

00 097 644

①

AS: 84.048



REPUBLICA DE COLOMBIA



DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TITUD DE  
NTE DE  
NCION

REGISTRO Y CLASIFICACION  
 Radicación: 0097844-00000000  
 Fecha: 2000-12-26 17:15:00  
 Trámite: 002 PATENTES b 1 SECTOR / 004 INVENTOS  
 Acciones: 2150 171311. DE N. L. P. CREACIONES

Fecha presentación = 26-Dic-2000

## DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PHARMACIA CORPORATION ✓

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Estados Unidos de América ✓

Departamento o Estado

Illinois

Ciudad

Chicago

Dirección

## (74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

RAMIRO CASTRO DUQUE ✓

Dirección

Cra 7 No 16-56 Piso 9

## DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

Subhash Desai, Sreekant Nadkarni, Randy J. Wald, Gary  
A. DeBrincat,

Dirección y Domicilio

Wilmette, Illinois, Gurnee, Illinois, Portage,  
Michigan, Plainwell, Michigan, Estados Unidos de  
América (Respectivamente)

## DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención COMPOSICIONES DE LIBERACION DUAL DE UN INHIBIDOR DE

CICLOOXIGENASA-2

(Caso: Celecoxib)

PRIORIDAD REIVINDICADA  
BAJO EL CONVENIO DE PARISSI ☒ XNO ☐

(33) País US

(32) Fecha 00-02-10

(31) No. Solicitud 60/181,604

US

00-05-05

60/202,270

No tener por de  
Extemporaneas  
fol 209  
(las dos)

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/44, 31/40

**RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION**

Suministrar composiciones farmacéuticas que comprenden una o más unidades de  
dosís administrables oralmente, incluyendo cada una celecoxib en una fracción  
de liberación inmediata y una fracción de liberación controlada, liberación  
lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación,  
liberación sostenida o liberación extendida, las composiciones son útiles en el  
tratamiento o profilaxis de condiciones o trastornos mediados por  
ciclooxigenasa-2.

**ANEXOS DE LA SOLICITUD**

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

☐

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C

☐

Recibo de la tasa respectiva \$608.000 (Recibo No.65,595)

☒

Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)

☐

Traducción oficial

☐

Capítulo descriptivo

☒

Dibujos, planos necesarios

☐

Capítulo reivindicatorio

☒

Tarjeta archivo propietarios según formato

☒

Tarjeta archivo temático según formato

☐

Extracto para resumen o para publicación según formato

☐

Arte final 12 x 12 cms

☐

**SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES  
NUEVA Y DE MI PROPIEDAD**



**FIRMA DEL APODERADO**

**CC.**

**Diciembre 26, 2000  
CPB/hsr.  
TP. No.**



# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 65 595  
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2000

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO  
Radicacion : 00097644 00000000 Folios 25  
Fecha (RCB) 2000-12-26 17:18 09  
Tramite 602 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA  
Dependencia: 2309 DIVISION DE SECTORES CRECIENDO

### \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE           | TIPO PAGO    | BANCO         | SUCURSAL | CUENTA      | No PAGO | Vr PAGO      |
|-----------------------|--------------|---------------|----------|-------------|---------|--------------|
| BRIGARD & CASTRO LTDA | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | BOGOTA   | 050-00110-6 | 2694119 | 3 648 000 00 |

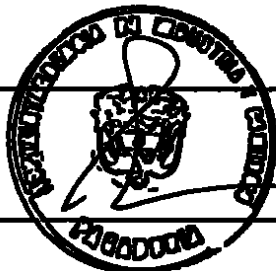
### \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT | RENTISTICO  | CONCEPTO                           | TOTAL CONCEPTO |
|------|-------------|------------------------------------|----------------|
| 1    | 50005-01-01 | SOLICITUDES                        |                |
|      |             | 1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN | 608 000 00     |
|      |             | TOTAL                              | \$ 608,000 00  |

SON SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No



Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10  
Conmutador 334 12 21  
Fax 281 31 25  
e-mail Info@sic.gov.co  
Santa Fe de Bogotá, D C ,Colombia

**SOLICITUD DE CARTAS DE PATENTE**

**para**

**COMPOSICIONES DE LIBERACIÓN DUAL DE UN INHIBIDOR  
DE CICLOOXIGENASA-2**

**por**

**Subhash Desai, Sreekant Nadkarni, Randy J. Wald y Gary A.  
DeBrincat**

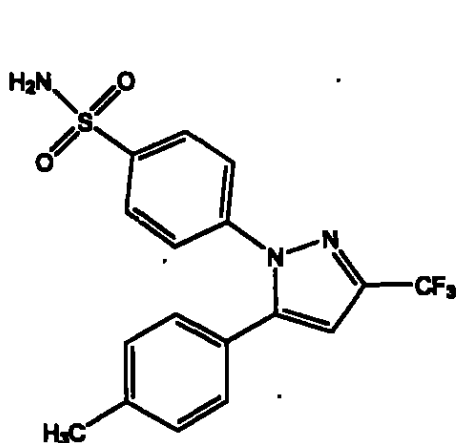
COMPOSICIONES DE LIBERACIÓN DUAL DE UN INHIBIDOR  
DE CICLOOXIGENASA-2

CAMPO DE LA INVENCION

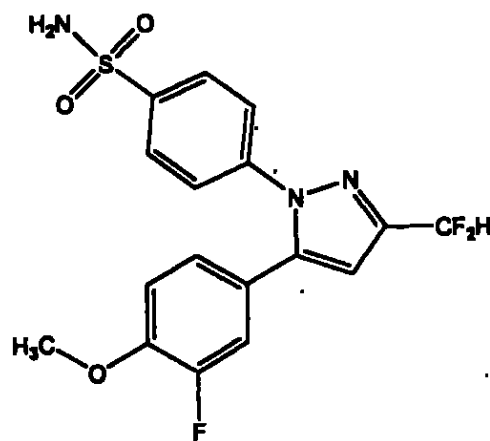
La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas administrables por vía oral que contienen un fármaco inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 como ingrediente activo, a procesos para preparar dichas composiciones, a métodos de tratamiento de trastornos mediados por ciclooxigenasa-2 que comprenden administrar oralmente dichas composiciones a un sujeto, y al uso de dichas composiciones en la manufactura de medicamentos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se han reportado numerosos compuestos que tienen un efecto inhibidor selectivo, terapéutica y/o profilácticamente útil, de ciclooxigenasa-2 (COX-2), y se han descrito como teniendo utilidad en el tratamiento o prevención de trastornos específicos mediados por COX-2 o de dichos trastornos en general. Entre dichos compuestos se encuentra un gran número de bencenosulfonamidas pirazolil sustituidas como se reportan en la Patente de los Estados Unidos No. 5,760,068 a Talley y colegas, inclusive por ejemplo el compuesto 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida, referida aquí como celecoxib (I), y el compuesto 4-[5-(4-fluoro-4-metoxifenil)-3-difluorometil]-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida, también referida aquí como deracoxib (II).

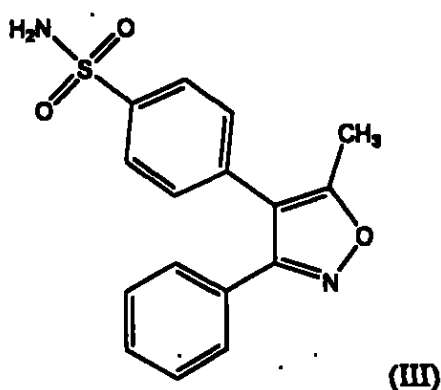


(I)

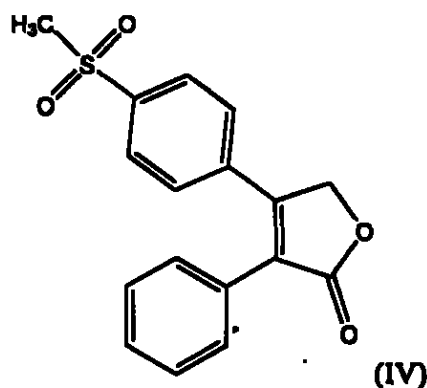


(II)

Otros compuestos reportados por tener un efecto inhibidor selectivo, terapéutica y/o profilácticamente útil, de ciclooxigenasa-2 (COX-2) son bencenosulfonamidas isoxazolil sustituidas como se reportan en la Patente de los Estados Unidos No. 5,633,272 a Talley y *colegas*, que incluyen el compuesto 4-[5-metil-3-fenilisoxazol-4-il]bencenosulfonamida, también referida aquí como valdecóxib (III).



Aún otros compuestos reportados por tener un efecto inhibidor selectivo, terapéutica y/o profilácticamente útil, de ciclooxigenasa-2 (COX-2) son furanonas (metilsulfonil)fenil sustituidas como se reportan en la Patente de los Estados Unidos No. 5,474,995 a Ducharme y *colegas*, que incluyen el compuesto 3-fenil-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-5H-furan-2-ona, también referida aquí como rofecoxib (IV).



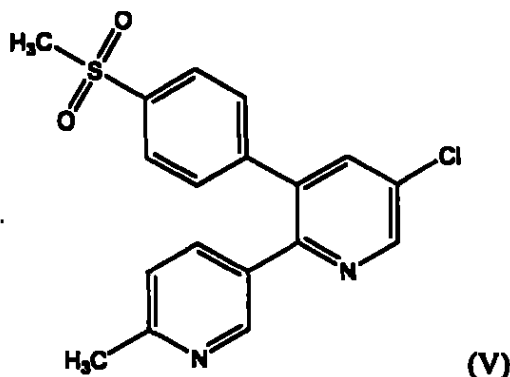
La Patente de los Estados Unidos No. 5,981,576 a Belley y *colegas* revela una serie de (metilsulfonil)fenil furanonas de las que se dice que son útiles como fármacos inhibidores selectivos de COX-2, inclusive 3-(1-

00 097 644

X

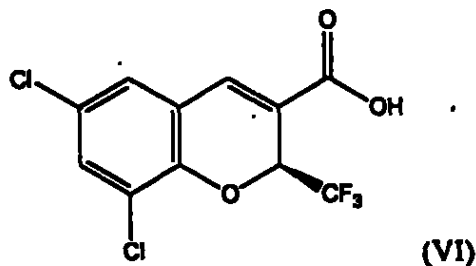
ciclopropilmetoxi)-5,5-dimetil-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-5H-furan-2-ona y 3-(1-ciclopropiletoxi)-5,5-dimetil-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-5H-furan-2-ona.

La Patente de los Estados Unidos No. 5,861,419 a Dube y colegas revela piridinas de las que se dice que son útiles como fármacos inhibidores selectivos de COX-2, inclusive por ejemplo el compuesto 5-cloro-3-(4-metilsulfonil)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina (V).



La Solicitud de Patente Europea No. 0 863 134 revela el compuesto 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona que se dice que es útil como fármaco inhibidor selectivo de COX-2.

La Patente de los Estados Unidos No. 6,034,256 revela una serie de benzopiranos de los que se dice que son útiles como fármacos inhibidores selectivos de COX-2, inclusive el compuesto ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico (VI).



Muchos fármacos inhibidores selectivos de COX-2, que incluyen celecoxib, deracoxib, valdecoxib y rofecoxib, son hidrofóbicos y tienen baja solubilidad en agua. Esto ha presentado dificultades prácticas en la

formulación de dichos fármacos para administración oral, particularmente donde se desea o requiere la iniciación temprana del efecto terapéutico.

Ilustrativamente, la formulación de celecoxib para administración oral efectiva a un sujeto ha sido complicada hasta ahora por las propiedades físicas y químicas únicas de celecoxib, particularmente su baja solubilidad y factores asociados con su estructura cristalina, inclusive cohesividad, baja densidad bruta y baja compresibilidad. El celecoxib es inusualmente insoluble en medios acuosos. El celecoxib no formulado no se disuelve y dispersa fácilmente para absorción rápida en el tracto gastrointestinal cuando se administra oralmente, por ejemplo, en forma de cápsula. Además, el celecoxib no formulado, que tiene una morfología cristalina que tiende a formar agujas cohesivas alargadas, se fusiona típicamente en una masa monolítica al momento de la compresión en el dado de tableteado. Incluso cuando se combina con otras sustancias, los cristales del celecoxib tienden a separarse de las demás sustancias y se aglomeran durante el mezclado de la composición resultando en una composición no uniformemente mezclada que contiene agregados indeseablemente grandes de celecoxib. En consecuencia, es difícil preparar una composición farmacéutica que contenga celecoxib que presente la uniformidad de mezcla deseada. Adicionalmente, durante la preparación de las composiciones de celecoxib se afrontan problemas de manipulación derivados, por ejemplo, de la baja densidad bruta del celecoxib. Por consiguiente, existe una necesidad de soluciones a numerosos problemas asociados con la preparación de composiciones y formas de dosificación que comprenden celecoxib, particularmente unidades de dosis administrables oralmente.

En general, existe una necesidad de formulaciones administrables oralmente de fármacos inhibidores selectivos de COX-2 con baja solubilidad en agua, poseyendo dichas formulaciones una o más de las siguientes características relativas a dichos fármacos cuando no formulados o a otras composiciones de dichos fármacos:

- (1) solubilidad mejorada;
- (2) menor tiempo de desintegración;

- (3) menor tiempo de disolución;
- (4) friabilidad reducida de la tableta;
- (5) mayor dureza de la tableta;
- (6) mayor humectabilidad;
- (7) mayor compresibilidad;
- (8) propiedades de flujo mejoradas de composiciones líquidas y sólidos particulados;
- (9) mejor estabilidad física de la composición terminada;
- (10) tamaño reducido de la tableta o cápsula;
- (11) uniformidad mejorada de mezcla;
- (12) uniformidad mejorada de la dosis;
- (13) control mejorado de la variación del peso durante la encapsulación y/o tableteado;
- (14) mayor densidad de los gránulos para composiciones húmedas granuladas;
- (15) consumo reducido de agua para formulación húmeda;
- (16) menor tiempo de granulación húmeda; y
- (17) menor tiempo de secado para mezclas granuladas húmedas.

Más específicamente, existe una especial necesidad de formulaciones administrables oralmente de fármacos inhibidores selectivos de COX-2 de baja solubilidad en agua que incluyen celecoxib, composiciones que proporcionan tanto una rápida iniciación del efecto terapéutico como una duración más prolongada del efecto terapéutico que los fármacos no formulados inhibidores selectivos de COX-2 o formulaciones conocidas de dichos fármacos. En la medida en que la rápida iniciación del efecto terapéutico se relaciona con parámetros farmacocinéticos tales como una elevada concentración máxima en el suero sanguíneo del fármaco ( $C_{max}$ ) y un corto tiempo a partir de la administración oral para alcanzar dicha concentración máxima en el suero sanguíneo ( $T_{max}$ ), existe una necesidad especial de formulaciones administrables oralmente de fármacos inhibidores selectivos de COX-2 con baja solubilidad en agua, por ejemplo celecoxib, formulaciones que proporcionen una mayor  $C_{max}$  y/o un  $T_{max}$  más

temprano que los fármacos no formulados inhibidores selectivos de COX-2 o formulaciones conocidas de dichos fármacos. Al mismo tiempo, en la medida en que la mayor duración del efecto terapéutico se relaciona con parámetros farmacocinéticos tales como una vida media prolongada de la concentración en el suero sanguíneo del fármaco luego de que se alcanza la  $C_{max}$ , conocida también como vida media terminal ( $T_{1/2}$ ), existe una especial necesidad de formulaciones administrables oralmente de fármacos inhibidores selectivos de COX-2, formulaciones que proporcionan una  $T_{1/2}$  más prolongada que los fármacos no formulados inhibidores selectivos de COX-2 o formulaciones conocidas de dichos fármacos. Una composición única que satisfaga tanto la necesidad de una mayor  $C_{max}$  y/o un  $T_{max}$  más temprano como la necesidad de una  $T_{1/2}$  más prolongada aumentaría dramáticamente la utilidad terapéutica de dichos fármacos en una amplia variedad de situaciones.

Como se indica aquí en adelante, el tratamiento con fármacos inhibidores selectivos de COX-2 es indicado o potencialmente indicado en una gama muy amplia de condiciones y trastornos mediados por ciclooxigenasa-2. Sería beneficioso proporcionar formulaciones que exhiban una farmacocinética consistente con una rápida iniciación y una duración prolongada del efecto terapéutico especialmente para el tratamiento de trastornos donde se desea o requiere el pronto alivio del dolor u otros síntomas y donde se requiere o prefiere una administración de un vez-al-día.

Los fármacos inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 que incluyen celecoxib con baja solubilidad en agua se formulan convenientemente en forma de particulado sólido. Las partículas individuales o primarias del fármaco pueden dispersarse en un medio líquido, como en una formulación de suspensión, o pueden agregarse para formar partículas secundarias o gránulos que pueden encapsularse para proporcionar una forma de dosificación en cápsula, o comprimirse o moldearse para proporcionar una forma de dosificación en tableta.

114

Se conocen y emplean numerosos procesos en el arte para preparar formulaciones de fármacos que tienen tamaños de partículas primarias en una rango deseado, o que tienen un tamaño deseado de partículas medianas, o que tienen una distribución de tamaño de partícula caracterizada por un parámetro tal como  $D_{90}$ , que se define aquí como una medida lineal del diámetro con un valor tal que el 90% en volumen de las partículas en la formulación, en la dimensión más larga de las partículas, son más pequeñas que el diámetro. Para efectos prácticos, generalmente es adecuada una determinación de  $D_{90}$  basada en el 90% en peso más que en volumen.

Para efectos de consistencia con publicaciones anteriores, los términos "micropartícula" y "nanopartícula" se definen aquí como en la Patente de los Estados Unidos No. 5,384,124 a Courteille y colegas para referirse a partículas que tienen respectivamente un diámetro de entre 1  $\mu\text{m}$  y 2000  $\mu\text{m}$ , y un diámetro de menos de 1  $\mu\text{m}$  (1000 nm). La preparación de micropartículas y nanopartículas, de acuerdo con la Patente de los Estados Unidos No. 5,384,124, "se usa principalmente para retardar la disolución de principios activos". Sin embargo, la Patente de los Estados Unidos No. 5,145,684 a Liversidge y colegas revela composiciones de nanoparticulados de las que se afirma que proporcionan "biodisponibilidad inesperadamente alta" de fármacos, particularmente fármacos que tienen 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 una tasa aparente más alta de absorción a partir de la administración oral de una dispersión de nanoparticulado (tamaño medio de las partículas 240-300 nm) que a partir de la administración de una dispersión de microparticulado (rango del tamaño de partícula 20-30  $\mu\text{m}$ ) de naproxeno.

Nanopartículas que comprenden o que están conformadas esencialmente por un fármaco inhibidor selectivo de COX-2 con baja solubilidad en agua pueden prepararse de acuerdo con cualquier proceso aplicado previamente a la preparación de otros fármacos escasamente solubles en agua en forma de nanoparticulado. Procesos apropiados, sin

12 12

restricción, se revelan ilustrativamente para dichos otros fármacos en patentes y publicaciones enumeradas a continuación e incorporadas aquí por referencia.

Patente de los Estados Unidos No. 4,826,689 a Violanto & Fischer.

Patente de los Estados Unidos ya citada No. 5,145,684.

Patente de los Estados Unidos No. 5,298,262 a Na & Rajagopalan.

Patente de los Estados Unidos No. 5,302,401 a Liversidge *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,336,507 a Na & Rajagopalan.

