No.
5,302,401.

Patente Estadounidense citada anteriormente No.
5,336,507.

Patente Estadounidense citada anteriormente No.
5,340,564.

Patente Estadounidense citada anteriormente No.
5,346,702.

Patente Estadounidense citada anteriormente No.
5,352,459.

Patente Estadounidense citada anteriormente No.
5,429,824.

Patente Estadounidense citada anteriormente No.
5,503,723.

Patente Estadounidense citada anteriormente No.
5,510,118.

Patente Estadounidense citada anteriormente No.
5,534,270.

Patente Estadounidense citada anteriormente No.
5,552,160.

225 281

Patente Estadounidense citada anteriormente No.

5,573,783.

Patente Estadounidense citada anteriormente No.

5,585,108.

Patente Estadounidense citada anteriormente No.

5,591,456.

Patente Estadounidense citada anteriormente No.

5,662,883.

Patente Estadounidense citada anteriormente No.

5,665,331.

En general, sin embargo, entre más pequeño el tamaño de partícula en la droga, más tiempo de molido o de triturado, energía y labor es requerido para producir las partículas y consecuentemente, más costosos y menos eficiente es el proceso. Así, para partículas de droga de tamaño nano o más pequeñas es generalmente mucho más costoso y se requiere más labor intensa producir cantidad para partículas de drogas de tamaño nano más grandes.

Sorprendentemente, hemos ahora descubierto que una composición de droga inhibitoria de Cox-2 selectiva que tiene un tamaño de partícula promedio en peso de cerca de 450 nm a cerca de 1000 nm (referido aquí como una

286
282

formulación "sub-micron" y tamaño de partículas) exhibe tiempos de establecimiento y de biodisponibilidad substancialmente iguales a aquellos de una composición comparativa que tenga un tamaño de partícula promedio en peso de cerca de 200 a cerca de 400 nm, según se midió in vitro e in vivo. La formulación sub-micron requiere menos tiempo de molido y energía que las formulaciones que comprenden nanopartículas más pequeñas que un tamaño de partícula promedio en peso en el rango entre 200 a 400 nm.

Se ha contemplado adicionalmente que ciertas ventajas en adición a los ahorros de costo son obtenibles con el sub-micron en oposición a tamaños de partículas más pequeña. Por ejemplo, en situaciones en donde las partículas ultrafinas tienden a aglomerarse o falla en dispersarse en el fluido gastrointestinal, las partículas sub-micron ligeramente más grandes pueden exhibir una dispersión mejorada.

De acuerdo a lo anterior en una modalidad preferida particularmente de la invención, se suministra una composición farmacéutica que comprende uno o más unidades de dosis suministrables oralmente, cada una contiene una

287
283

droga inhibitoria de COX-2 selectiva de baja solubilidad en el agua en una cantidad terapéuticamente efectiva, en donde la droga esta presente en partículas sólidas que tienen un tamaño de partícula D_{25} entre 450 nm a cerca de 1000 nm, y más preferiblemente entre 500 nm a cerca de 900 nm, la composición suministra por lo menos un C_{max} substancialmente similar y/o a lo máximo un T_{max} substancialmente similar en comparación con una composición similar que tiene un tamaño de partícula D_{25} de menos de 400 nm, y/o suministrar un C_{max} substancialmente mayor y/o un T_{max} substancialmente más corto por comparación con una composición similar que tiene un tamaño de partícula D_{25} más grande de 1000 nm.

También se ha previsto una composición farmacéutica que comprende una o más unidades de dosis suministrables oralmente, cada una comprende una droga inhibitoria de COX-2 selectiva de baja solubilidad en agua en una cantidad que terapéuticamente efectiva, en donde la droga está presente en partículas sólidas cerca de 25% al 100% en peso del cual tiene un tamaño de partícula de alrededor de 450 nm hasta cerca de 1000 nm, más preferiblemente alrededor de 500 nm hasta cerca de 900 nm.

287
284

También sea suministrado una composición farmacéutica que comprende una o más unidades de dosis suministrables oralmente, cada una contiene una droga inhibitoria de COX-2 selectiva de baja solubilidad en agua y una cantidad terapéuticamente efectiva, en donde la droga está presente en partículas sólidas que tienen un tamaño de partícula promedio en peso de 45 nm a cerca de 1000 nm, y más preferiblemente alrededor de 500 nm hasta cerca de 900 nm, la composición suministra por lo menos un C_{max} substancialmente similar y/o a lo máximo T_{max} substancialmente similares en comparación con otra composición similar que tiene un tamaño de partícula promedio en peso menor de 400 nm, y/o suministra un C_{max} substancialmente mayor y/o T_{max} substancialmente más corto en comparación con otra composición similar que tiene un tamaño de partícula promedio en peso más grande que 1000 nm. Para propósitos de la descripción, "el tamaño de partícula promedio en peso" pueden ser considerados como sinónimos de tamaño de partículas de D_{50} .