Patente de los Estados Unidos No. 5,340,564 a Illig & Sarpotdar.

Patente de los Estados Unidos No. 5,344,702 a Na & Rajagopalan.

Patente de los Estados Unidos No. 5,352,459 a Hollister *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,354,560 a Lovrecich.

Patente de los Estados Unidos No. 5,384,124.

Patente de los Estados Unidos No. 5,429,824 a June.

Patente de los Estados Unidos No. 5,503,723 a Ruddy *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,510,118 a Bosch *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,518,187 a Bruno *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,518,738 a Eickhoff *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,534,270 a De Castro.

Patente de los Estados Unidos No. 5,536,508 a Canal *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,552,160 a Liversidge *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,560,931 a Eickhoff *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,565,188 a Wong *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,569,448 a Wong *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,571,536 a Eickhoff *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,573,783 a Dasieno & Stetsko.

Patente de los Estados Unidos No. 5,580,579 a Ruddy *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,585,108 a Ruddy *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,587,143 a Wong.

Patente de los Estados Unidos No. 5,591,456 a Franson *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,622,938 a Wong.

Patente de los Estados Unidos No. 5,662,883 a Bagchi *y colegas*.

13 13

Patente de los Estados Unidos No. 5,665,331 a Bagchi *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,718,919 a Ruddy *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,747,001 a Wiedmann *y colegas*.  
Publicación de Patente Internacional ya citada No. WO 93/25190.  
Publicación de Patente Internacional No. WO 96/24336.  
Publicación de Patente Internacional No. WO 97/14407.  
Publicación de Patente Internacional No. WO 98/35666.  
Publicación de Patente Internacional No. WO 99/65469.  
Publicación de Patente Internacional No. WO 00/18374.  
Publicación de Patente Internacional No. WO 00/27369.  
Publicación de Patente Internacional No. WO 00/30615.

Una persona de habilidades ordinarias en el arte adaptará fácilmente los procesos allí descritos a la preparación de un fármaco inhibidor selectivo de COX-2, poco soluble en agua, en forma de nanoparticulado. Alternativamente, un fármaco inhibidor selectivo de COX-2 de baja solubilidad en agua puede formularse en solución en un solvente farmacéuticamente aceptable tal como un polipropilén glicol que tenga un peso molecular medio de alrededor de 400 ("PEG-400"). Formulaciones en solución permiten típicamente la rápida absorción del fármaco disuelto, produciendo en algunos casos una iniciación más rápida del efecto terapéutico de lo que es posible con formulaciones de nanoparticulado.

Pueden formularse soluciones y suspensiones de nanopartículas y/o micropartículas como formas de dosificación líquida, midiéndose la dosis requerida, por ejemplo, utilizando una taza, al momento de la administración. Alternativamente, pueden formularse soluciones y suspensiones como líquidos fluidos o como geles en artículos de dosis unitaria tales como bolsitas o cápsulas blandas. Las bolsitas se abren y sólo se administra oralmente el contenido al sujeto; las cápsulas blandas son una forma de dosificación más conveniente ya que se administra toda la cápsula oralmente. Típicamente, las paredes de la cápsula blanda se componen preponderantemente de gelatina y los términos "softgel" ("gel blando") y

14 15  
"gelcap" ("cápsula gelatinosa") se emplean a veces para describir estas formulaciones.

Medicamentos anti-inflamatorios, antipiréticos y analgésicos, por ejemplo, fármacos anti-inflamatorios no esteroides (NSAIDs) y opioides se han formulado no frecuentemente como soluciones de liberación rápida, geles o cápsulas blandas para administración oral. Sin embargo, procesos ilustrativos para preparar dichas formulaciones se revelan en las referencias individualmente citadas a continuación.

Patente de los Estados Unidos No. 5,859,060 a Platt.

Solicitud de Patente Europea No. 0 945 131.

Solicitud de Patente Japonesa Publicada No. 03/106815.

La prolongación de la vida media de un fármaco administrado oralmente es posible mediante una variedad de tecnologías de liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida conocidas en el arte. Típicamente dichas tecnologías implican formular el fármaco en una matriz de polímero a partir de la cual el fármaco se libera gradualmente, o proteger el fármaco de una liberación inmediata por medio de una capa de barrera que se degrada con el tiempo en el tracto gastrointestinal. Ejemplos de capas de barrera incluyen liposomas, nanocápsulas, microcápsulas y recubrimientos sobre gránulos, perlas o tabletas. Formas de dosificación pueden ser líquidos (*verbi gracia*, suspensiones) o artículos de dosis unitaria (*verbi gracia*, tabletas, cápsulas o cápsulas blandas).

Procesos ilustrativos que se han contemplado para preparar formulaciones de liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida de opioides, NSAIDs y otros fármacos analgésicos, antipiréticos y anti-inflamatorios se revelan en las patentes y publicaciones enumeradas a continuación, cada una de las cuales se incorpora aquí por referencia.

Patente de los Estados Unidos No. 3,362,880 a Jeffries.

15 / 15

Patente de los Estados Unidos No. 4,308,251 a Dunn & Lampard.  
Patente de los Estados Unidos No. 4,316,884 a Alam & Eichel.  
Patente de los Estados Unidos No. 4,571,333 a Hsias & Kent.  
Patente de los Estados Unidos No. 4,316,884 a Alam & Eichel.  
Patente de los Estados Unidos No. 4,601,894 a Hanna & Vadino.  
Patente de los Estados Unidos No. 4,708,861 a Popescu *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 4,749,575 a Rotman.  
Patente de los Estados Unidos No. 4,765,989 a Wong *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 4,795,641 a Kashdan.  
Patente de los Estados Unidos No. 4,847,093 a Ayer & Wong.  
Patente de los Estados Unidos No. 4,867,985 a Heafield *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 4,982,778 a Theeuwes *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 4,940,588 a Sparks & Geoghegan.  
Patente de los Estados Unidos No. 4,975,284 a Stead & Nabahi.  
Patente de los Estados Unidos No. 4,980,175 a Chavkin & Mackles.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,055,306 a Barry *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,082,668 a Wong *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,160,742 a Mazer *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,160,744 a Jao *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,190,765 a Jao *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,273,760 a Oshlack *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,275,820 a Chang.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,292,534 a Valentine & Valentine.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,296,236 a Santus & Golzi.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,415,871 a Pankhania *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,427,799 a Valentine & Valentine.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,451,409 a Rencher *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,455,046 a Baichwal.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,460,825 a Roche.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,472,711 a Baichwal.

Patente de los Estados Unidos No. 5,472,712 a Oshlack *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,478,574 a Mendell.

Patente de los Estados Unidos No. 5,518,730 a Fuisz.

Patente de los Estados Unidos No. 5,523,095 a Modi.

Patente de los Estados Unidos No. 5,527,545 a Santus *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,536,505 a Wilson *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,571,533 a Santus *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,674,533 a Santus *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,773,025 a Baichwal.

Patente de los Estados Unidos No. 5,858,344 a Müller & Cremer.

Patente de los Estados Unidos No. 6,093,420 a Baichwal.

Publicación de Patente Internacional No. WO 87/00044.

Publicación de Patente Internacional No. WO 89/08119.

Publicación de Patente Internacional No. WO 91/16920.

Publicación de Patente Internacional No. WO 92/13547.

Publicación de Patente Internacional No. WO 93/10760.

Publicación de Patente Internacional No. WO 93/10769.

Publicación de Patente Internacional No. WO 93/12765.

Publicación de Patente Internacional No. WO 93/17673.

Publicación de Patente Internacional No. WO 95/14460.

Publicación de Patente Internacional No. WO 96/16638.

Publicación de Patente Internacional No. WO 98/01117.

Publicación de Patente Internacional No. WO 99/12254.

Publicación de Patente Internacional No. WO 99/61005.

Solicitud de Patente Belga No. 900 824.

Solicitud de Patente Europea No. 0 147 780.

Solicitud de Patente Europea No. 0 438 249.

Solicitud de Patente Europea No. 0 516 141.

Solicitud de Patente Europea No. 0 875 245.

Solicitud de Patente Europea No. 0 945 137.

Solicitud de Patente Francesa No. 2 584 604.

Solicitud de Patente Japonesa Publicada No. 56/030402.

17  
Solicitud de Patente Japonesa Publicada No. 60/072813.

Solicitud de Patente Japonesa Publicada No. 63/174925.

Solicitud de Patente Japonesa Publicada No. 10/298064.

Se han realizado intentos para formular ciertas NSAIDs, opioides u otros fármacos antipiréticos o anti-inflamatorios en composiciones únicas de liberación dual que tienen tanto una fracción de liberación inmediata como una fracción del fármaco de liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida. Dichas composiciones se han revelado, por ejemplo, para NSAIDs generalmente en las referencias citadas en forma individual inmediatamente a continuación:

Patente de los Estados Unidos No. 4,980,170 a Schneider y *colegas*.

Publicación Internacional No. WO 99/12524.

Dichas composiciones de liberación dual se han revelado ilustrativamente para el ibuprofeno en las referencias citadas en forma individual inmediatamente a continuación:

Patente de los Estados Unidos No. 5,681,583 a Conte y *colegas*.

Publicación Internacional No. WO 96/41617.

Dichas composiciones de liberación dual se han revelado ilustrativamente para el naproxeno en las referencias citadas en forma individual inmediatamente a continuación:

Patente de los Estados Unidos No. 4,888,178 a Rotini & Marchi.

Patente de los Estados Unidos No. 5,609,884 a Desai.

Varios factores inciden en la disolución de un medio solvente de un fármaco a partir de su vehículo, incluyendo el área superficial del fármaco presentado al medio solvente, la solubilidad del fármaco y las fuerzas impulsoras de la concentración de saturación de los materiales disueltos en el medio solvente. No obstante estos factores, se ha establecido una fuerte correlación entre el tiempo de disolución *in vitro* determinado para una forma de dosificación y la rata de liberación del fármaco *in vivo*. Esta correlación se encuentra tan firmemente establecida en el arte que el tiempo de disolución se ha vuelto generalmente descriptivo del potencial de

liberación del fármaco para el componente activo de la composición de dosificación unitaria particular. En vista de esta relación, es evidente que el tiempo de disolución determinado para una composición es una de las características fundamentales importantes para considerar cuando se evalúan composiciones de liberación dual.

Fármacos inhibitorios selectivos de ciclooxigenasa-2 no se han formulado previamente en formas de dosificación de liberación dual. Ciertos fármacos de esta clase tienen una vida media suficientemente larga, incluso cuando se formulan convencionalmente para administración oral, para ser apropiados para administración una-vez-al-día. Por ejemplo, la Solicitud de Patente Canadiense No. 2,254,061 revela que la 3-fenil-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-5H-furan-2-ona inhibidora selectiva de ciclooxigenasa-2, también conocida como rofecoxib, tiene una vida media suficiente para proporcionar un efecto terapéutico durante un período de 24 horas.

### SUMARIO DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención, un fármaco inhibidor selectivo de COX-2 de baja solubilidad en agua se formula en una forma de dosificación administrable oralmente que tiene propiedades de liberación dual tales que la iniciación del efecto terapéutico es más rápida, pero al mismo tiempo es más prolongada la duración del efecto terapéutico, que la que se logra con formulaciones conocidas de dichos fármacos.

Una incorporación de la invención es una composición que comprende un fármaco inhibidor selectivo de COX-2 de baja solubilidad en agua, preferiblemente celecoxib que, al administrarse oralmente a un sujeto, exhibe propiedades farmacocinéticas que tienen como resultado (a) una mayor concentración máxima en el suero sanguíneo ( $C_{max}$ ) y/o un tiempo más corto después de la administración para alcanzar el ( $T_{max}$ ), y (b) una vida media terminal más larga de concentración del fármaco en el suero sanguíneo ( $T_{1/2}$ ), que las composiciones anteriores. Se contempla que se obtienen un  $C_{max}$  mayor y/o un más  $T_{max}$  corto (*es decir*, propiedades de liberación inmediata) proporcionando una primera fracción del fármaco en

la composición (i) en forma de partículas sólidas que incluyen el fármaco con un tamaño de partícula  $D_{90}$  menor que alrededor de  $1\ \mu\text{m}$ , o (ii) en forma de una solución del fármaco en un solvente farmacéuticamente aceptable. Se contempla que se obtiene una  $T_{1/2}$  más prolongada proporcionando una segunda fracción del fármaco en la composición (i) en forma de partículas sólidas que incluyen el fármaco con un tamaño de partícula  $D_{90}$  mayor que alrededor de  $25\ \mu\text{m}$ , o (ii) en forma de partículas de cualquier tamaño conveniente de partículas  $D_{90}$  que produzcan una liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida de celecoxib. Preferiblemente la  $T_{1/2}$  así obtenida tiene como resultado que se mantiene una concentración terapéutica en el suero sanguíneo del fármaco durante 24 horas por lo menos después de la administración oral.

Por consiguiente, se provee ahora una composición farmacéutica que comprende una o más unidades de dosis administrables oralmente, cada una de las cuales comprende una primera fracción de un fármaco inhibidor selectivo de COX-2 de baja solubilidad en agua, preferiblemente celecoxib, en una cantidad de alrededor de 10 mg a alrededor de 400 mg, estando esta primera fracción en solución en un solvente farmacéuticamente aceptable y/o estando presente en partículas sólidas con un tamaño de partícula  $D_{90}$  menor que alrededor de  $1\ \mu\text{m}$ ; y una segunda fracción del fármaco en una cantidad de alrededor de 10 mg a alrededor de 400 mg, estando presente esta segunda fracción en partículas sólidas con un tamaño de partícula  $D_{90}$  mayor que alrededor de  $25\ \mu\text{m}$  y/o en partículas de liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida; en donde la primera fracción y la segunda fracción del fármaco se hallan presentes en una relación de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:10 en la composición.

Las unidades de dosis que comprenden la composición pueden ser en forma de artículos sólidos discretos, tales como tabletas, píldoras, cápsulas duras o blandas, trociscos [discos medicados], bolsitas o pastillas;

alternativamente, la composición puede ser en forma de una masa fluida sustancialmente homogénea, tal como un particulado o sólido granular o una suspensión líquida, a partir de la cual se pueden retirar unidades de dosis única en forma medible.

En una incorporación particularmente preferida, las unidades de dosis son tabletas que comprenden cada una una primera fracción de un fármaco inhibidor selectivo de COX-2 de baja solubilidad en agua, preferiblemente celecoxib, en una cantidad de alrededor de 10 mg a alrededor de 400 mg, estando esta primera fracción en partículas sólidas de liberación inmediata con un tamaño de partícula  $D_{90}$  menor que alrededor de 1  $\mu\text{m}$ ; y una segunda fracción del fármaco en una cantidad de alrededor de 10 mg a alrededor de 400 mg, estando distribuida esta segunda fracción en una matriz de liberación sostenida que incluye hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) con una viscosidad, 2% en agua, de alrededor de 100 a alrededor de 8000 cP; en donde la primera fracción y la segunda fracción del fármaco se hallan presentes en una relación de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:10 en la composición. Las dos fracciones del fármaco pueden distribuirse más o menos homogéneamente a través de cada tableta, pero preferiblemente las dos fracciones vienen contenidas en capas discretas o zonas de cada tableta.

En otra incorporación particularmente preferida la unidades de dosis son tabletas o, más preferiblemente, cápsulas que comprenden cada una una primera fracción de un fármaco inhibidor selectivo de COX-2 de baja solubilidad en agua, preferiblemente celecoxib, en una cantidad de alrededor de 10 mg a alrededor de 400 mg, estando esta primera fracción en partículas sólidas de liberación inmediata con un tamaño de partícula  $D_{90}$  menor que alrededor de 1  $\mu\text{m}$ ; y una segunda fracción del fármaco en una cantidad de alrededor de 10 mg a alrededor de 400 mg, estando presente esta segunda fracción en una multiplicidad de perlas sólidas, cada una con un recubrimiento de liberación sostenida que comprende uno o más polímeros erosionables o hinchables farmacéuticamente aceptables; en donde la primera fracción y la segunda fracción del fármaco se hallan presentes en una relación de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:10 en la

composición. Polímeros erosionables o hinchables preferidos son etilcelulosa y polímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico y ésteres de los mismos. Preferiblemente la primera fracción del fármaco se halla presente en una multiplicidad de perlas sólidas similares en tamaño a las perlas que contienen la segunda fracción pero que no tienen recubrimiento o que tienen un recubrimiento que no es un recubrimiento de liberación sostenida.

También se provee un método para tratar una condición médica o trastorno en un sujeto en donde está indicado el tratamiento con un inhibidor de ciclooxigenasa-2, que comprende administrar oralmente una o más unidades de dosis, típicamente alrededor de 1 a alrededor de 4 unidades de dosis, de una composición de la invención una vez al día.

Otras características de esta invención serán evidentes en parte y en parte se harán notar a continuación.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1 muestra perfiles de disolución *in vitro* de cuatro formulaciones en cápsulas de celecoxib en comparación con una formulación comercial en cápsulas de celecoxib.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El término "administración oral" incluye aquí cualquier forma de administración de un agente terapéutico o una composición del mismo que se pone en la boca del sujeto, sea que se ingiera o no el agente o composición. Por consiguiente, "administración oral" incluye la administración bucal y sublingual, así como esofágica. La absorción del agente puede ocurrir en cualquier parte o partes del tracto gastrointestinal incluyendo la boca, el esófago, el estómago, el duodeno, el íleo y el colon.

El término "administrable oralmente" significa aquí un medio apropiado para administración oral.

El término "sujeto", en este caso a quien se le administra un agente terapéutico o composición del mismo, incluye un paciente humano de

cualquiera de los dos sexos y de cualquier edad, e incluye igualmente cualquier animal no humano, particularmente un animal doméstico o mascota, ilustrativamente un gato, un perro o un caballo.

El término "unidad de dosis" significa aquí una porción de una composición farmacéutica que contiene una cantidad de un agente terapéutico, en el presente caso celecoxib, apropiada para una administración oral única para producir un efecto terapéutico. Típicamente una unidad de dosis, o una pequeña pluralidad (hasta alrededor de 4), proporciona una cantidad suficiente del agente para producir el efecto deseado.

El término "presente en partículas sólidas" aplicado en este caso al celecoxib abarca composiciones en donde las partículas sólidas están conformadas esencialmente por celecoxib y composiciones en donde las partículas sólidas incluyen celecoxib en íntima mezcla con uno o más de otros ingredientes. Estos otros ingredientes pueden comprender uno o más agentes terapéuticos distintos del celecoxib y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los términos "liberación controlada", "liberación lenta", "liberación programada", "liberación temporizada", "liberación por pulsación", "liberación sostenida" y "liberación extendida" en relación con partículas o formulaciones [especificadas] aquí tienen los significados asignados en las referencias ya citadas, cuya revelación pertinente se incorpora aquí por referencia. Procesos adecuados para preparar dichas partículas de "liberación controlada", "liberación lenta", "liberación programada", "liberación temporizada", "liberación por pulsación", "liberación sostenida" o "liberación extendida" que comprenden celecoxib útil en composiciones de la presente invención incluyen aquellos revelados para otros fármacos en las referencias citadas anteriormente.

El término "excipiente" significa aquí cualquier sustancia, no en sí misma un agente terapéutico, utilizada como transportador o vehículo para la administración de un agente terapéutico a un sujeto o agregada a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o

23

almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una unidad de dosis de la composición en un artículo discreto tal como una cápsula o tableta apropiada para administración oral. Los excipientes pueden incluir, a modo de ilustración y no de limitación, diluyentes, desintegrantes, agentes aglutinantes, adhesivos, agentes humectantes, polímeros, lubricantes, resbalantes, sustancias agregadas para enmascarar o contrarrestar un sabor u olor desagradable, sabores, colorantes, fragancias y sustancias añadidas para mejorar la apariencia de la composición.

El término "sustancialmente homogénea", con referencia a una composición farmacéutica que comprende varios componentes, significa que los componentes se hallan lo suficientemente mezclados de manera que los componentes individuales no se encuentran presentes como capas discretas y que no forman gradientes de concentración dentro de la composición.

Composiciones farmacéuticas novedosas de acuerdo con la presente invención comprenden una o más unidades de dosis administrables oralmente. Cada unidad de dosis comprende celecoxib en una cantidad total terapéuticamente efectiva de alrededor de 20 mg a alrededor de 800 mg, repartida proporcionalmente entre dos fracciones cada una de alrededor de 10 mg a alrededor de 400 mg tal como se describe aquí.

Las composiciones de la invención comprenden una o más unidades de dosis administrables oralmente. Cada unidad de dosis comprende un fármaco inhibidor selectivo de COX-2 de baja solubilidad en agua, ilustrativamente celecoxib, en una cantidad terapéuticamente efectiva que es preferiblemente alrededor de 5 mg a alrededor de 1000 mg, más preferiblemente, alrededor de 10 mg a alrededor de 1000 mg.

Se entenderá que una cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 para un sujeto depende *inter alia* del peso corporal del sujeto. Donde el fármaco es celecoxib y el sujeto es un niño o un animal pequeño (*verbigracia*, un perro), por ejemplo, una cantidad de celecoxib relativamente baja en el rango preferido de alrededor de 10 mg a alrededor de 1000 mg tiende a producir concentraciones en el suero

sanguíneo consistentes con efectividad terapéutica. Donde el sujeto es un humano adulto o un animal grande (*verbigracia*, un caballo, la obtención de dichas concentraciones en el suero sanguíneo de celecoxib tiende a requerir unidades de dosis que contengan una cantidad relativamente mayor de celecoxib. Para un adulto humano, una cantidad terapéuticamente efectiva de celecoxib por unidad de dosis en una composición de la presente invención es típicamente alrededor de 50 mg a alrededor de 400 mg. Cantidades especialmente preferidas de celecoxib por unidad de dosis son alrededor de 100 mg a alrededor de 200 mg, por ejemplo alrededor de 100 mg o alrededor de 200 mg.

Para otros fármacos inhibidores selectivos de COX-2, una cantidad del fármaco por unidad de dosis puede estar en el rango conocido por ser terapéuticamente efectivo para dichos fármacos. Preferiblemente, la cantidad por unidad de dosis se encuentra en un rango que proporciona equivalencia terapéutica al celecoxib en los rangos de dosis indicados inmediatamente antes. En una incorporación, la primera fracción que proporciona liberación inmediata, es en forma de partículas que tienen un tamaño de partícula  $D_{90}$  menor que alrededor de  $1\mu\text{m}$ . Típicamente, en esta incorporación sustancialmente todas las partículas son nanopartículas, es decir, partículas sólidas de diámetro menor que  $1\mu\text{m}$  en la dimensión más larga de las partículas. En dichas partículas, el fármaco inhibidor selectivo de COX-2 puede hallarse presente solo o en mezcla íntima con uno o más excipientes.

Los efectos sobre las propiedades farmacocinéticas de reducir el tamaño de partícula desde el rango de micropartícula (mayor que  $1\mu\text{m}$  de diámetro) al rango de nanopartículas es por lo general impredecible para cualquier fármaco particular o clase de fármacos. De acuerdo con la presente invención, un fármaco inhibidor selectivo de COX-2 de baja solubilidad en agua, preferiblemente celecoxib, en forma de nanoparticulado exhibe una  $C_{\text{max}}$  más alta y/o un  $T_{\text{max}}$  más corto que celecoxib en forma de microparticulado.

25.

Considerando únicamente el componente de nanoparticulado de una composición de esta incorporación de la invención, el tamaño medio de partícula está preferiblemente alrededor de 0.1 a alrededor de 0.8  $\mu\text{m}$  (alrededor de 100 a alrededor de 800 nm), más preferiblemente, alrededor de 0.15 a alrededor de 0.6  $\mu\text{m}$  (alrededor de 150 a alrededor de 600 nm) y, muy preferiblemente, alrededor de 0.2 a alrededor de 0.4  $\mu\text{m}$  (alrededor de 200 a alrededor de 400 nm). El fármaco inhibidor selectivo de COX-2 puede estar en forma amorfa o cristalina en las nanopartículas. Los procesos para preparar nanopartículas que implican molido o triturado proporcionan típicamente al fármaco en forma cristalina, mientras que los procesos que implican precipitación de una solución proporcionan típicamente el fármaco en forma amorfa.

En una incorporación, nanopartículas del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 tienen un agente modificador de superficie adsorbido en la superficie de las mismas. En otra incorporación, nanopartículas del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 se encuentran contenidas en una matriz formada por un polímero. Preferiblemente se hallan presentes excipientes y, muy preferiblemente, incluyen un diluyente soluble en agua o agente humectante. Dicho diluyente soluble en agua o agente humectante contribuye a la dispersión y disolución del celecoxib cuando se ingiere una composición de naoparticulado. Preferiblemente se encuentran presentes los dos, un diluyente soluble en agua y una agente humectante.

Nanopartículas que comprenden o conformadas esencialmente por un fármaco inhibidor selectivo de COX-2 de baja solubilidad en agua pueden prepararse de acuerdo con cualquier proceso aplicado previamente a la preparación de otros fármacos escasamente solubles en agua en forma de nanoparticulado. Procesos apropiados, sin restricción, se revelan ilustrativamente para dichos otros fármacos en las referencias ya citadas, cuya revelación pertinente de todas ellas se incorpora aquí por referencia.

En otra incorporación, la primera fracción del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 en una composición de la invención, que es la fracción que produce liberación inmediata, se encuentra en solución en un solvente

farmacéuticamente aceptable. Se ha descubierto que el polietilenglicol, por ejemplo PEG-400, es un solvente adecuado, solo o en mezcla con agua. Ilustrativamente, se ha encontrado que una mezcla de 2 partes de PEG-400 a 1 parte de agua es una base solvente útil para una solución de celecoxib administrable oralmente. De acuerdo con la presente invención, un fármaco inhibidor selectivo de COX-2 en forma disuelta exhibe una  $C_{max}$  más alta y/o un  $T_{max}$  más corto que un fármaco similar en cualquier otra forma administrada oralmente evaluada hasta el momento.

Aunque una solución de un fármaco inhibidor selectivo de COX-2 puede presentarse al sujeto en forma líquida volumétrica, puede presentarse alternativamente en una unidad de dosis previamente medida, por ejemplo como cápsula blanda. Opcionalmente puede agregarse un agente gelatinizante farmacéuticamente aceptable a la solución para formar un gel. Softgels o gelcaps (geles blandos o cápsulas gelatinosas), que son cápsulas blandas que contienen una gel, son por lo tanto formas apropiadas de dosificación para composiciones de la invención.

Cuando se administran oralmente a un adulto humano en ayunas, una unidad de dosis de una composición de la invención exhibe preferiblemente un  $T_{max}$  de menos de alrededor de 1.5 horas, más preferiblemente, menos de alrededor de 1 hora y, muy preferiblemente, menos de alrededor de 0.75 horas, y una  $C_{max}$  por lo menos alrededor de 100 ng/ml, más preferiblemente, por lo menos de alrededor de 200 ng/ml. Típicamente una composición de la invención produce una concentración en el suero sanguíneo del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 de por lo menos alrededor de 50 ng/ml dentro de 30 minutos de la administración oral; composiciones preferidas logran dicha concentración en un tiempo tan breve como 15 minutos. Este temprano aumento en la concentración en el suero sanguíneo se cree que está asociada con la rápida iniciación del efecto terapéutico conseguido por composiciones de la presente invención.

Además de la primera fracción del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 que, como ya se explicó, es la fracción de liberación inmediata, una composición de la invención comprende igualmente una segunda fracción

del fármaco que es la fracción de liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida. En una incorporación, esta fracción comprende micropartículas de un fármaco con un tamaño de partícula  $D_{90}$  mayor que alrededor de 25  $\mu\text{m}$ . Preferiblemente el tamaño de partícula  $D_{90}$  de esta fracción es de alrededor de 25  $\mu\text{m}$  a alrededor de 200  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente, alrededor de 25  $\mu\text{m}$  a alrededor de 100  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, alrededor de 40  $\mu\text{m}$  a alrededor de 75  $\mu\text{m}$ .

Partículas primarias, generadas por ejemplo mediante molido o triturado, o por precipitación de una solución, pueden aglomerarse para formar partículas de agregado secundario.

El término "tamaño de partícula" como se emplea aquí se refiere al tamaño, en la dimensión más larga, de partículas primarias, a menos que el contexto exija lo contrario.

Preferiblemente excipientes se encuentran asociados con o presentes en las micropartículas primarias y estos excipientes incluyen más preferiblemente un diluyente soluble en agua o agente humectante, o ambos.

En otra incorporación, la segunda fracción del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 se da en forma de partículas de cualquier tamaño conveniente que son partículas de liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida preparadas por cualquier proceso revelado para fármacos en las referencias citadas anteriormente, adaptándose dichos procesos en la forma necesaria para las propiedades específicas del fármaco particular.

Las partículas que comprenden la segunda fracción del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 pueden dispersarse opcionalmente como una suspensión en un diluyente líquido. En una incorporación de la invención, las partículas que comprenden la segunda fracción se encuentran en una suspensión estable en una solución matriz que incluye la primera fracción del fármaco. Esta suspensión puede presentarse como un líquido

volumétrico o puede ser en forma de dosificación medida previamente tal como cápsulas blandas, opcionalmente como geles blandos o cápsulas gelatinizadas como ya se describió.

Cuando se administran oralmente a un adulto humano en ayunas, una unidad de dosis de una composición de la invención exhibe preferiblemente un  $T_{1/2}$  de por lo menos alrededor de 9 horas, más preferiblemente, por lo menos de alrededor de 12 hora y, muy preferiblemente, por lo menos de alrededor de 15 horas. La  $T_{1/2}$  es preferiblemente tal como para mantener una concentración en el suero sanguíneo del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 de por lo menos alrededor de 50 ng/ml, preferiblemente por lo menos alrededor de 100 ng/ml, durante 18 horas, más preferiblemente durante alrededor de 24 horas, después de la administración. Este mantenimiento de la concentración en el suero sanguíneo se cree que esté asociado con la duración prolongada del efecto terapéutico logrado por la administración oral de una dosis única de una composición de la presente invención. En particular, se cree que este mantenimiento de la concentración en el suero sanguíneo es lo que posibilita un régimen de administración una-vez-al-día para composiciones preferidas de la invención.

Una incorporación de la invención es una composición farmacéutica que comprende una o más unidades de dosis administrables oralmente, cada una de las cuales comprende una primera fracción del fármaco inhibidor selectivo de COX-2, preferiblemente celecoxib, en forma de liberación inmediata en una cantidad de alrededor de 10 mg a alrededor de 400 mg, y una segunda fracción del fármaco, en forma de liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida en una cantidad de alrededor de 10 mg a alrededor de 400 mg, proporcionando esta composición, con una administración única de alrededor de 1 a alrededor de 4 unidades de dosis a un sujeto, (a) una  $C_{max}$  mayor que alrededor de 100 ng/ml, (b) un  $T_{max}$  más corto que alrededor de 1.5 horas y (c) una  $T_{1/2}$  más prolongada que alrededor de 9 horas.

Una composición preferida proporciona, con una administración única de 1 a 4 unidades de dosis a un sujeto, (a) una  $C_{max}$  mayor que alrededor de 200 ng/ml, (b) un  $T_{max}$  más corto que alrededor de 0.75 horas, (c) una concentración en el suero sanguíneo de por lo menos 50 ng/ml, preferiblemente por lo menos 100 ng/ml, dentro de alrededor de 15 minutos después de dicha administración y (d) una  $T_{1/2}$  tal que la concentración en el suero sanguíneo permanezca por encima de 50 ng/ml, preferiblemente por encima de alrededor de 100 ng/ml, durante por lo menos 18 horas, preferiblemente durante alrededor de 24 horas, luego de dicha administración. Se prefiere que la concentración en el suero sanguíneo decline a un nivel bajo alrededor o poco tiempo después de las 24 horas siguientes a la administración, en otras palabras, que la composición suministre un tiempo de eliminación de la droga consistente con una administración una-vez-al-día.

Una composición preferida tiene propiedades farmacocinéticas suficientes para producir una iniciación rápida del efecto terapéutico dentro de alrededor de 1 hora, y una duración del efecto terapéutico de alrededor de 24 horas, después de la administración oral de la misma a un sujeto con un trastorno mediado por ciclooxigenasa-2.

Una composición particularmente preferida tiene la primera fracción del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 en una forma de liberación inmediata y la segunda fracción del fármaco en una forma de liberación por pulsación que libera una pulsación de la droga alrededor de 8 horas a alrededor de 12 horas después de la administración. Dicha composición es de especial utilidad para el tratamiento de condiciones tales como osteoartritis. Por ejemplo, la administración de dicha composición al momento de acostarse produce una rápida iniciación del alivio del dolor y posibilita un sueño sin dolor, y la característica de liberación por pulsación se temporiza para proporcionar reducción en la rigidez matutina.

La relación de peso de la fracción primera a la segunda del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 en una composición de la invención es de alrededor de 1:10 a alrededor de 10:1, preferiblemente alrededor de 1:5 a

alrededor de 5:1, por ejemplo alrededor de 1:1 o alrededor de 1:2. La literatura de patentes y otra literatura relativa a composiciones de fármacos de nanoparticulado enseñan que, en general, entre menor sea el tamaño de partícula del fármaco, mayor es la ventaja en la velocidad de iniciación del efecto terapéutico, u otro beneficio farmacodinámico, obtenido con la administración oral. Por ejemplo, por lo menos las siguientes patentes proponen la reducción del tamaño de partícula a alrededor de 400 nm o menor.

Patente de los Estados Unidos ya citada No. 5,145,684.

Patente de los Estados Unidos ya citada No. 5,298,262.

Patente de los Estados Unidos ya citada No. 5,302,401.

Patente de los Estados Unidos ya citada No. 5,336,507.

Patente de los Estados Unidos ya citada No. 5,340,564.

Patente de los Estados Unidos ya citada No. 5,346,702.

Patente de los Estados Unidos ya citada No. 5,352,459.

Patente de los Estados Unidos ya citada No. 5,429,824.

Patente de los Estados Unidos ya citada No. 5,503,723.

Patente de los Estados Unidos ya citada No. 5,510,118.

Patente de los Estados Unidos ya citada No. 5,534,270.

Patente de los Estados Unidos ya citada No. 5,552,160.

Patente de los Estados Unidos ya citada No. 5,573,783.

Patente de los Estados Unidos ya citada No. 5,585,108.

Patente de los Estados Unidos ya citada No. 5,591,456.

Patente de los Estados Unidos ya citada No. 5,662,883.

Patente de los Estados Unidos ya citada No. 5,665,331.

En general, sin embargo, entre más pequeño el tamaño de partícula del fármaco, mayores tiempo de molido o triturado, energía y trabajo se requieren para producir las partículas y, en consecuencia, más costoso y menos eficiente es el proceso. Por lo tanto, partículas más pequeñas de fármaco con tamaño nano son por lo general significativamente más costosas e intensivas en mano de obra para producir las en cantidad que las partículas más grandes de tamaño nano.

Sorpresivamente, hemos descubierto que una composición de un fármaco inhibidor selectivo de COX-2 que tiene un tamaño de partícula medio ponderado de alrededor de 450 nm a alrededor de 1000 nm (referido aquí como una formulación "sub-micrón" y tamaño de partícula) exhibe un tiempo de iniciación y una biodisponibilidad sustancialmente igual a la de una composición comparativa que tiene un tamaño de partícula medio ponderado de alrededor de 200 a alrededor de 400 nm, medido *in vitro* e *in vivo*. La formulación sub-micrón requiere menos tiempo de molido y energía que la formulación que comprende nanopartículas más pequeñas con un tamaño de partícula medio ponderado en el rango de 200 – 400 nm.

Igualmente se contempla que ciertas ventajas aparte de las economías en costos se obtienen con tamaños sub-micrón por oposición a tamaños de partícula más pequeños. Por ejemplo, en situaciones en donde partículas ultra finas tienden a aglomerarse o dejan de dispersarse en el fluido gastrointestinal, las partículas sub-micrón levemente más grandes pueden exhibir una dispersión mejorada.

Por consiguiente, en una incorporación particularmente preferida de la presente invención, la fracción de liberación inmediata del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 se encuentra presente en partículas sólidas con un tamaño de partícula  $D_{25}$  de alrededor de 450 nm a alrededor de 1000 nm y, más preferiblemente, alrededor de 500 nm a alrededor de 900 nm, proporcionando la fracción de liberación inmediata por lo menos una  $C_{max}$  sustancialmente similar y/o, como máximo, un  $T_{max}$  sustancialmente similar por comparación con una composición por otra parte similar que tiene una fracción de liberación inmediata con un tamaño de partícula  $D_{25}$  de menos de 400 nm, y/o proporcionando una  $C_{max}$  sustancialmente mayor y/o un  $T_{max}$  sustancialmente más corto por comparación con una composición por otra parte similar que tiene una fracción de liberación inmediata con un tamaño de partícula  $D_{25}$  mayor que 1000 nm. Una composición de la invención puede ser una masa fluida sustancialmente homogénea tal como un sólido particulado o granulado o un líquido, o puede estar en forma de artículos

37 32

discretos tales como cápsulas o tabletas comprendiendo cada una de ellas una unidad de dosis única.

En una composición que es una masa fluida sustancialmente homogénea, unidades de dosis única son removibles en forma medible utilizando un dispositivo volumétrico de medición tal como una cuchara o una taza. Masas fluidas apropiadas incluyen, pero no se limitan a, polvos o gránulos. Alternativamente, la masa fluida puede ser una suspensión fluida como ya se describió. Al preparar dicha suspensión, el uso de un agente humectante tal como polisorbato 80 tiende a ser beneficioso. Puede prepararse una suspensión dispersando celecoxib de nanoparticulado y/o microparticulado en la fase líquida; alternativamente el fármaco inhibidor selectivo de COX-2 puede precipitarse de una solución en un solvente tal como un alcohol, preferiblemente etanol. La fase líquida comprende preferiblemente un vehículo sabroso tal como agua, jarabe o jugo de frutas, por ejemplo jugo de manzana. El fármaco inhibidor selectivo de COX-2 puede ser cualquier fármaco conocido en el arte, incluyendo sin limitación, compuestos revelados en las patentes y publicaciones enumeradas a continuación, cada una de las cuales se incorpora aquí por referencia.

Patente de los Estados Unidos No. 5,344,991 a Reitz & Li.

Patente de los Estados Unidos No. 5,380,738 a Norman *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,393,790 a Reitz *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,401,765 a Lee.

Patente de los Estados Unidos No. 5,418,254 a Huang & Reitz.

Patente de los Estados Unidos No. 5,420,343 a Koszyk & Weier.