Las partículas sub-micron de la droga inhibitoria de COX-2 selectiva puede ser preparada por la modificación de los procesos descritos aquí anteriormente para la

205

preparación de las partícula, por un proceso como se establece en el ejemplo 1 enseguida.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Las dispersiones D1 a D4 contienen 5% de celecoxib fueron preparados por el proceso descrito más abajo. Las dispersiones diferían solamente en el rango de tamaño de partículas del celecoxib.

1. El celecoxib fue micronizado en un molino de chorro de aire para formar un polvo de droga.

2. El polvo de droga fue agregado a una solución acuosa que contenía 2,5% de hidroxipropilcelulosa de viscosidad baja (HPC-SL) y 0,12% de sulfato de dodecil de sodio, para formar una suspensión.

3. La suspensión fue molida en un húmedo para formar una suspensión intermedia de acuerdo con el siguiente protocolo. Una pequeña muestra de suspensión de 6,0 ml de la suspensión (que contiene 20% de celecoxib), una barra de agitación magnética, 8 ml de

290
286

pepitas de vidrio libres de plomo, y 50 μm de agente antiespumante (Sigma Antifoam A Concentrate) fue adicionada a un frasco de cintillación de 20 ml. Para suministrar una suspensión intermedia que tenga un rango de tamaño de partículas a de 6, 7 μm (por ejemplo, el rango de tamaño logrado en al etapa de micronización usado para suministrar una composición comparativa) el frasco fue agitado durante 2 minutos. Para suministrar dispersiones que tenían rango de tamaño de partícula objetivo más pequeños, el frasco fue suspendido sobre una mangote giratoria de alta fuerza para que la moliendo ocurriera por agitación de las pepitas de vidrio por la rotación de la barra de agitación magnética. Los rangos de tamaños de partícula objetivo fueron variados por medio de controlar la velocidad de rotación del magneto, el tiempo de molienda y/o el tamaño de las pepitas, como se muestra en la tabla. Pequeñas alicuotas fueron removidas a intervalos para poder monitorear el progreso de la reducción del tamaño de partícula.

La dispersión intermedia resultante en cada caso fue transferida a un frasco más grande y diluida con un vehículo fresco para formar una dispersión final. La concentración de celecoxib nominal en las dispersiones finales fue de 5% en peso.

297
297

Tabla 1. Condiciones de molido usado para producir dispersiones de celecoxib D1-D4

Dispersión	Rango de tamaño objetivo (μm)	Tamaño de pepita (mm)	Tiempo de molido (min)	Velocidad de molido (rpm)
D1	6-7	3,3-3,6	--	--
D2	1-3	3,3-3,6	26	900
D3	0,5-0,9	1,25-1,55	25	900
D4	0,2-0,4	0,5	52	1250

Ejemplo 2

El tamaño de partículas de celecoxib en las dispersiones D1-D3 según se preparó en el ejemplo 1 fue determinada por difracción de láser (franja) y por microscopía óptica.

El barrido franja fue medido sobre muestras de dispersión estática usando un espectómetro sin tapete. Las muestras fueron diluidas con agua en celdas estáticas a una concentración que mantenía una reducción y la intensidad del láser de aproximadamente 20%. La

22-233

escogencia de los dientes de recolección fue determinada por la población de material grande presente en la suspensión, y luego fue diferente para cada muestra. Sin embargo, la óptica de longitud focal más pequeña apropiada fue usada en cada caso. No se hicieron correcciones de barrido que fueron aplicadas. Los resultados, presentado en la figura 1, muestran un tamaño de partícula D50 consistente con el rango de tamaño objetivo. D50 y otros parámetros de tamaño de partícula mostrados en la figura 1 se cree que fueron sobreestimados para la dispersión de celecoxib de 0,2 a 0,4 μm , ya que este rango de tamaño está en el límite de detección de esta técnica.