Patente de los Estados Unidos No. 5,434,178 a Talley & Rogier.

Patente de los Estados Unidos No. 5,436,265 a Black *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos ya citada No. 5,466,823.

Patente de los Estados Unidos No. 5,474,995 a Ducharme *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,475,018 a Lee & Bertenshaw.

Patente de los Estados Unidos No. 5,486,534 a Lee *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,510,368 a Lau *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,521,213 a Prasit *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,536,752 a Ducharme *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,543,297 a Cromlish *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,547,975 a Talley *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,550,142 a Ducharme *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,552,422 a Gauthier *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,585,504 a Desmond *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,593,992 a Adams *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,596,008 a Lee.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,604,253 a Lau *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,604,260 a Guay & Li.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,616,458 a Lipsky *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,616,601 a Khanna *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,620,999 a Weier *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos ya citada No. 5,633,272.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,639,780 a Lau *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,643,933 a Talley *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,658,903 a Adams *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,668,161 a Talley *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,670,510 a Huang & Reitz.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,677,318 a Lau.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,681,842 a Dellaria & Gane.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,686,460 a Nicolai *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,686,470 a Weier *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,696,143 a Talley *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,710,140 a Ducharme *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,716,955 a Adams *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,723,485 a Güngör & Teulon.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,739,166 a Reitz *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,741,798 a Lazer *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,756,499 a Adams *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,756,529 a Isakson & Talley.  
 Patente de los Estados Unidos No. 5,776,967 a Kreft *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 5,783,597 a Beers & Wachter.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,789,413 a Black *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,807,873 a Nicolai & Teulon.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,817,700 a Dube *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,830,911 a Failli *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,849,943 a Atkinson & Wang.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,859,036 a Sartori *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,861,419 a Dube *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,866,596 a Sartori & Teulon.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,869,524 a Failli.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,869,660 a Adams *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,883,267 a Rossen *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,892,053 a Zhi *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,922,742 Black *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,929,076 a Adams & Garigipati.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,932,598 a Talley *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,935,990 a Khanna *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,945,539 a Haruta *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,958,978 a Yamazaki *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,968,958 a Guay *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,972,950 a Nicolai & Teulon.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,973,191 a Marnett & Kalgutkar.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,981,576 a Belley *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 5,994,381 a Haruta *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 6,002,014 a Haruta *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 6,004,960 a Li *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 6,005,000 a Hooper *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 6,020,343 a Belley *y colegas*.  
Patente de los Estados Unidos No. 6,020,347 a DeLaszlo & Haggmann.  
Patente de los Estados Unidos No. 6,034,256 a Carter *y colegas*.

Patente de los Estados Unidos No. 6,040,319 a Corley *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 6,040,450 a Davies *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 6,046,208 a Adams *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 6,046,217 a Friesen *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 6,057,319 a Black *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 6,063,804 a De Nanteuil *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 6,063,807 a Chabrier de Lassauniere & Broquet.  
 Patente de los Estados Unidos No. 6,071,954 a LeBlanc *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 6,077,868 a Cook *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 6,077,869 a Sui & Wachter.  
 Patente de los Estados Unidos No. 6,083,969 Ferro *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 6,096,753 a Spohr *y colegas*.  
 Patente de los Estados Unidos No. 6,133,292 a Wang *y colegas*.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 94/15932.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 96/19469.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 96/26921.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 96/31509.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 96/36623.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 96/38418.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 97/03953.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 97/10840.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 97/13755.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 97/13767.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 97/25048.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 97/30030.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 97/34882.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 97/46524.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 98/04527.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 98/06708.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 98/07425.

Publicación de Patente Internacional No. WO 98/17292.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 98/21195.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 98/22457.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 98/32732.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 98/41516.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 98/43966.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 98/45294.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 98/47871.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 99/01130.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 99/01131.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 99/01452.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 99/01455.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 99/10331.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 99/10332.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 99/11605.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 99/12930.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 99/14195.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 99/14205.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 99/15505.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 99/23087.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 99/24404.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 99/25695.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 99/35130.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 99/61016.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 99/61436.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 99/62884.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 99/64415.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 00/01380.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 00/08024.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 00/10993.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 00/13684.  
 Publicación de Patente Internacional No. WO 00/18741.

Publicación de Patente Internacional No. WO 00/18753.

Publicación de Patente Internacional No. WO 00/23426.

Publicación de Patente Internacional No. WO 00/24719.

Publicación de Patente Internacional No. WO 00/26216.

Publicación de Patente Internacional No. WO 00/31072.

Publicación de Patente Internacional No. WO 00/40087.

Publicación de Patente Internacional No. WO 00/56348.

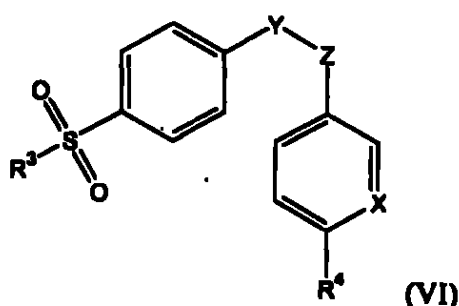
Solicitud de Patente Europea No. 0 799 823.

Solicitud de Patente Europea No. 0 846 689.

Solicitud de Patente Europea No. 0 863 134.

Solicitud de Patente Europea No. 0 985 666.

Composiciones de la invención son especialmente útiles para compuestos que tienen la fórmula (VI):



en donde  $R^3$  es un grupo metilo o amino,  $R^4$  es hidrógeno o un grupo  $C_{1-4}$  alquilo o alcoxi, X es N ó  $CR^5$  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 cinco a seis miembros que no se sustituye o se sustituye en una o más posiciones con grupos oxo, halo, metilo o halometilo. Dichos anillos preferidos de cinco a seis miembros son anillos de ciclopentenona, furanona, metilpirazol, isoxazol y piridina sustituidos en no más de una posición.

Ilustrativamente, composiciones de la invención son celecoxib, deracoxib, valdecoxib, rofecoxib, 5-cloro-3-(4-metilsulfonyl)fenil-2-(2-metil-5-piridinilo)piridina, 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-

ciclopenten-1-ona y ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3- carboxílico, más particularmente celecoxib y valdecoxib y, muy particularmente, celecoxib.

La invención se ilustra aquí con referencia particular al celecoxib, y se entenderá que cualquier compuesto inhibidor selectivo de COX-2 de baja solubilidad en agua puede sustituirse, si se desea, en todo o en parte por celecoxib en composiciones descritas aquí.

Las composiciones de la invención son útiles en el tratamiento y prevención de una gama muy amplia de trastornos mediados por la COX-2, incluyendo pero no restringidos a trastornos caracterizados por inflamación, dolor y/o fiebre. Dichas composiciones son especialmente útiles como agentes anti-inflamatorios, tales como en el tratamiento de artritis con la ventaja de tener efectos colaterales significativamente menos nocivos que composiciones de fármacos anti-inflamatorios no esteroides (NSAIDs) convencionales que carecen de la selectividad para COX-2 sobre COX-1. En particular, composiciones de la invención tienen un potencial reducido de toxicidad gastrointestinal e irritación gastrointestinal incluyendo ulceración gastrointestinal superior y sangrado, potencial reducido de efectos colaterales renales tales como disminución de la función renal que lleva a retención de los líquidos y exacerbación de la hipertensión, efecto reducido sobre los tiempos de sangrado incluyendo inhibición de funcionamiento de plaquetas y, posiblemente, una capacidad disminuida de inducir ataques de asma en sujetos asmáticos sensibles a la aspirina, por comparación con composiciones de NSAIDs convencionales. Por consiguiente, las composiciones de la invención son particularmente útiles como alternativa a NSAIDs convencionales donde dichos NSAIDs son contraindicados, por ejemplo, en pacientes con úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerativa, diverticulitis o con un historial recurrente de lesiones gastrointestinales; sangrado gastrointestinal; trastornos de coagulación incluyendo anemia tales como hipotrombinemia, hemofilia y otros problemas de sangrado; enfermedad renal; o en pacientes antes de la cirugía o pacientes que toman anticoagulantes.

Las composiciones contempladas son útiles para tratar una variedad de trastornos artríticos, incluyendo pero no limitados a artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus sistémico eritematoso y artritis juvenil.

Dichas composiciones son útiles en el tratamiento de asma, bronquitis, espasmos menstruales, trabajo de embarazo prematuro, tendinitis, bursitis, neuritis alérgica, infectividad de citomegalovirus, apoptosis incluyendo apoptosis inducida por el VIH, enfermedad renal incluyendo hepatitis, condiciones relacionadas con la piel tales como psoriasis, eczema, acné, quemaduras, dermatitis y lesión por radiación ultravioleta incluyendo quemadura por el sol, e inflamación pos-operatoria incluyendo la que sigue a cirugía oftálmica tal como cirugía de cataratas o cirugía refractiva.

Dichas composiciones son útiles para tratar condiciones gastrointestinales tales como enfermedad inflamatoria del intestino, la enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome de intestino irritable y colitis ulcerativa.

Dichas composiciones son útiles en tratar inflamación en aquellas enfermedades como cefaleas con migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, fiebre reumática, diabetes tipo I, enfermedad de las uniones neuromusculares incluyendo miastenia grave, enfermedad del cerebro y la médula espinal (sustancia blanca) incluyendo esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behçet, polimiositis, gingivitis, nefritis, hipersensibilidad, hinchazón que ocurre después de una lesión incluyendo edema cerebral, isquemia del miocardio y similares.

Dichas composiciones son útiles en el tratamiento de enfermedades oftálmicas, tales como retinitis, conjuntivitis, retinopatías, uveítis, fotofobia ocular, y [en el tratamiento] de lesión grave al tejido ocular.

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

Dichas composiciones son útiles en el tratamiento de ciertos trastornos del sistema nervioso central, tales como demencias corticales incluyendo el mal de Alzheimer, neurodegeneración, y daño del sistema nervioso central resultante de ataque, isquemia y trauma. El término "tratamiento" en el presente contexto incluye la inhibición parcial o total de demencias, incluyendo el mal de Alzheimer, demencia vascular, demencia multi-infarto, demencia presenil, demencia alcohólica y demencia senil.

Dichas composiciones son útiles en el tratamiento de rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria, síndrome de choque de endotoxinas y enfermedad hepática.

Dichas composiciones son útiles en el tratamiento l dolor, incluyendo pero no limitado a dolor pos-operatorio, dolor dental, dolor muscular, y dolor resultante de cáncer. Por ejemplo, dichas composiciones son útiles para el alivio del dolor, fiebre e inflamación en una variedad de condiciones incluyendo fiebre reumática, influenza y otras infecciones virales incluyendo resfriado común, dolor en la parte baja de la espalda, dolor de cuello, dismenorrea, cefalea, dolor de muelas, torceduras y esfuerzos excesivos, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades degenerativas de las uniones (osteoartritis), gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras y trauma a raíz de intervenciones quirúrgicas y dentales.

Dichas composiciones son útiles para tratar y prevenir trastornos cardiovasculares relacionados con la inflamación, incluyendo enfermedades vasculares, enfermedad de arteria coronaria, aneurisma, rechazo vascular, arteriosclerosis, aterosclerosis incluyendo aterosclerosis de trasplante cardíaco, infarto del miocardio, embolismo, ataque, trombosis incluyendo trombosis venosa, angina incluyendo angina inestable, inflamación de coronaria, inflamación bacteriana inducida incluyendo inflamación inducida por Chlamydia, inflamación viral inducida, e inflamación asociada con intervenciones quirúrgicas tales como injerto vascular incluyendo cirugía de derivación de arteria coronaria, intervenciones de revascularización

incluyendo angioplastia, colocación de stent, endarterectomía y otras intervenciones invasivas que incluyen las arterias, venas y capilares.

Dichas composiciones son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con angiogénesis en un sujeto, por ejemplo, para inhibir angiogénesis tumoral. Dichas composiciones son útiles en el tratamiento de neoplasia, incluyendo metástasis; condiciones oftalmológicas tales como rechazo de injerto de córnea, neovascularización ocular, neovascularización retinal incluyendo lesión o infección a raíz de una revascularización, retinopatía diabética, degeneración macular, fibroplasia retrolental y glaucoma neovascular; enfermedades ulcerativas tales como úlcera gástrica; condiciones patológicas pero no malignas, tales como hemangiomas, incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular del hueso; y trastornos del sistema reproductivo femenino tales como endometriosis.

Dichas composiciones son útiles en la prevención y tratamiento de tumores benignos y malignos y neoplasia incluyendo cáncer, tales como cáncer colorrectal, cáncer del cerebro, cáncer óseo, neoplasia derivada de las células epiteliales (carcinoma epitelial) tal como carcinoma de las células basales, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de los labios, cáncer de la boca, cáncer esofágico, cáncer del intestino delgado, cáncer del estómago, cáncer del colon, cáncer del hígado, cáncer de la vejiga, cáncer del páncreas, cáncer de los ovarios, cáncer cervical, cáncer del pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel tal como cánceres de células escamosas y células basales, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, y otros cánceres conocidos que afectan las células epiteliales a través de todo el cuerpo. Las neoplasias para las cuales se contemplan las composiciones de la invención como particularmente útiles son cáncer gastrointestinal, esófago de Barrett, cáncer hepático, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer cervical, cáncer del pulmón, cáncer de mama, y cáncer de la piel. Idealmente dichas composiciones pueden ser útiles para tratar fibrosis que ocurre con terapia de radiación. Dichas composiciones pueden usarse para tratar sujetos que

tienen pólipos adenomatosos, incluyendo aquellos con poliposis adenomatosa familiar (FAP, familial adenomatous polyposis). Además, dichas composiciones pueden usarse para prevenir la formación de pólipos en pacientes con riesgo de FAP.

Dichas composiciones inhiben la contracción de los músculos lisos inducida por prostanoïdes inhibiendo la síntesis de prostanoïdes y, por consiguiente, pueden ser de utilidad en el tratamiento de dismenorrea, trabajo de parto prematuro, asma y trastornos relacionados con eosinófilo. También pueden ser útiles para disminuir la pérdida ósea particularmente en mujeres pos-menopáusicas (*es decir*, tratamiento de osteoporosis), y para tratamiento de glaucoma.

Empleos preferidos para composiciones de la invención son para tratamiento de artritis reumatoide y osteoartritis, para control del dolor generalmente (en particular, dolor de cirugía pos-oral, dolor de cirugía pos-general, dolor de cirugía pos-ortopédica, e inflamaciones agudas de osteoartritis), para el tratamiento del mal de Alzheimer, y para quimioprevención del cáncer del colon.

Para el tratamiento de artritis reumatoide u osteoartritis, las composiciones de la invención pueden emplearse para suministrar una dosis diaria de celecoxib de alrededor de 50 mg a alrededor de 1000 mg, preferiblemente alrededor de 100 mg a alrededor de 600 mg, más preferiblemente, alrededor de 150 mg a alrededor de 500 mg, aún más preferiblemente, alrededor de 175 mg a alrededor de 400 mg, por ejemplo, alrededor de 200 mg. Una dosis diaria de celecoxib de alrededor de 0.7 a alrededor de 13 mg/kg de peso corporal, preferiblemente alrededor de 1.3 a alrededor de 8 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente, alrededor de 2 a alrededor de 6.7 mg/kg de peso corporal y, aún más preferiblemente, alrededor de 2.3 a alrededor de 5.3 mg/kg de peso corporal, por ejemplo, alrededor de 2.7 mg/kg de peso corporal, es generalmente apropiada cuando se administra en una composición de la invención. La dosis diaria puede administrarse en una a alrededor de cuatro dosis por día, preferiblemente una o dos dosis por día.

Para el tratamiento del mal de Alzheimer o cáncer, las composiciones de la invención pueden emplearse para suministrar una dosis diaria de celecoxib de alrededor de 50 mg a alrededor de 1000 mg, preferiblemente alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg, más preferiblemente, alrededor de 150 mg a alrededor de 600 mg y, aún más preferiblemente, alrededor de 175 mg a alrededor de 400 mg, por ejemplo, alrededor de 400 mg. Una dosis diaria de celecoxib de alrededor de 0.7 a alrededor de 13 mg/kg de peso corporal, preferiblemente alrededor de 1.3 a alrededor de 10.7 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente, alrededor de 2 a alrededor de 8 mg/kg de peso corporal y, aún más preferiblemente, alrededor de 2.3 a alrededor de 5.3 mg/kg de peso corporal, por ejemplo, alrededor de 5.3 mg/kg de peso corporal, es generalmente apropiada cuando se administra en una composición de la invención. La dosis diaria puede administrarse en una a alrededor de cuatro dosis por día, preferiblemente una o dos dosis por día.

Para control del dolor, las composiciones de la invención pueden emplearse para suministrar una dosis diaria de celecoxib de alrededor de 50 mg a alrededor de 1000 mg, preferiblemente alrededor de 100 mg a alrededor de 600 mg, más preferiblemente, alrededor de 150 mg a alrededor de 500 mg y, aún más preferiblemente, alrededor de 175 mg a alrededor de 400 mg, por ejemplo, alrededor de 200 mg. Una dosis diaria de celecoxib de alrededor de 0.7 a alrededor de 13 mg/kg de peso corporal, preferiblemente alrededor de 1.3 a alrededor de 8 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente, alrededor de 2 a alrededor de 6.7 mg/kg de peso corporal y, aún más preferiblemente, alrededor de 2.3 a alrededor de 5.3 mg/kg de peso corporal, por ejemplo, alrededor de 2.7 mg/kg de peso corporal, es generalmente apropiada cuando se administra en una composición de la invención. La dosis diaria puede administrarse en una a alrededor de cuatro dosis por día.

Para fármacos inhibidores selectivos de COX-2 distintos del celecoxib, dosis apropiadas pueden seleccionarse por referencia a la literatura de patentes citada anteriormente.

Aparte de ser útiles para tratamiento humano, las composiciones de la invención son provechosas para tratamiento veterinario en animales que prestan compañía, animales exóticos, animales de granja, y similares, particularmente mamíferos. Más particularmente, las composiciones de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos mediados por la COX-2 en caballos, perros y gatos.

La presente invención se dirige también a un método terapéutico para tratar una condición o trastorno donde es indicado el tratamiento con un fármaco inhibidor de COX-2, método que comprende la administración oral de una composición de la invención a un sujeto necesitado de ella. El régimen de dosificación para prevenir, dar alivio de, o mejorar la condición o trastorno corresponde preferiblemente a un tratamiento una-vez-al-día o dos-veces-al-día, pero puede modificarse de acuerdo con una variedad de factores. Éstos incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta y condición médica del sujeto y la naturaleza y gravedad del trastorno. Por consiguiente, el régimen de dosificación empleado realmente puede variar ampliamente y puede desviarse, por lo tanto, de los regímenes preferidos expuestos anteriormente.

El tratamiento inicial puede comenzar con un régimen de dosis como ya se indicó. Generalmente el tratamiento se continúa según las necesidades durante un lapso de varias semanas a varios meses o años hasta que la condición o trastorno se haya controlado o eliminado. Sujetos sometidos a tratamiento con una composición de la invención pueden monitorearse en forma rutinaria por cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte para determinar la efectividad de la terapia. Un análisis continuo de los datos provenientes de dicho monitoreo permite la modificación del régimen de tratamiento durante la terapia de manera que se administren dosis óptimamente efectivas en cualquier punto en el tiempo, y de manera que pueda determinarse la duración del tratamiento. De esta manera, el régimen de tratamiento y cronograma de dosificación pueden modificarse racionalmente durante el curso de la terapia de modo que se administre la cantidad mínima de la composición que exhibe efectividad

satisfactoria, y de manera que la administración se continúe sólo durante el tiempo que sea necesario para tratar exitosamente la condición o trastorno.