Para poder visualizar tamaños de partículas confirmados, la microscopía a aplicar fue usada. Las observaciones fueron llevadas a cabo usando un microscopio Olympus BH-2 con video cámaras anexas. Las imágenes fueron entonces digitalizadas (Snappy 4,0; Play Inc., Rancho Cordova, CA) y manipuladas (Paint Shop Pro 6,02; JASC, Eden Prairie, MN) según sea apropiado. La figura 2 muestra micrografía de las muestras tomadas de las dispersiones de celecoxib D1-D4 con luz no polarizada

225
239

(izquierda) y polarizada (derecha). La barra representa 10 μm . El movimiento Browniano significativo fue observado en las dispersiones D3 y D4, una observación consistente con la presencia de nano partículas muy pequeñas. En contraste, solamente un movimiento Browniano ligero fue notado en las dispersiones D2 y ninguno en la dispersión D1.

Ejemplo 3

Las características de disolución de los cristales de celecoxib en las dispersiones D1-D4 del ejemplo 1 fueron evaluadas en un ensayo de disolución in vitro llevado a cabo como se describió más abajo. La figura 4 es una representación esquemática del aparato usado en este experimento. La vasija de disolución es un beaker encamisado de 600 ml. La camisa está conectada a un circulador de agua de temperatura controlada, que sirve para mantener la temperatura del fluido de disolución a 37° C. una paleta de disolución estándar USP II es utilizada para agitar el fluido de disolución. La paleta es accionada por un motor de velocidad constante

294
290

controlado por computador, que se establece para operar a 75 rpm durante el curso del ensayo.

Las muestras de dispersión son inyectadas dentro de la vasija de disolución justo por debajo de la superficie del fluido de disolución. Una muestra es introducida de esta manera para minimizar la similaridad de partículas que quedan atrapadas sobre la superficie del fluido. Simultáneamente, un programa de aplicación de datos se inicia. Un punto de muestra es tomado a 30 segundos y luego cada 30 segundos de ahí en adelante durante la duración del ensayo. El progreso de disolución es entonces seguido durante 60 minutos para cada muestra estudiada. La concentración de la droga disuelta en la vasija se monitorea a través de la probeta de fibra óptica in situ, que inhibe la absorbancia óptica de la droga disuelta en el fluido de disolución. La probeta permanece sumergida en el fluido durante todo el curso del ensayo. La concentración de la droga disuelta en el fluido se determina de la medida de valores de absorbancia de acuerdo con la ecuación Beer-Lambert

98
291

$$c = \frac{A}{l \cdot \epsilon}$$

en donde A es la absorbancia medida a 254 nm, l es la longitud del trayecto de la probeta en cm, y ϵ es el coeficiente de absorción en 254 nm en ml/(\(\mu\text{g}\cdot\text{cm}\)), y c es la concentración de droga en \(\mu\text{g}/\text{ml}\). En la longitud del trayecto de la probeta de fibra óptica se fija en 1 cm. Un procedimiento de calibración típico usado utiliza una solución estándar de celecoxib para determinar el coeficiente de absorción en 254 nm.

Un computador personal anexo es configurado para registrar un valor de absorbancia cada 30 segundos. Así un conjunto de datos experimentales consiste de valores de absorbancia in situ a intervalos de 30 segundos para el curso completo del experimento. Los valores de absorbancia son entonces convertidos a concentraciones de droga a través de la ecuación Beer-Lambert anterior.

Antes de analizar las dispersiones de la invención, una vasija de disolución fue llenada con 500 ml de fluido de disolución (agua desionizada), y se le permitió equilibrarse a 37° C. una paleta de disolución y probetas

296
292

de fibra óptica fue colocada dentro de la vasija y también se le permitió equilibrarse a 37° C. Las dispersiones de celecoxib D1-D4 preparadas en el ejemplo 1 fueron sonicadas mediante aproximadamente 5 minutos antes del ensayo. Cada dispersión fue agitada a mano e inmediatamente de ahí una muestra de 40 µl la dispersión fue extraída con una micropipeta para colocarla en el fluido de disolución como se describió anteriormente.

La figura 3 muestra velocidades de disolución de las dispersiones D1-D4. Para facilitar la comparación, todas las trazas de disolución son normalizadas al mismo valor a 60 minutos. Esta etapa de normalización es necesaria, cuando se compara perfiles de disolución muy similares, para compensar pequeñas variaciones en el volumen de muestra. El gráfico muestra el porcentaje normalizado de celecoxib disuelto como función del tiempo.