En virtud de la rápida iniciación del efecto terapéutico exhibido por las composiciones de la invención, estas composiciones tienen ventajas particulares sobre las formulaciones precedentes de celecoxib para tratamiento de trastornos agudos mediados por ciclooxigenasa-2, especialmente para el alivio del dolor. Al mismo tiempo, en virtud de la prolongada duración del efecto terapéutico exhibido por las composiciones de la invención, éstas composiciones poseen ventajas particulares sobre formulaciones anteriores de celecoxib para el tratamiento de trastornos crónicos mediados por ciclooxigenasa-2, donde es especialmente deseable un tratamiento de una-vez-al-día. Las composiciones de la invención son singularmente ventajosas donde se requiere una combinación de rápida iniciación y larga duración del efecto terapéutico.

Las presentes composiciones pueden emplearse en terapias combinadas con opioides y demás analgésicos, incluyendo analgésicos narcóticos, antagonistas de receptor Mu, antagonistas de receptor Kappa, analgésicos no narcóticos (es decir, no adictivos) inhibidores de ingesta de monoamina, agentes reguladores de adenosina, derivados cannabinoides, antagonistas de Sustancia P, antagonistas de receptor neurocinina-1 y bloqueadores del canal de sodio, entre otros. Terapias combinadas preferidas comprenden el uso de una composición de la invención con uno o más compuestos seleccionados de aceclofenac, acemetacina, ácido *e*-acetamidocaproico, acetaminofén, acetaminosalol, acetanilida, ácido acetilsalicílico (aspirina), *S*-adenosilmetionina, alclofenac, alfentanil, allilprodina, alminoprofeno, aloxiprin, alfaprodina, bis(acetilsalicilato) de aluminio, amfenac, aminoclortenoxazina, ácido 3-amino-4-hidroxi-butírico, 2-amino-4-picolina, aminopropilona, aminopirina, amixetrina, salicilato de amonio, ampiroxicam, amtolmetino guacil, anileridina, antipirina, salicilato de antipirina, antrafenina, apazone, bendazac, benorilato, benoxaprofeno, benzpiperilona, bencidamina, bencilmorfina, bermoprofeno, benzitramida,  $\alpha$ -bisabol, bromfenac, *p*-bromoacetanilida, acetato de ácido 5-

bromosalicílico, bromosaligenina, bucetina, ácido buclórico, bucolome,  
 bufexamac, bumadizona, buprenorfina, butacetina, butibufeno, butofanol,  
 acetilsalicilato de calcio, carbamazepina, carbifeno, carprofeno, carsalam,  
 clorobutanol, clortenoxazina, salicilato de colina, cincofeno, cinmetacina,  
 ciramadol, clidanac, clometacina, clonitazeno, clonixina, clopirac, clove,  
 codeína, codeína metilbromuro, fosfato de codeína, sulfato de codeína,  
 cropropamida, crotetamida, desomorfina, dexoadrol, dextromoramida,  
 dezocina, diampromida, diclofenac sodio, difenamizol, difenpiramida,  
 diflumisal, dihidrocodeína, dihidrocodeinona enolacetato, dihidromorfina,  
 acetilsalicilato de dihidroxialuminio, dimenoxadol, dimefeptanol,  
 dimetiltiambuteno, dioxafetilo butirato, dipipanona, diprocetilo, dipirona,  
 ditazol, droxicam, emorfazone, ácido enfenámico, epirizol, eptazocina,  
 etersalato, etenzamida, etoheptazina, etoxazeno, etilmetiltiambuteno,  
 etilmorfina, etodolac, etofenamato, etonitazeno, eugenol, felbinac,  
 fenbufeno, ácido fenclórico, fendosal, fenoprofeno, fentanilo, fentiazac,  
 fepradinol, feprazona, floctafenina, ácido flufenámico, flunoxaprofeno,  
 fluoresona, flupirtina, fluproquazona, flurbiprofeno, fosfosal, ácido  
 gentísico, glafenina, glucametacina, glicol salicilato, guaiazuleno,  
 hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenac, ibuprofeno,  
 ibuproxam, imidazol salicilato, indometacina, indoprofeno, isofezolac,  
 isoladol, isometadona, isonixina, isoxepac, isoxicam, cetobemidona,  
 cetoprofeno, cetorolac, *p*-lactofenetida, lefetamina, levorfanol, lofentanil,  
 lonazolac, lornoxicam, loxoprofeno, lisina acetilsalicilato, magnesio  
 acetilsalicilato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meperidina,  
 meptazinol, mesalamina, metazocina, metadona, hidrocioruro,  
 metotrimoprazina, ácido metiazínico, metofolina, metopona, mofebutazona,  
 mofezolac, morazona, morfina, morfina hidrocioruro, morfina sulfato,  
 morfolina salicilato, nabumetona, nalbufina, 1-naftilsalicilato, naproxeno,  
 narceína, nefopam, nicomorfina, nifenazona, ácido niflúmico, nimesulida,  
 5□-nitro-2□-propoxiacetanilida, norlevorfanol, normetadona, normorfina,  
 norpipanona, olsalazina, opio, oxaceprol, oxametacina, oxaprozina,  
 oxicodona, oximorfona, oxifenbutazona, papaveretum, paranilina,

47

parsalmida, pentazocina, perisoxal, fenacetina, fenadoxona, fenazocina, fenazopiridina, hidrocloreto, fenocoll, fenoperidina, fenopirazona, fenil acetilsalicilato, fenilbutazona, fenil salicilato, feniramidol, picetoprofeno, piminodina, pipebuzona, piperilona, piprofen, pirazolac, piritramida, piroxicam, pranoprofeno, proglumetacina, proheptazina, promedol, propacetamol, propiram, propoxifeno, propifenazona, procuazona, ácido protizínico, ramifenazona, remifentanil, rimazolium, metilsulfato, salacetamida, salicina, salicilamida, ácido salicilamida *o*-acético, ácido salicilsulfúrico, salisato, salverina, simetrida, salicilato de sodio, sufentanil, sulfasalazina, sulindac, dismutasa de superóxido, suprofen, suxibuzona, talniflumato, tenidap, tenoxicam, terofenamato, tetrandrina, tiazolinobutazona, ácido tiaprofénico, tiramida, tilidina, tinoridina, ácido tolfenámico, tolmetina, tramadol, tropesina, viminol, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno y zomepirac (véase The Merck Index, 12<sup>a</sup> edición (1996), Índice de Categoría Terapéutica y Actividad Biológica, listados encabezados allí como "Analgésico", "Anti-inflamatorio" y "Antipirético").

Terapias combinadas particularmente preferidas comprenden el uso de una composición de la invención con un compuesto opioide, más particularmente donde el compuesto opioide es codeína, meperidina, morfina o un derivado de los mismos.

El compuesto a administrarse en combinación con un fármaco inhibidor selectivo de COX-2 puede formularse separadamente del fármaco o co-formularse con el fármaco en una composición de la invención. Donde el fármaco inhibidor selectivo de COX-2 se co-formula con un segundo fármaco, por ejemplo un fármaco opioide, el segundo fármaco puede formularse en forma de liberación inmediata, iniciación rápida, liberación sostenida o liberación dual.

Una dosis que contenga una cantidad particular del fármaco inhibidor selectivo de COX-2, preferiblemente celecoxib, puede seleccionarse para ajustarse a cualquier frecuencia de administración utilizada para obtener una dosificación diaria deseada. La dosificación

diaria y la frecuencia de administración y, por consiguiente, la selección de la unidad de dosis apropiada, depende de una variedad de factores, incluyendo la edad, peso, sexo, dieta y condición médica del sujeto y la naturaleza y gravedad de la condición o trastorno y, por consiguiente, puede variar ampliamente.

Para el tratamiento de la artritis reumatoide u osteoartritis, las composiciones de la invención pueden emplearse para suministrar una dosis diaria de celecoxib de alrededor de 50 mg a alrededor de 1000 mg, preferiblemente alrededor de 100 mg a alrededor de 600 mg, más preferiblemente, alrededor de 150 mg a alrededor de 500 mg y, aún más preferiblemente, alrededor de 175 mg a alrededor de 400 mg, por ejemplo, alrededor de 200 mg. Una dosis diaria de celecoxib de alrededor de 0.67 a alrededor de 13.3 mg/kg de peso corporal, preferiblemente alrededor de 1.33 a alrededor de 8.00 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente, alrededor de 2.00 a alrededor de 6.67 mg/kg de peso corporal y, aún más preferiblemente, alrededor de 2.33 a alrededor de 5.33 mg/kg de peso corporal, por ejemplo, alrededor de 2.67 mg/kg de peso corporal, es generalmente apropiada cuando se administra en una composición de la invención. La dosis diaria puede administrarse en una o dos dosis por día, pero con composiciones preferidas de la invención una dosis por día es efectiva. Para la mayoría de los pacientes se prefiere la administración de la composición de la invención en la proporción de una dosis de 200 mg de unidad de dosis una vez al día, pero algunos pacientes pueden beneficiarse de la administración de hasta el doble de esa dosis.

Para el tratamiento del mal de Alzheimer, las composiciones de la invención pueden emplearse para suministrar una dosis diaria de celecoxib de alrededor de 50 mg a alrededor de 1000 mg, preferiblemente alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg, más preferiblemente, alrededor de 150 mg a alrededor de 600 mg y, aún más preferiblemente, alrededor de 175 mg a alrededor de 400 mg, por ejemplo, alrededor de 400 mg. Una dosis diaria de celecoxib de alrededor de 0.67 a alrededor de 13.3 mg/kg de peso corporal, preferiblemente alrededor de 1.33 a alrededor de 10.67 mg/kg de

peso corporal, más preferiblemente, alrededor de 2.00 a alrededor de 8.00 mg/kg de peso corporal y, aún más preferiblemente, alrededor de 2.33 a alrededor de 5.33 mg/kg de peso corporal, por ejemplo, alrededor de 5.33 mg/kg de peso corporal, es generalmente apropiada cuando se administra en una composición de la invención. La dosis diaria puede administrarse en una a dos dosis por día, pero con composiciones preferidas de la invención una dosis por día es efectiva. Para la mayoría de los pacientes se prefiere la administración de una composición de la invención en la proporción de una unidad de dosis de 400 mg o dos unidades de dosis de 200 mg una vez al día.

Para el control del dolor, las composiciones de la invención pueden emplearse para suministrar una dosis diaria de celecoxib de alrededor de 50 mg a alrededor de 1000 mg, preferiblemente alrededor de 100 mg a alrededor de 600 mg, más preferiblemente, alrededor de 150 mg a alrededor de 500 mg y, aún más preferiblemente, alrededor de 175 mg a alrededor de 400 mg, por ejemplo, alrededor de 200 mg. Una dosis diaria de celecoxib de alrededor de 0.67 a alrededor de 13.3 mg/kg de peso corporal, preferiblemente alrededor de 1.33 a alrededor de 8.00 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente, alrededor de 2.00 a alrededor de 6.67 mg/kg de peso corporal y, aún más preferiblemente, alrededor de 2.33 a alrededor de 5.33 mg/kg de peso corporal, por ejemplo, alrededor de 2.67 mg/kg de peso corporal, es generalmente apropiada cuando se administra en una composición de la invención. La dosis diaria puede administrarse en una a dos dosis por día, pero con composiciones preferidas de la invención una dosis por día es efectiva. Se prefiere la administración de una composición de la invención en la proporción de una unidad de dosis de 200 mg o dos unidades de dosis de 100 mg una vez al día.

En general, una composición de la invención se administra en una dosis apropiada para producir una concentración media en el suero sanguíneo de celecoxib de por lo menos alrededor de 100 ng/ml en un sujeto durante un período de alrededor de 24 horas después de la administración.

Aunque la cantidad de celecoxib en composiciones de la invención se halla preferiblemente en el rango aquí revelado, las composiciones también pueden ser útiles para la administración de una cantidad de celecoxib que caiga por fuera de los rangos de dosis revelados.

Los excipientes empleados en una composición de la invención pueden ser sólidos o líquidos, o ambos. La composición contiene preferiblemente alrededor del 1% a alrededor del 95%, preferiblemente, alrededor del 10% a alrededor del 90%, más preferiblemente, alrededor del 25% a alrededor del 85% y, aún más preferiblemente, alrededor del 30% a alrededor del 80%, en peso de celecoxib.

Una composición de la invención se elabora preferiblemente en la forma de unidades de dosis discretas que contienen cada una una cantidad predeterminada del fármaco inhibidor selectivo de COX-2, tales como tabletas, píldoras, cápsulas duras o blandas, trociscos [discos medicados], bolsitas, polvos dispensables, gránulos, suspensiones, elixires u otros líquidos, o cualquier otra forma razonablemente adaptada para administración. Dichas formas de dosificación oral pueden comprender además, por ejemplo, agentes amortiguadores. Tabletetas, píldoras y similares pueden prepararse adicionalmente con o sin recubrimientos.

Las composiciones de la invención adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen, por ejemplo, trociscos [discos medicados] que comprenden un fármaco inhibidor selectivo de COX-2 en una base saborizada, tal como sucrosa, y acacia o tragacanto, y pastillas que comprenden celecoxib en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sucrosa y acacia.

Formas líquidas de dosificación para administración oral incluyen suspensiones farmacéuticamente aceptables, jarabes y elixires que contengan diluyentes inertes usados tradicionalmente en el arte. Dichas composiciones pueden contener igualmente, por ejemplo, agentes humectantes, emulsificantes y agentes de suspensión, y agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

5

Las composiciones de la invención que contienen excipientes pueden prepararse por cualquier método apropiado de farmacia que incluye el paso de poner en asociación el (los) excipiente(s) con el fármaco inhibidor selectivo de COX-2, en una combinación de formas disueltas, suspendidas, de nanoparticulado, microparticulado o de liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida del mismo. En general, dichas composiciones se preparan mezclando el fármaco uniforme e íntimamente con un líquido o diluyente finamente dividido, o ambos y, luego, si es necesario o se desea, encapsulando o conformando el producto. Por ejemplo, puede prepararse una tableta comprimiendo o moldeando un polvo o gránulos de celecoxib junto con uno o más excipientes. Tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada, una composición de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, que comprendan el fármaco inhibidor selectivo de COX-2 mezclado opcionalmente con uno o más agentes aglutinantes, lubricantes, diluyentes inertes, agentes humectantes y/o agentes dispersantes. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse moldeando, en una máquina apropiada, celecoxib remojado con un diluyente inerte líquido.

Las composiciones de la presente invención comprenden preferiblemente un fármaco inhibidor selectivo de COX-2 en una cantidad deseada mezclada con uno o más excipientes seleccionados del grupo conformado por diluyentes farmacéuticamente aceptables, desintegrantes, agentes aglutinantes, adhesivos, agentes humectantes, lubricantes y agentes anti-adherentes. Adicionalmente, las nanopartículas de celecoxib, las micropartículas y/o las partículas de liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida, si se encuentran presentes, pueden contener opcionalmente uno o más polímeros de matriz y/o agentes modificadores de superficie. Las partículas del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 pueden agregarse en perlas que se envuelven en un recubrimiento que le imprimen propiedades de liberación controlada,

liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida al celecoxib en dichas perlas.

Mediante la elección adecuada y combinación de excipientes, pueden proveerse composiciones que exhiban un rendimiento mejorado con respecto a, entre otra propiedades, eficacia, biodisponibilidad, tiempo de eliminación, estabilidad, compatibilidad del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 y materiales transportadores, seguridad, perfil de disolución, perfil de desintegración y/u otras propiedades farmacocinéticas, químicas y/o físicas. Preferiblemente los excipientes son solubles en agua o dispersables en agua y tienen propiedades humectantes para compensar la baja solubilidad acuosa e hidrofobicidad del celecoxib. Donde la composición se formula como una tableta, la combinación de excipientes seleccionados proporciona tabletas que pueden exhibir una mejora, entre otras propiedades, en los perfiles de disolución y desintegración, dureza, resistencia al aplastamiento y/o friabilidad.

Las composiciones de la invención comprenden uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Diluyentes apropiados incluyen ilustrativamente, en forma individual o en combinación, lactosa, inclusive lactosa anhidra y lactosa monohidrato; almidones, inclusive almidón directamente comprimible y almidones hidrolizados (*verbigracia*, Celutab<sup>TM</sup> y Emdex<sup>TM</sup>); manitol; sorbitol; xilitol; dextrosa (*verbigracia*, Cerelease<sup>TM</sup> 2000) y dextrosa monohidrato; dihidrato de fosfato de calcio dibásico; diluyentes a base de sucrosa; azúcar de confitería; monohidrato de sulfato de calcio monobásico; dihidrato de sulfato de calcio; trihidrato de lactato de calcio granular; dextratos; inositol; sólidos cereales hidrolizados; amilosa; celulosas inclusive celulosa microcristalina, fuentes clasificadas como alimento de  $\alpha$ -celulosa y celulosa amorfa (*verbigracia*, Rexcel<sup>TM</sup>) y celulosa en polvo; carbonato de calcio; glicina; bentonita; polivinilpirrolidona; y similares. Dichos diluyentes, si se encuentran presentes, constituyen en total alrededor del 5% a alrededor del 99%; preferiblemente, alrededor del 10% a alrededor del 85% y, más

preferiblemente, alrededor del 20% a alrededor del 80% del peso total de la composición. El diluyente o diluyentes seleccionados exhiben preferiblemente propiedades adecuadas de flujo y, donde se desean tabletas, de compresibilidad.

Son diluyentes preferidos lactosa y celulosa microcristalina, cada una individualmente o en combinación. Los dos diluyentes son químicamente compatibles con el celecoxib. El uso de celulosa cristalina extragranular (es decir, celulosa cristalina añadida a una composición húmeda granulada después de un paso de secado) puede emplearse para mejorar la dureza (para las tabletas) y/o el tiempo de desintegración. En particular se prefiere lactosa, especialmente, lactosa monohidrato. Típicamente la lactosa proporciona composiciones que tienen ratas convenientes de liberación del celecoxib, propiedades de estabilidad, fluidez de pre-compresión y/o secado a un costo del diluyente relativamente bajo. La lactosa constituye un sustrato de alta densidad que ayuda a la densificación durante la granulación (en donde se emplea una granulación húmeda) y, por lo tanto, mejora las propiedades de flujo de la mezcla.

Las composiciones de la invención comprenden opcionalmente uno o más desintegrantes farmacéuticamente aceptables como excipientes, particularmente para formulaciones en tabletas. Desintegrantes apropiados incluyen, cualquiera de los dos en forma individual o en combinación, almidones, inclusive glicolato de almidón de sodio (*verbigracia*, Explotab<sup>TM</sup> de PenWest) y almidones de maíz pregelatinizados (*verbigracia*, National<sup>TM</sup> 1551, National<sup>TM</sup> 1550 y Colocorn<sup>TM</sup> 1500), arcillas (*verbigracia*, Veegum<sup>TM</sup> HV), celulosas tales como celulosa purificada, celulosa microcristalina, sodio de croscarmelosa (*verbigracia*, Ac-Di-Sol<sup>TM</sup> de FMC), alginatos, crospovidona y gomas tales como agar, guar, semillas de algarrobo, caraya, pectina y gomas tragacanto.