La dispersión comparativa en general D1 disuelta mucho más lentamente de lo que lo hicieron las dispersiones D2, D3 y D4 de la presente invención, todas las cuales se disolvieron a velocidades sustancialmente similares. Este resultado sugiere que no existe una

228
293

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de dispersiones celecoxib D1-D4

	Dispersión			
	D1	D2	D3	D4
T_{max} (h)	1,2	0,84	0,72	0,72
C_{max} (ng/ml)	1400	4850	6120	6310
AUC (n*ng/ml)	14600	32700	37500	43500

T_{max} , C_{max} y AUC (biodisponibilidad total) de las dispersiones D3 (tamaño de partícula objetivo entre 0,5 a 0,9 μm) y D4 (rango de tamaño de partícula objetivo 0,2-0,4 μm) fueron muy similares. La dispersión D2 (rango de tamaño de partícula objetivo entre 1 a 3 μm) exhibió un T_{max} ligeramente superior y un C_{max} moderadamente inferior y valores de AUC que las dispersiones D4 y D3. El T_{max} de la dispersión D1 fue mucho más largo y el C_{max} y el AUC fueron mucho más bajos que aquellas dispersiones D2, D3 y D4.

Estos resultados sugieren que en donde los efectos terapéuticos establecieron más rápidos, una buena biodisponibilidad fue obtenida con el celecoxib molido a

297
294

ventaja funcional significativa en la velocidad de disolución obtenida por el molido de las partículas de celecoxib a un tamaño de partícula promedio en peso menor a 400 nm cuando se compara con un tamaño de partícula promedio en peso entre 450 nm y 1000 nm. Todas las dispersiones de nanopartículas muestran una ventaja significativa en la velocidad de disolución en comparación con la dispersión micronizada de celecoxib.

Ejemplo 4

Las propiedades farmacocinéticas de las dispersiones de celecoxib D1-D4 preparadas en el ejemplo 1 fueron evaluadas en un estudio de perros in vivo.

Ocho perros beagle machos se les dio una dosis de 10 mg/kg a cada uno de las cuatro dispersiones de celecoxib D1 - D4. Sangre venosa fue recolectada en la predosis, a 0,25, 0,5, 0,75, 1,5, 2, 3, 5, 8 y 24 horas postdosis. El plasma fue separado de la sangre por centrifugación y la concentración de droga en el plasma fue determinada por una cromatografía líquida de alto comportamiento. Los datos farmacocinéticos resultantes se dan en la tabla 2.

~~295~~ 295

un rango de tamaño de partícula objetivo entre 0,5 a 0,9 μm y un tamaño de partícula D_{50} según se determinó por el rastreo Fraunhofer (figura 1) de cerca de 0,9 μm . Ningún beneficio significativo se ganó gastando tiempo adicional y energía para moler las partículas de celecoxib a un rango de tamaño de partícula seguido entre 0,2 a 0,4 μm .

300 296

TRADUCCION No. 082410
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

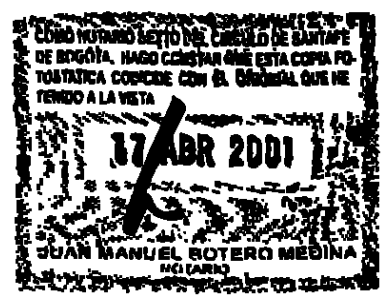
- This public document
2. has been signed by LINDA HALEY
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
4. bears the seal/stamp of LINDA HALEY-NOTARY PUBLIC-STATE OF MISSOURI

Certified

5. at Jefferson City, Missouri
5TH JANUARY 2001
6. the _____ day of _____
7. by Rebecca McDowell Cook, Secretary of State, State of Missouri
59640
8. No. _____
9. Seal/Stamp
10. Signature:

Rebecca McDowell Cook

Comm. 48 (4-99)



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª N° 72-36

BOGOTÁ, S - COLOMBIA

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

PHARMACIA CORPORATION

of/domiciliado (s) en P.O. Box 5110, Chicago,
Illinois 60680, United States of America,

por el presente ratificamos la solicitudes de patente
No. 00.093.233 y No. 00.093.237

presentada por EMILIO FERRERO

como agente oficioso ante la Superintendencia de

Industria y Comercio

en Bogotá, Colombia

el 6 de diciembre de 2000

y por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad,

A la vuelta —>

CAVELIER ABOGADOS
WITUDERE-193 (MINUTA N° 12.1.1.2.9.r USA)

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION, RATIFICATION AND
POWER OF ATTORNEY

hereby ratify the patent applications

No. 00.093.233 and No. 00.093.237

filed without a Power of Attorney by EMILIO FERRERO

before the Superintendency of Industry and
Commerce

in Bogotá, Colombia

December 6, 2000

on and do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, in due compliance with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the Commercial Code, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of these rights; b) The actions of

TRADUCCION No. 00.04.0
MARIA ELVIRA
Traductora e Interpretadora
Inglés - Español
Res. No. 2879 Min. Justicia

Over —>

118
medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

5th January 2001
In/en St. John, MD, USA

Signature Firma

Maria E. Martelo

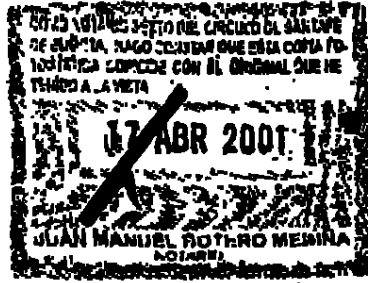
TRADUCCION No.: 02.04/01

MARIA ELVIRA MARTELO

Traductora e Interprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Res. No. 2879 Min. Justicia



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los ____ días del mes de ____ de 19 ____
ante mí, Notario Público de ____
compareció(eron) personalmente ____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

____ Notario Público ____ Notary Public

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, 5 de ENERO de 19 2001
compareció(eron) ante mí

J. Timothy Kearney

a quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documen-
to en representación de la Sociedad/compañía

denominada PHARMACIA CORPORATION

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:

Junta de Resoluciones
25 Febrero, 2000

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que PHARMACIA CORPORATION

es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente
de acuerdo con las leyes de 1 Estado de Delaware,
Estados Unidos de América.

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680,
Estados Unidos de América.

2.3. Que el objeto u objeto para los cuales se otorga el presente
poder están comprendidos dentro del objeto social de la
mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) J. Timothy Kearney

esté(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad

St. Louis

Estado

Missouri

Hoy

5 Enero de 2001

TRADUCCION No.: 0804101

MARIA ELVIRA MARTEL

Traductora e Interprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Reg. No. 2879 Min. Justicia

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

____ Notario Público ____ Notary Public

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this ____ day of ____ 19 ____
before me, a Notary Public of ____
personally appeared ____

to me known, and known to me to be the person(s) who
executed that foregoing document, and who has(have) legal
capacity to execute it.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 5th day of January 2001
appeared before me

J. Timothy Kearney

who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company

named PHARMACIA CORPORATION

I Certify:

1. That I have seen the following documents:

Board of Resolutions
February 25, 2000

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That PHARMACIA CORPORATION

is a Corporation/Company legally constituted and in existence
in accordance with the laws of the State of Delaware,
United States of America.

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is
P. O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680,
United States of America.

2.3. That the purpose of purposes for which the present Power
of Attorney is granted are comprised within the corporation
purposes set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.

2.4. That Mr.(Messrs.) J. Timothy Kearney

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney.

City

St. Louis

State

Missouri

This

5th

17 JAN 2001

2001

JUAN MANUEL NOTERO MEDINA
NOTARIO

LINDA HALEY
Notary Public - Missouri Seal
State of Missouri
St. Louis County

* Documents must be identified with date and origin.

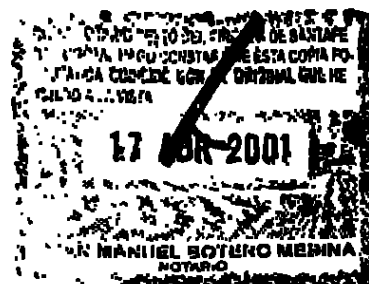
**CERTIFICACION NOTARIAL
Y AUTENTICACION CONSULAR**

1. Es necesaria la legalización con certificado notarial. El Notario Público debe certificar:
 - 1.1. Que la compañía está legalmente constituida y actualmente existente.
 - 1.2. Su domicilio.
 - 1.3. Que el propósito del poder está incluido en el objeto social de la compañía.
 - 1.4. Que el poderdante está autorizado para dar el poder en nombre de la compañía.
2. Los documentos que hay que mostrarle al Notario Público para probar los puntos anteriores, deben estar expresados en el Certificado Notarial con fecha y origen:
 - 2.1. Respecto a los puntos 1.1, 1.2 y 1.3 sugerimos referirse a los artículos de constitución con fecha y lugar de otorgamiento; y
 - 2.2. Para el punto 1.4 sugerimos mencionar la resolución de la Junta Directiva o los estatutos, según los cuales la persona que otorga el poder está autorizada para ello.
3. Enseguida el Señor Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

**NOTARIAL CERTIFICATION AND
CONSULAR AUTHENTICATION**

1. Notarial legalization is necessary. The Notary Public must certify:
 - 1.1. That the company is legally constituted and presently existent.
 - 1.2. Its place of business.
 - 1.3. That the purpose of the Power-of-Attorney is included in the activities of the company.
 - 1.4. That the grantor is empowered to give the Power of Attorney in the name of the company he represents.
2. The documents which the Notary Public had before him to prove the above points must be listed by him in the Notarial Certificate with dated and origin:
 - 2.1. In connection with points 1.1, 1.2, and 1.3 we suggest referring to the articles of incorporation with date and place of execution.
 - 2.2. For point 1.4 we suggest to mention the resolution of the Board of Directors and/or the by-laws whereby the person who grants the Power of Attorney has been authorized to give it.
3. Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según el artículo 259 del C. de P.C. el Señor Cónsul debe autenticar la última precedente autenticación.