Durante la preparación de la composición pueden agregarse desintegrantes en cualquier paso adecuado, particularmente antes del paso de granulación o durante el de lubricación previo a la compresión. Dichos desintegrantes, si se encuentran presentes, constituyen en total alrededor del

54 77

0.2% a alrededor del 30%, preferiblemente, alrededor del 0.2% a alrededor del 10% y, más preferiblemente, alrededor del 0.2% a alrededor del 5% del peso total de la composición.

Un desintegrante preferido para la desintegración de tabletas o cápsulas es el sodio de croscarmelosa y, si se encuentra presente, constituye preferiblemente alrededor del 0.2% a alrededor del 10%, más preferiblemente, alrededor del 0.2% a alrededor del 7% y, todavía más preferiblemente, alrededor del 0.2% a alrededor del 5% del peso total de la composición. El sodio de croscarmelosa les confiere a las composiciones granuladas de la presente invención capacidades superiores de desintegración intragranular.

Las composiciones de la invención incluyen opcionalmente uno o más agentes aglutinantes farmacéuticamente aceptables o adhesivos como excipientes, particularmente para las formulaciones en tabletas. Dichos agentes aglutinantes y adhesivos le imparten preferiblemente al polvo que se está tableteando una cohesión suficiente para permitir las operaciones de procesamiento normal tales como diseño del tamaño, lubricación, compresión y empaque, pero facilitan aún la desintegración de la tableta desintegrarse, y posibilitan la absorción de la composición una vez ingerida. Agentes aglutinantes y adhesivos adecuados incluyen, cualquiera de los dos en forma individual o en combinación, acacia; tragacanto; sucrosa; gelatina; glucosa; almidones tales como, pero no limitados a, almidones pregelatinizados (*verbigracia*, National<sup>TM</sup> 1511 y National<sup>TM</sup> 1500); celulosas tales como, pero no limitadas a, metilcelulosa y sodio de carmelosa (*verbigracia*, Tylose<sup>TM</sup>); ácido algnico y sales de ácido algnico; silicato de aluminio magnesio; PEG; goma guar; ácidos polisacáridos; bentonitas; povidona, por ejemplo, povidona K-15, K-30 y K-29/32, polimetacrilatos; HPMC; hidroxipropilcelulosa (*verbigracia*, Klucel<sup>TM</sup>); y etilcelulosa (*verbigracia*, Ethocel<sup>TM</sup>). Dichos agentes aglutinantes y/o adhesivos, si se encuentran presentes, constituyen en total alrededor del 0.5% a alrededor del 25% y, más preferiblemente, alrededor del 1% a alrededor del 10% del peso total de la composición.

55

Las composiciones de la invención comprenden opcionalmente uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Dichos agentes humectantes se seleccionan preferiblemente para mantener el fármaco inhibidor selectivo de COX-2 en estrecha asociación con agua, una condición que se cree que mejora la biodisponibilidad de la composición.

Ejemplos no limitantes de surfactantes que pueden emplearse como agentes humectantes en composiciones de la invención incluyen compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio, dioctil sodio sulfosuccinato, éteres polietilen alquifenflicos, por ejemplo nonoxinol 9, nonoxinol 10, y octoxinol 9, poloxámeros (copolímeros en bloque de polioxietileno y polioxipropileno), glicéridos de ácido graso de polioxietileno y aceites, por ejemplo, mono y di-glicéridos caprílicos/cápricos de polioxietileno (8) (*verbigracia*, Labrasol<sup>TM</sup> de Gattefossé), aceite de ricino de polioxietileno (35) y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40); éteres alquilicos de polioxietileno, por ejemplo éter cetostearílico de polioxietileno (20), ésteres de ácido graso de polioxietileno, por ejemplo estearato de polioxietileno (40), ésteres de sorbitana de polioxietileno, por ejemplo polisorbato 20 y polisorbato 80 (*verbigracia*, Tween<sup>TM</sup> 80 de ICI), ésteres de ácido graso de propilenglicol, por ejemplo laurato de propilenglicol (*verbigracia*, Lauroglycol<sup>TM</sup> de Gattefossé); laurilsulfato de sodio, ácidos grasos y sales de los mismos, por ejemplo ácido oleico, oleato de sodio y oleato de trietanolamina, ésteres glicéricos de ácido graso, por ejemplo monostearato de glicerilo, ésteres de sorbitana, por ejemplo monolaurato de sorbitana, monooleato de sorbitana, monopalmitato de sorbitana y monostearato de sorbitana, tiloxapol, y mezclas de los mismos. Dichos agentes humectantes, si se hallan presentes, constituyen en total alrededor del 0.25% a alrededor del 15%, preferiblemente, alrededor del 0.4% a alrededor del 10% y, más preferiblemente, alrededor del 0.5% a alrededor del 5% del peso total de la composición.

Se prefieren agentes humectantes que sean surfactantes aniónicos. El lauril sulfato de sodio es un agente humectante particularmente preferido. El lauril sulfato de sodio, si se encuentra presente, constituye en total alrededor del 0.25% a alrededor del 7%, más preferiblemente, alrededor del 0.4% a alrededor del 4% y, todavía más preferiblemente, alrededor del 0.5% a alrededor del 2% del peso total de la composición.

Las composiciones de la invención comprenden opcionalmente uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables (inclusive anti-adherentes y/o deslizantes) como excipientes. Lubricantes apropiados incluyen, cualquiera de los dos en forma individual o en combinación, behapato de glicerilo (*verbigracia*, Compritol<sup>TM</sup> 888); ácido esteárico y sales del mismo, inclusive estearatos de magnesio, calcio y sodio; aceites vegetales hidrogenados (*verbigracia*, Sterotexl<sup>TM</sup>); sílice coloidal; talco; ceras; ácido bórico; benzoato de sodio; acetato de sodio; fumarato de sodio; cloruro de sodio; DL-leucina; PEG (*verbigracia*, Carbowax<sup>TM</sup> 4000 y Carbowax<sup>TM</sup> 6000); oleato de sodio; lauril sulfato de sodio; y lauril sulfato de magnesio. Dichos lubricantes, si se hallan presentes, constituyen en total alrededor del 0.1% a alrededor del 10%, preferiblemente, alrededor del 0.2% a alrededor del 8% y, más preferiblemente, alrededor del 0.25% a alrededor del 5% del peso total de la composición.

El estearato de magnesio es un lubricante preferido que se utiliza, por ejemplo, para reducir la fricción entre el equipo y la mezcla granulada durante la compresión de las formulaciones en tabletas.

Anti-adherentes apropiados incluyen talco, almidón de maíz, DL-Leucina, lauril sulfato de sodio y estearatos metálicos. El talco es un anti-adherente o deslizante preferido que se utiliza, por ejemplo, para reducir la adhesión de la formulación a la superficies del equipo y disminuir además la estática en la mezcla. El talco, si se halla presente, constituye alrededor del 0.1% a alrededor del 10%, más preferiblemente, alrededor del 0.25% a alrededor del 5% y, aún más preferiblemente, alrededor del 0.5% a alrededor del 2% del peso total de la composición.

En las composiciones de la presente invención pueden usarse asimismo otros excipientes tales como colorantes, sabores y edulcorantes que son conocidos en el arte farmacéutico. Las tabletas pueden recubrirse, por ejemplo, con un recubrimiento entérico, o no recubrirse. Las composiciones de la invención pueden comprender además agentes amortiguadores por ejemplo.

Opcionalmente, pueden utilizarse uno más agentes efervescentes como desintegrantes y/o para aumentar las propiedades organolépticas de las composiciones de la invención. Cuando se encuentran presentes en las composiciones de la invención para promover la desintegración de la forma de dosificación, uno o más agentes efervescentes se encuentran preferiblemente presentes en una cantidad total de alrededor del 30% a alrededor del 75% y, preferiblemente, alrededor del 45% a alrededor del 70%, por ejemplo alrededor del 60%, en peso de la composición

Aunque pueden prepararse composiciones de la invención en tabletas y cápsulas duras de una dosis unitaria mediante encapsulación directa o compresión directa, preferiblemente se granulan en húmedo antes de la encapsulación o compresión. La granulación en húmedo, entre otros efectos, hace más densas las composiciones molidas lo cual se refleja en mejores propiedades de flujo, mejores características de compresión y medición más fácil o dispensado por peso de las composiciones para encapsulación o tableteado. El tamaño de partícula secundario resultante de la granulación (*es decir*, tamaño del gránulo) no es demasiado crítico, siendo importante únicamente que el tamaño medio del gránulo sea preferiblemente tal que permita la manipulación y procesamiento conveniente y, para tabletas, permita la formación de una mezcla directamente comprimible que forme tabletas farmacéuticamente aceptables.

Las densidades deseadas tanto bruta como de vibrado de los gránulos se encuentra normalmente en alrededor de 0.3 g/ml a alrededor de 1.0 g/ml.

Para formulaciones en tabletas, la mezcla completa en una cantidad suficiente para fabricar un lote uniforme de tabletas se somete a tableteado

en una tableteadora de escala de producción convencional a presión de compresión normal (por ejemplo, aplicando una fuerza de alrededor de 1 kN a alrededor de 50 kN en un dado de tableteado típico). Puede emplearse cualquier dureza de tableta conveniente con respecto a la manipulación, manufactura, almacenamiento e ingestión. Para tabletas de 100 mg, la dureza es preferiblemente un mínimo de 4 kP más preferiblemente un mínimo de alrededor de 5 kP y, todavía más preferiblemente, un mínimo de alrededor de 6 kP. Para tabletas de 200 mg, la dureza es preferiblemente un mínimo de 7 kP, más preferiblemente, un mínimo de 9 kP y, todavía más preferiblemente, un mínimo de 11kP. La mezcla, sin embargo, no tiene que comprimirse a un grado tal que se presente una dificultad posterior en conseguir la hidratación cuando se exponga al fluido gástrico.

Para formulaciones en tabletas, la friabilidad de la tableta es preferiblemente menor que alrededor del 1.0%, más preferiblemente, menor que el 0.8% y, aún más preferiblemente, menor que alrededor del 0.5% en un ensayo estándar.

Las fracciones primera y segunda del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 puede co-formularse íntimamente, por ejemplo, con gránulos individuales que se encapsulan posteriormente o se comprimen en tabletas. Alternativamente, las fracciones primera y segunda del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 se pueden separar espacialmente en una composición de la invención. Ilustrativamente, dentro de una cápsula dura simple pueden separarse los gránulos o perlas, por ejemplo, perlas recubiertas, que contienen el fármaco inhibidor selectivo de COX-2 en forma de liberación inmediata o en liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida. Dentro de una tableta de dosis unitaria única puede haber capas separadas que contengan el fármaco inhibidor selectivo de COX-2 en forma de liberación inmediata o en liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida. Por ejemplo puede prepararse una tableta del fármaco inhibidor selectivo la

COX-2 similar a la descrita para el naproxeno en la Patente de los Estados Unidos ya citada No. 5,609,884.

En una incorporación particularmente preferida de la presente invención, la segunda fracción del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 se distribuye en una matriz de liberación sostenida que comprende HPMC con una viscosidad, 2% en agua, de alrededor de 100 a alrededor de 8000 cP. Las composiciones de esta incorporación de la invención se denominan aquí para efectos de conveniencia "composiciones de matriz de liberación dual". Cuando se formulan como tabletas, que son una forma de dosificación preferida para esta incorporación, dichas composiciones se denominan aquí "tabletas de matriz de liberación dual".

Una composición de matriz de la invención comprende HPMC en una cantidad suficiente para ampliar el perfil de liberación del fármaco inhibidor selectivo de COX-2. Típicamente dicha cantidad es de alrededor de 0.1% a alrededor del 40%, preferiblemente, alrededor del 5% a alrededor del 30%, por ejemplo alrededor del 10%, en peso de la composición. Preferiblemente la relación de peso del HPMC a la segunda fracción del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 es alrededor de 1:1 a alrededor de 1:12, más preferiblemente, alrededor de 1:1 a alrededor de 1:6.

Las HPMCs varían en la longitud de cadena de su estructura primaria celulósica. Esto afecta directamente la viscosidad de una dispersión acuosa de la HPMC. La viscosidad se mide normalmente con una concentración del 2% en peso de la HPMC en agua. Las HPMCs que tienen una viscosidad, 2% en agua, menor que alrededor de 100 cP pueden ser útiles como agentes aglutinantes, por ejemplo, pero tienden a no tener propiedades útiles de liberación extendida para medicamentos. Dichas HPMCs se dice que tienen buenas propiedades aglutinantes y menos propiedades sustentadoras deseables. El término "propiedades aglutinantes" en este caso se refiere a la idoneidad, como agente aglutinante para la producción de tabletas mediante granulación en número, en donde, por ejemplo, la HPMC se disuelve en agua para aspersion sobre polvos secos que van a granularse. El término "propiedades sustentadoras" en este

60 60

caso se refiere a la idoneidad como matriz de liberación extendida. Las HPMCs con buenas propiedades sustentadoras son típicamente demasiado viscosas para uso como agente aglutinante en técnicas de granulación en húmedo. De acuerdo con la presente invención, las HPMCs utilizadas para formar la matriz de liberación extendida de una composición de celecoxib debe tener una viscosidad, 2% en agua, de alrededor de 100 a alrededor de 8000 cP, preferiblemente, alrededor de 1000 a alrededor de 8000 cP, por ejemplo, alrededor de 4000 cP.

Las HPMCs varían también en el grado de sustitución de grupos hidroxilo disponibles en la estructura primaria celulósica por grupos metoxilo y por grupos hidroxipropoxilo. Con una sustitución hidroxipropoxilo creciente, la HPMC se hace más hidrofílica por naturaleza. Se prefiere en las composiciones de matriz de liberación doble de la presente invención el empleo de HPMCs que tengan una sustitución metoxilo de alrededor del 15% a alrededor del 35%, más preferiblemente, alrededor del 19% a alrededor del 30% y, muy preferiblemente, alrededor del 19% a alrededor del 24%, y que tengan una sustitución hidroxipropoxilo de alrededor del 3% a alrededor del 15%, más preferiblemente, alrededor del 4% a alrededor del 12% y, muy preferiblemente, alrededor del 7% a alrededor del 12%.

HPMCs que son relativamente hidrofílicas por naturaleza y que pueden emplearse en la presente invención se encuentran disponibles ilustrativamente bajo los nombres comerciales Methocel<sup>TM</sup> de Dow Chemical Co. y Metolose<sup>TM</sup> de Shin-Etsu Chemical Co. Ejemplo de HPMCs de un grado bajo de viscosidad, generalmente inadecuadas en composiciones de la presente invención salvo como agentes aglutinantes incluyen Methocel<sup>TM</sup> E5, Methocel<sup>TM</sup> E15 LV, Methocel<sup>TM</sup> E50 LV, Methocel<sup>TM</sup> K100 LV y Methocel<sup>TM</sup> F50 LV, cuyas soluciones acuosas al 2% en peso tienen viscosidades de 5 cP, 15 cP, 50 cP, 100 cP, y 50 cP (sic), respectivamente. Ejemplos de HPMCs que tienen viscosidad media incluyen Methocel<sup>TM</sup> E4M y Methocel<sup>TM</sup> K4M cuyas soluciones acuosas al 2% en peso tienen ambas una viscosidad de 4000 cP. Ejemplos de HPMCs

que tienen alta viscosidad, generalmente inadecuadas para uso en composiciones de la presente invención incluyen Methocel™ E10M, Methocel™ K15M y Methocel™ K100M, cuyas soluciones acuosas al 2% en peso tienen viscosidades de 10,000 cP, 15,000 cP y 100,000 cP, respectivamente.

Varios productos de HPMC se describen en Formulating for Controlled Release with Methocel Premium Cellulose Ethers, Dow Chemical Co., 1997. El tipo y contenido de sustitución metoxilo y hidroxipropoxilo de productos de HPMC seleccionada se suministra en la siguiente Tabla 1.

**Tabla 1. Propiedades de Productos de HPMC seleccionada**

|                               |                                |           |
|-------------------------------|--------------------------------|-----------|
| Methocel™ E4MP<br>(USP 2910)  | Viscosidad Nominal, 2% en Agua | 4,000 cP  |
|                               | Metoxilo, %                    | 28-30     |
|                               | Hidroxipropoxilo, %            | 7-12      |
| Methocel™ K4MP<br>(USP 2208)  | Viscosidad Nominal, 2% en Agua | 4,000 cP  |
|                               | Metoxilo, %                    | 19-24     |
|                               | Hidroxipropoxilo, %            | 7-12      |
| Methocel™ E10MP<br>(USP 2910) | Viscosidad Nominal, 2% en Agua | 10,000 cP |
|                               | Metoxilo, %                    | 29-30     |
|                               | Hidroxipropoxilo, %            | 7-12      |
| Methocel™ K15MP<br>(USP 2208) | Viscosidad Nominal, 2% en Agua | 15,000 cP |
|                               | Metoxilo, %                    | 19-24     |
|                               | Hidroxipropoxilo, %            | 7-12      |

Una HPMC ilustrativa preferida en la actualidad con propiedades de liberación sostenida es una con el tipo de sustitución 2208, que presenta alrededor del 19 a alrededor del 24% de sustitución metoxilo y alrededor del 7% a alrededor del 12% de sustitución hidroxipropoxilo, y con una viscosidad nominal, 2% en agua, de alrededor de 4000 cP. Un grado de “liberación controlada” es especialmente preferido, con un tamaño de partícula tal que por lo menos el 90% pase a través de una criba #100 USS.

Un ejemplo de HPMC disponible en el comercio que cumple estas especificaciones es Methocel™ K4M de Dow Chemical Co.

Sin estar comprometidos por ninguna hipótesis particular en lo relativo a la forma en que la matriz de la HPMC de acuerdo con la invención proporciona características superiores de liberación sostenida, se cree que tras la ingestión oral y el contacto con los fluidos gastrointestinales, la HPMC sobre o cerca de la superficie de la tableta se hidrata parcialmente y, gracias a ello, se hincha para formar una capa de gel que tiene el celecoxib distribuido allí en una matriz tridimensional. Se cree además que esta capa de matriz de gel tridimensional externa retarda la disolución de la tableta. A medida que la capa externa de gel se disuelve lentamente, se dispersa o erosiona, el celecoxib se libera de esta capa en el fluido gastrointestinal en donde queda disponible para absorción. Entre tanto, la hidratación de la matriz de la HPMC avanza gradualmente hacia el centro de la tableta, permitiendo la liberación adicional del celecoxib en el transcurso del tiempo, por el mismo proceso hipotéticamente descrito en líneas anteriores. Puesto que el celecoxib se distribuye a través de toda la tableta en una concentración más o menos uniforme a todo lo largo y ancho de la matriz de HPMC, de acuerdo con la presente teoría no limitante, una cantidad suficientemente constante de celecoxib puede liberarse por unidad de tiempo *in vivo* mediante disolución, dispersión o erosión de las porciones exteriores de la tableta.

La rata total de liberación y, consecuentemente, la disponibilidad del fármaco dependen de la rata de difusión del fármaco a través de la capa de gel exterior y de la rata de erosión de esta capa de la tableta. Preferiblemente el T-90% (el tiempo requerido para una liberación del celecoxib del 90%) *in vivo* es menor que 24 horas, de manera que exista un tiempo de eliminación mediante lo cual la tableta sea apta para administración una vez al día.