283
299

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08.04/01 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

(A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español, por el cual PHARMACIA CORPORATION domiciliada en P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680, Estados Unidos de América, ratifica las solicitudes de patente números 00.093.233 y 00.093.237, presentadas por Emilio FERRERO ante la Superintendencia de Industria y Comercio en Bogotá, Colombia, el 6 de diciembre de 2000. A su vez, otorga poder a EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER). Dado y firmado el 5 de enero de 2001 en St. Louis, MO, EUA. (Firma ilegible).

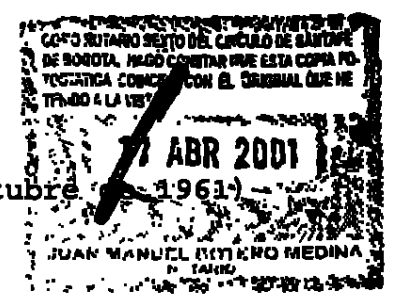
CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) en inglés y español referente a la existencia legal de PHARMACIA CORPORATION. Dado en la ciudad de St. Louis, Estado de Missouri, el 5 de enero de 2001. (Firma ilegible), Notario Público. (Sello notarial en tinta) LINDA HALEY, Notario Público - Sello Notarial, Estado de Missouri, Condado de St. Louis, Mi comisión expira el 23 de octubre de 2004.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1., País: Estados Unidos de América

Este documento público



204
300

2. Ha sido firmado por LINDA HALEY
3. Actuando en su capacidad de NOTARIO PÚBLICO
4. Lleva el sello/timbre de LINDA HALEY, NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE MISSOURI
- CERTIFICADO
5. En Jefferson City, Missouri.
6. el 5 de enero de 2001
7. Por Rebecca McDowell Cook, Secretario de Estado, Estado de Missouri.
8. No. 59640. ✓
9. Sello: Sello del Secretario de Estado, Missouri.
10. Firma: (Firma) Rebecca McDowell Cook.

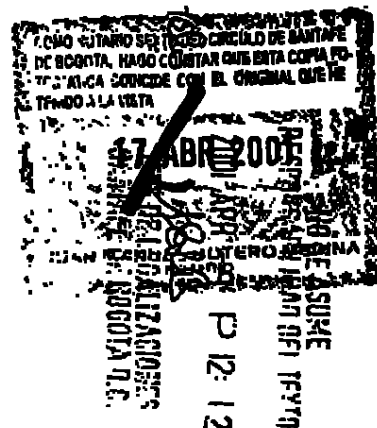
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

WPC 12482-801-001-5

ID 17

ABR 06/01

Maria E. Martelo.
TRADUCCION No. 08.04.01
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interpretación Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Mi. Justicia
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
124582
Banco Nue
CÓMO NOTARIO SE
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO
TÓFICA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE ME
FUE ENVIADO A LA VISTA

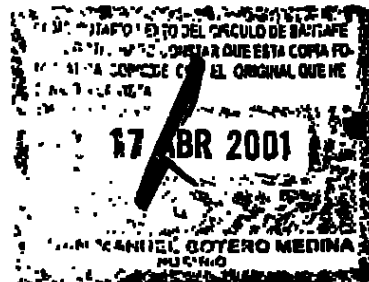
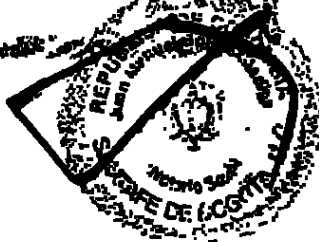


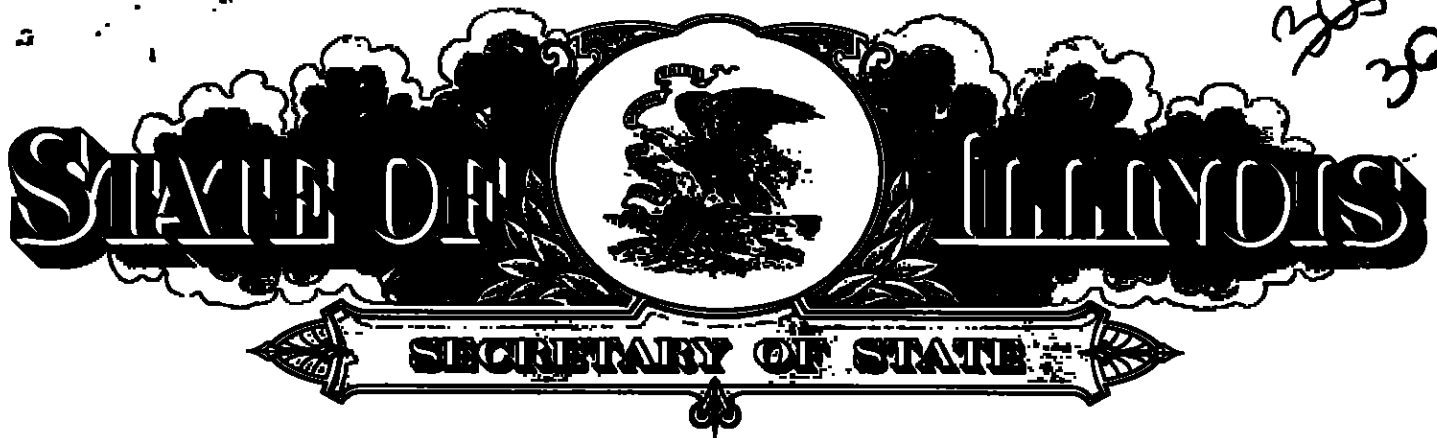
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR [Signature]

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s) [Signature]

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 16 ABR. 2001





SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by DAVID D. ORR

3. acting in the capacity of COUNTY CLERK, COOK COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Springfield, Illinois

6. JULY 11, 2001

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. 8073

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

STATE OF ILLINOIS)
) SS
COOK COUNTY)



302

CERTIFICATE OF AUTHORITY

I, DAVID ORR, County Clerk of Cook County in the State of Illinois, certify that

CANDACE JOHNSON

the person named in the seal and signature on the attached document,
is a Notary Public for the State of Illinois and was authorized to
act as such at the time of the document's notarization.

To verify this Certificate of Authority for a Notarial Act, I have
affixed my signature and seal of office this 10th day
of July, 2001.

David Orr

Cook County Clerk, State of Illinois

Harriet Lusty

Deputy

FORM N-5

2863

COLOMBIA PATENTS

ASSIGNMENT OF PRIORITY RIGHTS

By this instrument, Tugrul T. Kararli; Mark J. Konty; Subhash Desai; Michael J. Hageman; and Royal J. Haskell, III, being the inventor(s) of (or being the assignee(s) of the inventor(s) of an invention entitled: ...CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR COMPOSITIONS HAVING RAPID ONSET OF THERAPEUTIC EFFECT for which an application for patent was filed in the Patent Office of United States of America on December 8, 1999 under serial No 60/169,856 hereby assign(s) and transfer(s) to PHARMACIA CORPORATION all his/her/their rights in connection with the said invention in the Republic of Colombia and declare/s that full consent has been given in order that a corresponding application be filed in the National Department of Industrial Property of claiming priority of the said application under the International Convention.

SKOKIE, ILLINOIS

In testimony thereof the present is signed in the city of USA on the 31st day of the month of January 2001.