Las tabletas de matriz de liberación dual de la invención pueden prepararse por ejemplo comprimiendo conjuntamente una primera mezcla granulada que contiene un fármaco inhibidor selectivo de COX-2 en forma

de nanoparticulado con una segunda mezcla granulada que contiene el fármaco en una matriz de HPMC. La primera mezcla granulada puede prepararse de acuerdo con la información provista anteriormente. La segunda mezcla granulada puede prepararse ilustrativamente en la siguiente forma.

Un mezclador (*verbigracia*, un mezclador Perkins Baker de 60 L) se carga con lactosa, fármaco inhibidor selectivo de COX-2 micronizado, celulosa microcristalina (*verbigracia*, un producto Avicel<sup>TM</sup>), HPMC (*verbigracia*, Methocel<sup>TM</sup> K4M), y un aglutinante (*verbigracia*, Pharmacoat<sup>TM</sup> 603), preferiblemente en este orden. Estos materiales se mezclan, por ejemplo, durante tres minutos con una graduación lenta de la cuchilla principal y una graduación lenta de la cuchilla picadora, para formar una mezcla de polvo seco.

La mezcla de polvo seco se granula en húmedo, convenientemente en el mismo mezclador con la hoja principal y la hoja picadora en una ajuste de rápida velocidad. Se añade agua en una cantidad y en una relación apropiada a la cantidad de mezcla de polvo seco, ilustrativamente a alrededor de 1-1.5 kg/minuto durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla granulada en húmedo resultante se combina durante un lapso de tiempo adicional para garantizar una distribución uniforme del agua en la granulación. La mezcla granulada en húmedo contiene alrededor del 30% de agua en peso.

La mezcla granulada en húmedo se seca, por ejemplo en un secador Aeromatic de lecho fluidizado con una graduación de temperatura de aire de entrada en aproximadamente 60°C, para reducir el contenido de humedad a alrededor del 1% a alrededor del 3% en peso. El contenido de humedad de los gránulos puede monitorearse, por ejemplo, utilizando un Analizador de Humedad Computrac.

Los gránulos secos resultantes se muelen y se criban, pasándolos por ejemplo a través de un molino Fitzpatrick (D6A) con una criba de malla 20, graduación de las cuchillas de avance y velocidad media (1500-2500 rpm).

Los gránulos cernidos resultantes se colocan en un mezclador, por ejemplo un mezclador V-blender de dos pies cúbicos Paterson Kelley. Se agrega talco a los gránulos y éstos se mezclan durante aproximadamente 5 minutos. Seguidamente se adiciona el estearato de magnesio a los gránulos y estos se siguen mezclando durante aproximadamente 3 minutos. Los gránulos resultantes lubricados están listos para compresión conjunto junto con la primera mezcla granulada para formar tabletas de matriz de liberación dual.

En otra incorporación particularmente preferida de la presente invención la segunda fracción del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 se encuentra presente en una multiplicidad de perlas sólidas, píldoras o gránulos cada uno con un recubrimiento que comprende un polímero hinchable o erosionable. Tales perlas, píldoras o gránulos se denominan aquí "perlas" o "perlas recubiertas" y son típicamente densas, duras, sustancialmente esféricas y de baja friabilidad. Las composiciones de esta incorporación de la invención se denominan aquí por conveniencia como "composiciones de perlas recubiertas de liberación dual". Cuando se formulan como cápsulas, que constituyen una forma de dosificación preferida para esta incorporación, dichas composiciones se denominan en este caso "cápsulas de perlas recubiertas de liberación dual".

En una composición de perlas recubiertas de liberación dual de la presente invención, encapsulada o tableteada, la primera fracción del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 puede estar presente en cualquier forma apropiada de liberación inmediata, aunque preferiblemente en forma de nanoparticulado y preferiblemente formulado en dos perlas de tamaño similar a las perlas recubiertas que contienen la segunda fracción de liberación sostenida del celecoxib. Dichas perlas que contienen la primera fracción de liberación inmediata no se recubren o se recubren con un material que no retrasa o dilata la liberación del celecoxib. Las exigencias de una composición de fármaco inhibidor selectivo de COX-2 de liberación dual se satisface sorprendentemente bien por medio de una preparación de perlas recubiertas de liberación dual, en donde las perlas que contienen la

65

fracción de liberación sostenida del fármaco se recubren con una capa de barrera erosionable que contiene por lo menos un polímero hinchable, que es sustancialmente insoluble en fluido gastrointestinal. Las perlas contienen opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables tales como lactosa y celulosa microcristalina y son preferiblemente de alrededor de 0.1 mm a alrededor de 1.0 mm, más preferiblemente, alrededor de 0.15 mm a alrededor de 0.5 mm, de diámetro. Por ejemplo, las perlas pueden ser de tal rango de tamaños que pasen a través de un tamiz de 0.425 mm pero se retengan en uno de 0.18 mm. Las perlas se pueden preparar mezclando una granulación del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 con uno más excipientes, seguida por extrusión, esferonización, secado y cribando las partículas al rango de tamaño deseado, seguida por la aplicación del recubrimiento del polímero hinchable o erosionable a las perlas que contienen esa fracción del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 que se desea exhiba una liberación sostenida.

En un recubrimiento de liberación sostenida, preferido de acuerdo con la presente invención, las perlas que contienen la segunda fracción del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 junto con uno más excipientes se recubren con uno o más polímeros hinchables o erosionables seleccionados de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa (*verbigracia*, Surelease<sup>TM</sup>), hidroxietilmetilcelulosa, metilcelulosa, y polímero y copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico y ésteres de los mismo (*verbigracia*, Eudragit<sup>TM</sup> RS, Eudragit<sup>TM</sup> L100, Eudragit<sup>TM</sup> S100, Eudragit<sup>TM</sup> NE). Los polímeros hinchables o erosionables pueden combinarse con una o más sustancias solubles en agua tales como azúcar, lactosa y sales para formar una película erosionable con una tasa de liberación dependiente o independiente del pH.

El Eudragit<sup>TM</sup> de Rohm Pharma es un nombre comercial aplicada a una gama de productos útiles para el recubrimiento de película de partículas de liberación sostenida. Estos productos son de solubilidad variable en fluidos gastrointestinales. El Eudragit<sup>TM</sup> RL y el Eudragit<sup>TM</sup> RS son copolímeros sintetizados de ésteres acrílicos y metacrílicos con bajo

contenidos de grupos de amonio cuaternario. El Eudragit<sup>TM</sup> RL y el Eudragit<sup>TM</sup> RS refieren en las relaciones molares de dichos grupos amonio respecto a los ésteres restantes de ácido (met)acrílico neutro (1:20 y 1:40, respectivamente). El Eudragit<sup>TM</sup> NE es una dispersión acuosa de un copolímero neutro a base de etilacrilato y metilmetacrilato. Las características de los polímeros Eudragit<sup>TM</sup> se describen en Eudragit: Sustained-release formulations for oral dosage forms (Eudragit: Formulaciones de liberación sostenida para formas de dosificación oral), Rohm Basic Info 2.

La etilcelulosa, disponible por ejemplo bajo el nombre comercial Surelease<sup>TM</sup>, es otro material apropiado que se obtiene en diferentes grados y con calidades especiales para recubrimientos acuosos de barrera. De acuerdo con la presente invención se prefiere emplear etilcelulosa que tenga una viscosidad de alrededor de 5 a alrededor de 15 cP, aunque también pueden utilizarse otros tipos de polímeros hinchables o erosionables a base de celulosa.

En el procedimiento de recubrimiento los polímeros hinchables o erosionables se disuelven o dispersan en un solvente o mezcla de solventes tales como etanol, acetona, metilisobutilcetona (MIBK) y agua. Opcionalmente pueden usarse plastificantes o pigmentos para modificar las propiedades técnicas o cambiar la permeabilidad del recubrimiento. El recubrimiento tiene preferiblemente propiedades de permeabilidad virtualmente independientes del pH a todo lo largo de una gama de pH de alrededor de 1.0 a alrededor de 7.0. A un mayor pH puede observarse una reducción en la rata de liberación del celecoxib; no obstante, esto no se debe a las propiedades de la capa polimérica si no que resulta de la solubilidad reducida de los fármacos inhibidores selectivos de COX-2 a valores elevados del pH. Una composición ilustrativa de un recubrimiento apropiado de acuerdo con la presente invención comprende etilcelulosa y HPMC junto con citrato de trietilo como plastificante. Un ejemplo de dicha composición de recubrimiento contiene 90% de polímero conformado por

etilcelulosa y HPMC en una relación de peso de 55:35 a 80:10, con 10% de citrato de trietilo.

Cada perla recubierta que contiene el fármaco inhibidor selectivo de COX-2 representa una unidad individual de liberación sostenida, que libera el fármaco a una rata que es preferiblemente independiente de su posición en el tracto gastrointestinal. El perfil general de disolución y la disponibilidad del fármaco son dependientes de la rata de difusión del mismo a través del recubrimiento de liberación sostenida, así como de la rata de erosión del recubrimiento en el tracto gastrointestinal.

En un proceso para prepara una composición de perlas recubiertas, un fármaco inhibidor selectivo de COX-2 y diluyentes, preferiblemente lactosa y/o celulosa microcristalina, se mezclan y granulan por el siguiente método ilustrativo. Un fármaco inhibidor selectivo de COX-2 se agrega a una mezcla de lactosa y celulosa microcristalina (*verbigracia*, Avicel<sup>TM</sup> PH-101, Avicel<sup>TM</sup> RC-581, Avicel<sup>TM</sup> RC-591 o una mezcla de los mismos) en una cantidad total de 1000-4000 g y mezclan en seco en un mezclador de alto corte (*verbigracia*, un mezclador Niro-Fielder) a una alta velocidad de mezclado durante 2-5 minutos. Se agrega agua (300-700 gramos) y la masa resultante se granula durante 2-5 minutos a alta velocidad.

La extrusión del material resultante puede llevarse a cabo por ejemplo en una extrusora NICA E-140 (Lejus Medical AB, Suecia) a través de una criba perforada con orificios practicados de 0.25-1.0 mm de diámetro. La velocidad del agitador y el alimentador de gradúan preferiblemente en los valores mínimos.

La esferonización del material de extrusión resultante puede llevarse a cabo por ejemplo en un Marumerizador NICA (Ferro Mecano AB, Suecia). La velocidad de la placa del Marumerizador se ajusta preferiblemente a 500-10,000 rpm. La esferonización continúa durante 2-10 minutos, con alrededor de 1000 g de material de extrusión húmedo en cada pasada.

El secado de las perlas esferonizadas resultantes puede llevarse a cabo en un secador de lecho fluidizado (*verbigracia*, Aeromatic AG,

Alemania Occidental) a una temperatura de entrada de 50-90°C. En la parte superior del lecho fluidizado puede colocarse un dispositivo de red para evitar la pérdida de perlas en la descarga del ciclón. El lote se divide preferiblemente en sub-lotes de 200-800 g. Cada sub-lote se seca durante 10-60 minutos con volumen de aire de 100-400 m<sup>3</sup>/h con el fin de obtener perlas individuales en vez de agregados. En caso necesario, los sub-lotes se mezclan a continuación y todo el lote se seca durante 5-30 minutos a una temperatura de producto final de 40-60°C. Puede esperarse un producido de perlas secas de 1600-2000 g.

El diseño del tamaño de las perlas secas resultantes puede realizarse usando cribas analíticas. Se seleccionan dos cribas de un juego de siete, por ejemplo de 850 µm, 600 µm, 425 µm, 300 µm, 250 µm y 180 µm,

Las perlas del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 manufacturadas en la forma ya descrita pueden recubrirse con polímeros hinchables o erosionables para preparar perlas recubiertas de liberación sostenida. Las perlas de liberación inmediata no tienen que recubrirse en esa forma. Tanto las perlas de liberación sostenida como las de liberación inmediata se hallan presentes en una composición de liberación dual de la invención. Por ejemplo, Surelease<sup>TM</sup> O Eudragit<sup>TM</sup> RS pueden aplicarse como un dispersión de 10-20% en peso de sólidos, empleando equipo de recubrimiento por aspersión (*verbigracia*, Wurster). La pistola de aspersión se monta a una altura de 0.25 cm a 5 cm sobre la base del lecho. Se bombea una mezcla de etanol/MIBK a través del sistema antes de la iniciación de la operación de recubrimiento. Las perlas de celecoxib se calientan previamente a 50-80°C con una velocidad de aire de 100-400 m<sup>3</sup>/h durante 30-90 minutos.. El recubrimiento se aplica usando los siguientes parámetros típicos del proceso: presión de atomización 1.0-3.0 bares, temperatura del aire 50-80°C, velocidad del aire 100-400 m<sup>3</sup>/h y flujo de la solución alrededor de 10-80 ml/minuto.

Las perlas recubiertas manufacturadas en la forma ya descrita, junto con las perlas de liberación inmediata, se encapsulan mediante un proceso de encapsulado convencional.

La presente invención se dirige también a un método terapéutico para tratar una condición o trastorno donde es indicado el tratamiento con un inhibidor de ciclooxigenasa-2, método que comprende administración oral de una o más dosis unitarias de una composición de la invención a un sujeto necesitado de la misma. El régimen de dosificación para prevenir, dar alivio de, o mejorar la condición o trastorno corresponde preferiblemente a un tratamiento una-vez-al-día como ya se discutió anteriormente, pero puede modificarse de acuerdo con una variedad de factores. Éstos incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta y condición médica del sujeto y la naturaleza y gravedad del trastorno. Por consiguiente, el régimen de dosificación realmente empleado puede variar ampliamente y puede, por lo tanto, desviarse de los regímenes preferidos de dosificación expuestos más arriba.

El tratamiento inicial de un sujeto que padece de una condición o trastorno donde es indicado el tratamiento con un inhibidor de ciclooxigenasa-2 puede iniciarse con las dosis previamente indicadas. El tratamiento se continúa generalmente según lo necesario durante un período de varias semanas a varios meses o años hasta que la condición o trastorno se hayan controlado o eliminado. Los sujetos sometidos a tratamiento con una composición de la invención pueden monitorearse en forma rutinaria por cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte para determinar la eficacia de la terapia. Un análisis continuo de dichos datos permite la modificación del régimen de tratamiento durante la terapia de manera que se administren cantidades óptimamente efectivas del fármaco inhibidor selectivo de COX-2 en cualquier punto del tiempo, y de manera que pueda determinarse igualmente la duración del tratamiento. De este modo, el régimen de tratamiento/cronograma de dosificación puede modificarse racionalmente durante el curso de la terapia de manera que se administre la cantidad mínima de fármaco inhibidor selectivo de COX-2 que exhiba una efectividad satisfactoria, y de manera que la administración se prosiga sólo por el tiempo necesario para tratar con éxito la condición o trastorno.

La presente invención se dirige asimismo al empleo de composiciones en la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento

70.

y/o profilaxis de condiciones y trastornos mediados por ciclooxigenasa-2, en particular aquellas condiciones y trastornos donde se requiere o desea una combinación de iniciación rápida y duración prolongada del efecto terapéutico.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1

**Preparación de un Polvo Secado por Aspersión de rápida iniciación.**

1. Se preparó una suspensión acuosa del fármaco que comprendía 13.8% de celecoxib, 2.8% de povidona K30 (BASF), 0.1% de laurilsulfato de sodio, y 83.3% de agua deionizada.
2. La suspensión del fármaco se molió en húmedo utilizando un molino en húmedo modelo KDL Wily A Bachofen Dynamill bajo las siguientes condiciones: (a) cámara de triturado: 0.15 litros, modo de lote; (b) medio de molido perlas de vidrio libres de plomo de 0.7-1.0 mm; (c) volumen de los medios de molido: 125 ml (volumen a granel); (d) velocidad de agitación: 3000 rpm; (e) duración: 60 minutos. El tamaño de partícula de volumen mediano de la suspensión molida se determinó mediante difracción de la luz en 0.8  $\mu\text{m}$ .
3. Se disolvió lactosa anhidra (11% en peso) en la suspensión molida del fármaco.
4. La suspensión molida del fármaco se secó luego por aspersión en un secador de aspersión Yamato GB-21 bajo las siguientes condiciones: (a) recolección del polvo: ciclón; (b) temperatura de entrada: 110-130°C; (c) temperatura de salida: 60-70°C; (d) rata de rociado: 3-5 ml/min; (e) flujo de aire: 30-50% a plena escala; (f) Atomización: 1 bar.

La composición definitiva teórica del polvo secado por aspersión (% del total) fue la siguiente: 48.3% de celecoxib, 41.5% de lactosa, 9.7% de povidona y 0.5% de lauril sulfato de sodio.

### Ejemplo 2

#### **Preparación de las perlas con Recubrimiento de Película con Liberación Sostenida**

1. Se preparó una suspensión acuosa del fármaco que comprendía 30% de celecoxib, 1.1% de povidona K30 (BASF), y 68.9% de agua deionizada.
2. La suspensión del fármaco se molió en húmedo utilizando un molino en húmedo modelo KDL Wily A Bachofen Dymomill bajo las siguientes condiciones: (a) cámara de triturado: 0.3 litros, modo de lote; (b) medio de molido perlas de vidrio libres de plomo de 0.7-1.0 mm; (c) volumen de los medios de molido: 240 ml (volumen a granel); (d) velocidad de agitación: 3000 rpm; (e) rata de flujo: 40 ml/min; (f) duración: 3.6 minutos.
3. Se preparó una dispersión acuosa que comprendía Surelease™ E-7-19010 Clear (Colorcon, USA) (41.2%), hidroxipropilmetilcelulosa 2910 USP 5 cps (4.5%), y agua deionizada (53.5%).
4. La suspensión del fármaco se roció sobre esferas de azúcar (25 g de esferas de azúcar NF con un tamaño de malla de 20-25) utilizando un procesador rotatorio de 3.5 pulgadas de atomizador tangencial, construido a la medida, bajo las siguientes condiciones: (a) boquilla: Paasche VLS, (b) tamaño de la punta de la boquilla 5, (c) atomización 17 PSI; (d) velocidad de rotación: 300 rpm; (e) volumen de aire de secado: 3 cfm [pies cúbicos por minuto]; (f) temperatura del aire de secado: 70°C; rata de rociado: 0.2-0.4 g/minuto.

- 72
5. El recubrimiento del polímero se aplicó luego en la parte superior del recubrimiento de la suspensión del fármaco utilizando el mismo recubridor de lecho fluidizado, configuración y condiciones del proceso como en el Paso Cuatro. Se aplicó un nivel de recubrimiento teórico del 6% (basado en el peso final de la perla recubierta). Las composiciones finales de las Perlas Recubiertas con Película, basadas en una eficiencia de recubrimiento del 95%, fueron las siguientes (porcentaje del total): 52.5% esfera de azúcar; 40.0% celecoxib; 1.5% povidona; 4.0% sólidos de Surelease<sup>TM</sup>; 1.5% HPMC.