Tugrul T. Kararli
Tugrul T. Kararli

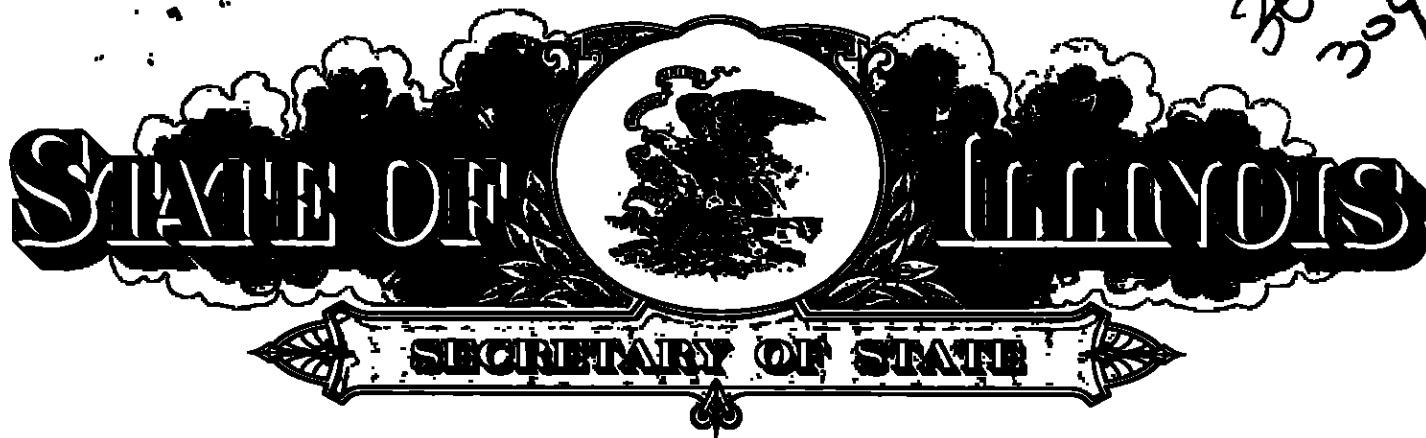
Subhash Desai

County of Cook
State of Illinois

Before me, a Notary Public, appeared Tugrul T. Kararli and Subhash Desai, to me personally, who executed this Assignment as their free and voluntary act.

Candace Johnson
Notary Public 31st January, 2001 (seal)





SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by DAVID D. ORR

3. acting in the capacity of COUNTY CLERK, COOK COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Springfield, Illinois

6. JULY 11, 2001

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. 8072

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

STATE OF ILLINOIS)
) SS
COOK COUNTY)



305

CERTIFICATE OF AUTHORITY

I, DAVID ORR, County Clerk of Cook County in the State of Illinois, certify that

MIA S. GORDON

the person named in the seal and signature on the attached document,
is a Notary Public for the State of Illinois and was authorized to
act as such at the time of the document's notarization.

To verify this Certificate of Authority for a Notarial Act, I have
affixed my signature and seal of office this 10th day
of July, 2001.

David Orr
Cook County Clerk, State of Illinois

Harriet Lusty
Deputy

308
306

COLOMBIA PATENTS

ASSIGNMENT OF PRIORITY RIGHTS

By this Instrument, Tugrul T. Kararli; Mark J. Konty; Subhash Desai; Michael J. Hageman; and Royal J. Haskell, III, being the inventor(s) of (or being the assignee(s) of the Inventor(s) of an invention entitled:...CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR COMPOSITIONS HAVING RAPID ONSET OF THERAPEUTIC EFFECT for which an application for patent was filed in the Patent Office of United States of America on December 8, 1999 under serial No 60/169,856 hereby assign(s) and transfer(s) to PHARMACIA CORPORATION all his/her/their rights in connection with the said invention in the Republic of Colombia and declare/s that full consent has been given in order that a corresponding application be filed in the National Department of Industrial Property of claiming priority of the said application under the International Convention.

SKOKIE, IL

In testimony thereof the present is signed in the city of :
USA on the.....31st.....day of the month of January 2001.

Tugrul T. Kararli

Subhash Desai
Subhash Desai

County of Cook
State of Illinois

Before me, a Notary Public, appeared ~~Tugrul T. Kararli~~ and Subhash Desai, to me personally, who executed this Assignment as their free and voluntary act.

Mia S. Gordon
Notary Public 01/31/01

(seal)



Colombia

3267/01/
Assignment
Page Two

287 307

Executed on this 21st day of January, 2001

12738

Mark J. Kontny
Mark J. Kontny

Michael J. Hageman
Michael J. Hageman

STATE OF ILLINOIS)
COOK COUNTY) SS



CERTIFICATE OF AUTHORITY

I, DAVID ORR, County Clerk of Cook County in the State of Illinois, certify that

Mia S. Gordon

the person named in the seal and signature on the attached document,
is a Notary Public for the State of Illinois and was authorized to
act as such at the time of the document's notarization

To verify this Certificate of Authority for a Notarial Act, I have
affixed my signature and seal of office this 13th day
of July, 2001.

David Orr
Cook County Clerk, State of Illinois
Michael J. Hageman
Deputy

3267/01/
Assignment
Page Two

Executed on this 5th day of January, 2001

240
338
No 12671

Michael J. Hageman
Michael J. Hageman

Royal J. Haskell, III
Royal J. Haskell, III

County of Kalamazoo
State of Michigan

Before me appeared, Mark J. Kontny; Michael J. Hageman; and Royal J. Haskell, III, to me personally known, who executed this Assignment as their free and voluntary act.

Robert J. Hargrett
Notary Public

(seal)

ROQUETTE
Kalamazoo County, MI
Expire 8.25.004