### Ejemplo 3

#### **Preparación de las Perlas de Liberación Dual**

1. Se preparó una suspensión acuosa del desintegrante que comprendía 5.0% de sodio de croscarmelosa NF y 95% de agua deionizada.
2. La suspensión del desintegrante se molió en húmedo en un molino de micronización McCrone (modelo 232) bajo las siguientes condiciones: (a) cámara de triturado: polietileno, McCrone modelo 232J con tapa 232P; (b) medio de molido cilindros de ágata 48, modelo 232A; (c) cantidad molida: 3 g sodio de croscarmelosa 25 ml de agua; (d) cantidad de agua para enjuagado: 57 ml (mezclada con la suspensión molida; (e) duración de molido: 10 minutos.
3. Se preparó una suspensión acuosa del fármaco que comprendía 30% de celecoxib, 1.1% de povidona K30 (BASF), y 68.9% de agua deionizada, y se molió de acuerdo con el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 2.
4. La suspensión del desintegrante preparada en el paso 2 se mezcló con la suspensión del fármaco preparada en el paso 3 para formar

una suspensión fármaco/desintegrante. La composición de la suspensión fármaco/desintegrante, en peso, fue la siguiente: 22.6% celecoxib, 0.9% Povidona USP/NF K30, 1.3% sodio de croscarmelosa NF, y 75.2% de agua deionizada.

5. La suspensión fármaco/desintegrante se roció sobre Perlas Recubiertas con Película (preparadas como en el Ejemplo 2) utilizando un procesador rotatorio de 3.5 pulgadas de atomizador tangencial, construido a la medida, bajo las siguientes condiciones: (a) boquilla: Paasche VLS, (b) tamaño de la punta de la boquilla 5, (c) atomización 17 PSI; (d) velocidad de rotación: 300 rpm; (e) volumen de aire de secado: 3 cfm [pies cúbicos por minuto]; (f) temperatura del aire de secado: 70°C; rata de rociado: 0.2-0.4 g/minuto.

La composición final de las Perlas de Liberación Dual, asumiendo 90% a 95% de eficiencia de recubrimiento, fue la siguiente (% del total): 40.8% esfera de azúcar; 31.3% celecoxib (capa de liberación sostenida); 1.1% povidona; 3.1% sólidos de Surelease™; 1.3% HPMC; 20.5% celecoxib (capa de liberación inmediata); 0.8% povidona (capa IR [liberación inmediata]); 1.1% sodio de croscarmelosa, NF (capa de liberación inmediata).

#### Ejemplo 4

Para cuatro Formulaciones de Cápsula gelatinosa dura de prototipo diferente (Formulaciones de Cápsula A y B de liberación dual; Formulación C de Cápsula de liberación sostenida; y Formulación D de Cápsula de liberación inmediata) se prepararon conteniendo las perlas y/o el polvo producido en los Ejemplos anteriores 1-3. Todas las cápsulas se prepararon utilizando cápsulas de gelatina dura ConiSnap™ tamaño #0 Capsugel™ blanco opaco.

Los diseños de formulación se muestran en la siguiente Tabla 1. Las Formulaciones de Cápsula A y B contenían cada una un componente de

liberación inmediata y un componente de liberación sostenida. La Fórmula de Cápsula C contenía únicamente un componente de liberación sostenida, mientras que la Formulación de Cápsula D contenía únicamente un componente de liberación inmediata.

**Tabla 1. Composición de las Formulaciones de Cápsula A-D.**

| <b>Formulación de la Cápsula</b> | <b>Componente de Liberación Inmediata</b> | <b>Componente de Liberación Sostenida</b>    | <b>Componente de Liberación Dual</b> |
|----------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>A</b>                         | Polvo Secado por Aspersión (160 mg)       | Perlas Recubiertas con una Película (320 mg) | -                                    |
| <b>B</b>                         | -                                         | -                                            | Perlas de Liberación Dual (400 mg)   |
| <b>C</b>                         | -                                         | Perlas Recubiertas con una Película (500 mg) | -                                    |
| <b>D</b>                         | Polvo Secado por Aspersión (400 mg)       | -                                            | -                                    |

Como se indica en la Tabla 1, la Cápsula A contenía 160 mg de Polvo Secado por Aspersión de liberación inmediata (aproximadamente 80 mg de celecoxib, preparado como se describió en el Ejemplo 1 y 320 mg de Perlas Recubiertas con Película de liberación sostenida (aproximadamente 160 mg de celecoxib) preparadas como se describió en el Ejemplo 2.

Cápsula B contenía 400 mg de Perlas de Liberación Dual (aproximadamente 200 mg de celecoxib) preparadas como se describió en Ejemplo 3. Cápsula C contenía 500 mg de Perlas Recubiertas con Película preparadas como se describió en el Ejemplo 2, mientras que la Cápsula D contenía 400 mg de Polvo Secado por Aspersión preparado como se describió en el Ejemplo 1.

**Ejemplo 5**

Las Formulaciones de Cápsulas A-D y una cápsula de celecoxib comercial de 200 mg se analizaron en un ensayo de disolución de USP

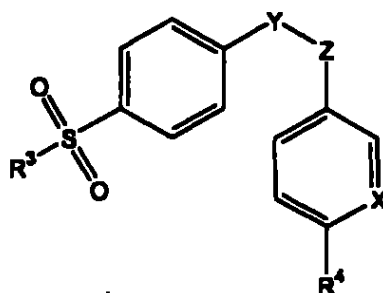
75

estándar realizado utilizando un Hanson con automuestreador modelo SIP bajo las siguientes condiciones: (a) se empleó como medio 1L de 0.05M de fosfato de sodio con 1% de lauril sulfato de sodio; (b) las paletas se rotaron a 50 rpm; (c) se cargó una cápsula por frasco utilizando mecanismos de descenso de la cápsula de alambre de cobre (3-5 vueltas); (d) se empleó filtración manual de 45  $\mu$ m de 0-1 hora y el automuestreo Hanson se utilizó de 2-24 horas; y (e) se empleó HPLC con detección de rayos ultravioleta [UV], para analizar el filtrado.

Los resultados del ensayo de disolución, indicados en la siguiente Figura 1, demuestran que la liberación dual del celecoxib se logra tanto de la Formulación de Cápsula A que incluye Polvo Secado por Aspersión y Perlas Recubiertas con Película, como de la Formulación de Cápsula B que comprenden Perlas de Liberación Dual. Debe notarse que el medio de ensayo de disolución fue diseñado para proveer disolución en por debajo de 30 minutos, no necesariamente para reflejar el desempeño *in vivo*.

## LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Una composición farmacéutica que comprende una o más unidades de dosis administrables oralmente, incluyendo cada una una primera fracción de un fármaco inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 de baja solubilidad en agua en una cantidad de alrededor de 10 mg a alrededor de 400 mg, estando dicha primera fracción en solución en un solvente farmacéuticamente aceptable y/o presente en partículas sólidas de liberación inmediata con un tamaño de partícula  $D_{90}$  menor que alrededor de  $1\ \mu\text{m}$ ; y una segunda fracción de dicho fármaco en una cantidad de alrededor de 10 mg a alrededor de 400 mg, estando presente dicha segunda fracción en partículas sólidas con un tamaño de partícula  $D_{90}$  mayor que alrededor de  $25\ 1\ \mu\text{m}$  y/o en partículas de liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida; en donde dicha primera y segunda fracción se hallan presentes en una relación de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:10 en la composición.
2. La composición de la reivindicación 1 en donde el fármaco inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 es un compuesto de la fórmula



en donde  $\text{R}^3$  es un grupo metilo o amino,  $\text{R}^4$  es hidrógeno o un grupo  $\text{C}_{1-4}$  alquilo o alcoxi,  $\text{X}$  es  $\text{N}$  ó  $\text{CR}^5$  donde  $\text{R}^5$  es hidrógeno o halógeno, y  $\text{Y}$  y  $\text{Z}$  son independientemente átomos de carbono o nitrógeno que definen átomos adyacentes de un anillo de cinco a seis

miembros que no se sustituye o se sustituye en una o más posiciones con grupos oxo, halo, metilo o halometilo.

3. La composición de la reivindicación 2 en donde el anillo de cinco a seis miembros se selecciona del grupo conformado por ciclopentenona, furanona, metilpirazol, isoxazol y anillos de piridina sustituidos en no más de una posición.
4. La composición de la reivindicación 1 en donde el fármaco inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 es celecoxib.
5. La composición de la reivindicación 1 en donde dicha primera fracción del fármaco está en solución en un solvente farmacéuticamente aceptable.
6. La composición de la reivindicación 5 en donde dicho solvente comprende polietilenglicol.
7. La composición de la reivindicación 1 en donde las partículas que comprenden dicha segunda fracción del fármaco están en suspensión estable en una solución de matriz que incluye dicha primera fracción.
8. La composición de la reivindicación 7 que es en la forma de cápsulas blandas de dosis unitaria.
9. La composición de la reivindicación 1 en donde dicha primera fracción del fármaco está presente en partículas sólidas de liberación inmediata que tienen un tamaño de partícula  $D_{90}$  menor que alrededor de 1  $\mu\text{m}$ .
10. La composición de la reivindicación 9 que es en la forma de cápsulas duras de dosis unitaria.

- 78
11. La composición de la reivindicación 10 en donde dicha primera fracción y dicha segunda fracción del fármaco están presentes en gránulos o perlas separados dentro de dichas cápsulas.
  12. La composición de la reivindicación 11 en donde dicha segunda fracción del fármaco está presente en gránulos o perlas recubiertos que tienen propiedades de liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida.
  13. La composición de la reivindicación 9 que es en la forma de tabletas de dosis unitaria.
  14. La composición de la reivindicación 13 en donde dicha primera fracción y dicha segunda fracción del fármaco están presentes en capas separadas dentro de dichas tabletas.
  15. La composición de la reivindicación 14 en donde dicha segunda fracción del fármaco está presente en partículas que tienen propiedades de liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida.
  16. La composición de la reivindicación 1 en donde cada una de dichas unidades de dosis contiene el fármaco en una cantidad de alrededor de 50 mg a alrededor de 400 mg.
  17. Una composición farmacéutica que comprende una o más unidades de dosis administrables oralmente, incluyendo cada una una primera fracción de celecoxib en forma de liberación inmediata en una cantidad de alrededor de 10 mg a alrededor de 400 mg, y una segunda fracción de celecoxib en forma de liberación controlada,

liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida en una cantidad de alrededor de 10 mg a alrededor de 400 mg, produciendo dicha composición, tras una administración oral única de 1 a alrededor de 4 unidades de dosis a un sujeto, (a) una  $C_{max}$  mayor que alrededor de 100 ng/ml, (b) un  $T_{max}$  más corto que alrededor de 1.5 horas y (c) una  $T_{1/2}$  más prolongada que alrededor de 9 horas. La composición de la reivindicación produce, tras una administración oral única de 1 a alrededor de 4 unidades a un sujeto, (a) una  $C_{max}$  mayor que alrededor de 200 ng/ml, (b) un  $T_{max}$  más corto que alrededor de 0.75 horas y (c) una concentración en el suero sanguíneo de por lo menos 50 ng/ml dentro de alrededor de 15 minutos después de dicha administración, y (d) una  $T_{1/2}$  tal que dicha concentración en el suero sanguíneo permanezca por encima de alrededor de 50 ng/ml durante un mínimo de 18 horas después de dicha administración.

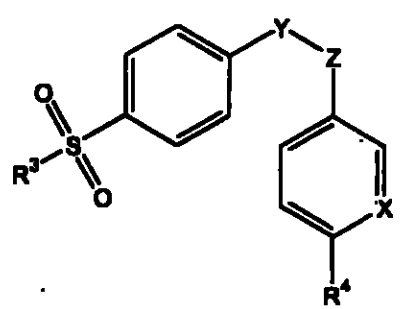
Resultado  
a  
obtener

18. La composición de la reivindicación 17 que tiene propiedades farmacocinéticas suficientes para producir la iniciación del efecto terapéutico dentro de alrededor de 1 hora, y una duración del efecto terapéutico durante un mínimo de 24 horas, de la administración oral de la misma a un sujeto que tiene un trastorno mediado por ciclooxigenasa-2.
19. Una composición farmacéutica que comprende una o más unidades de dosis administrables oralmente, incluyendo cada una una primera fracción de un fármaco inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 de baja solubilidad en agua en forma de liberación inmediata en una cantidad de alrededor de 10 mg a alrededor de 400 mg, estando presente dicha primera fracción en partículas sólidas de liberación inmediata con un tamaño de partícula  $D_{90}$  menor que alrededor de 1  $\mu m$ ; y una segunda fracción de dicho fármaco en una cantidad de

11

alrededor de 10 mg a alrededor de 400 mg, estando dicha segunda fracción distribuida en una matriz de liberación sostenida que comprende hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad, 2% en agua, de alrededor de 100 a alrededor de 8000 cP; en donde dicha primera fracción y dicha segunda fracción se encuentran presentes en una relación de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:10 en la composición.

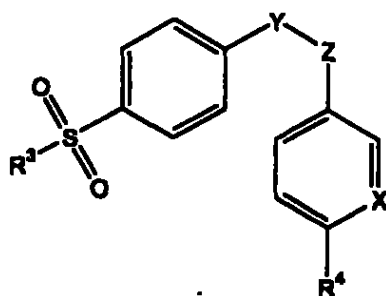
20. La composición de la reivindicación 19 en donde el fármaco inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 es un compuesto de la fórmula



en donde R<sup>3</sup> es un grupo metilo o amino, R<sup>4</sup> es hidrógeno o un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo o alcoxi, X es N ó CR<sup>5</sup> donde R<sup>5</sup> es hidrógeno o halógeno, y Y y Z son independientemente átomos de carbono o nitrógeno que definen átomos adyacentes de un anillo de cinco a seis miembros que no se sustituye o se sustituye en una o más posiciones con grupos oxo, halo, metilo o halometilo.

21. La composición de la reivindicación 20 en donde el anillo de cinco a seis miembros se selecciona del grupo conformado por ciclopentenona, furanona, metilpirazol, isoxazol y anillos de piridina sustituidos en no más de una posición.

- 31
22. La composición de la reivindicación 19 en donde el fármaco inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 es celecoxib.
  23. La composición de la reivindicación 19 en donde dichas unidades de dosis son tabletas.
  24. La composición de la reivindicación 19 en donde dicha primera fracción y dicha segunda fracción del fármaco están contenidas individualmente en capas discretas o zonas de cada tableta.
  25. Una composición farmacéutica que comprende una o más unidades de dosis administrables oralmente, incluyendo cada una una primera fracción de fármaco inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 de baja solubilidad en agua en una cantidad de alrededor de 10 mg a alrededor de 400 mg, estando presente dicha primera fracción en partículas sólidas de liberación inmediata con un tamaño de partícula  $D_{90}$  menor que alrededor de 1  $\mu\text{m}$ ; y una segunda fracción de dicho fármaco en una cantidad de alrededor de 10 mg a alrededor de 400 mg, estando presente dicha segunda fracción en una multiplicidad de (perlas sólidas) que tiene cada una un recubrimiento de liberación sostenida que comprende uno o más polímeros erosionables o hinchables farmacéuticamente aceptables; en donde dicha primera fracción y dicha segunda fracción se hallan presentes en una relación de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:10 en la composición.
  26. La composición de la reivindicación 25 en donde el fármaco inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 es un compuesto de la fórmula



en donde  $R^3$  es un grupo metilo o amino,  $R^4$  es hidrógeno o un grupo  $C_{1-4}$  alquilo o alcoxi,  $X$  es  $N$  ó  $CR^5$  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 cinco a seis miembros que no se sustituye o se sustituye en una o más posiciones con grupos oxo, halo, metilo o halometilo.

27. La composición de la reivindicación 26 en donde el anillo de cinco a seis miembros se selecciona del grupo conformado por ciclopentenona, furanona, metilpirazol, isoxazol y anillos de piridina sustituidos en no más de una posición.
28. La composición de la reivindicación 25 en donde el fármaco inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 es celecoxib.
29. La composición de la reivindicación 25 en donde dichas unidades de dosis son cápsulas.
30. La composición de la reivindicación 25 en donde dicha primera fracción del fármaco está presente en una multiplicidad de perlas sólidas similares en tamaño a las perlas que contienen dicha segunda fracción del fármaco, pero que no tienen recubrimiento o que tienen un recubrimiento que no es un recubrimiento de liberación sostenida.

31. La composición de la reivindicación 25 en donde dichos polímeros erosionables o hinchables se seleccionan de etilcelulosa y polímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico y ésteres de los mismos.
32. Un método para tratar una condición médica o trastorno en un sujeto donde es indicado el tratamiento con un inhibidor de ciclooxigenasa-2, que comprende administrar oralmente 1 a alrededor de 4 unidades de dosis de una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1, 17, 19, ó 25 una vez al día. } Hfdo  
Trata/
33. Un método de uso de una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1, 17, 19, ó 25 en la manufactura de un medicamento útil para el tratamiento de un trastorno mediado por ciclooxigenasa-2. } Uso

## EXTRACTO

Se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden una o más unidades de dosis administrables oralmente, incluyendo cada una celecoxib en una fracción de liberación inmediata y una fracción de liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida. Las composiciones son útiles en el tratamiento o profilaxis de condiciones o trastornos mediados por ciclooxigenasa-2.

REQUISITOS MINIMOS PARA A.E.

SUPERINTENDENCIA Y EJERCICIO  
Radicación: 00097644 00000000 Folios: 85.  
Fecha (GEB): 2000-12-26 17:18:00  
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [ ☒ ]

MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ☒ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ☒ ]
- Descripción de la invención [ ☒ ]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ☒ ]

COMPLETA [ ☒ ]

INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorporará el diseño. [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [ ]
- Representación gráfica del esquema de trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

  
Firma Responsable

Fecha: \_\_\_\_\_

Carrera 19 No. 27-00 Piso 5 y 10  
Conmutador: 334 12 21-2-3-4  
Fax: 281 31 25 e-mail: info@pic.gov.co  
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

# EXTRACTO

86

87  
86

AS: 84.048

REPUBLICA DE COLOMBIA



DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

## SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

2000-97644 26-12-2000

### DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PHARMACIA CORPORATION

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Estados Unidos de América

Departamento o Estado

Illinois

Ciudad

Chicago

Dirección

### (74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

RAMIRO CASTRO DIAZ

Dirección

Cra 7 No. 16-56 Piso 9

### DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

Subhash Desai, Sreekant Nadkarni, Randy J. Wald, Gary  
A. DeBrincat

Dirección y Domicilio

Wilmette, Illinois; Gurnee, Illinois; Portage,  
Michigan; Plainwell, Michigan, Estados Unidos de

Identificación

América (Respectivamente)

### DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención COMPOSICIONES DE LIBERACION DUAL DE UN INHIBIDOR DECICLOOXYGENASA-2

(1.2): (1.2): (1.2):

PRIORIDAD REIVINDICADA  
BAJO EL CONVENIO DE PARISSI ☒NO ☐(33) País US(32) Fecha 00-02-10(31) No. Solicitud 60/181.604US00-05-0560/202.270

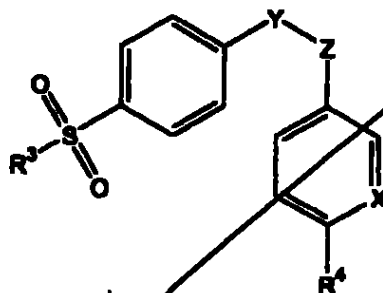
(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/44, 31/40.

# LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Una composición farmacéutica que comprende una o más unidades de dosis administrables oralmente, incluyendo cada una una primera fracción de un fármaco inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 de baja solubilidad en agua en una cantidad de alrededor de 10 mg a alrededor de 400 mg, estando dicha primera fracción en solución en un solvente farmacéuticamente aceptable y/o presente en partículas sólidas de liberación inmediata con un tamaño de partícula  $D_{50}$  menor que alrededor de 1  $\mu\text{m}$ ; y una segunda fracción de dicho fármaco en una cantidad de alrededor de 10 mg a alrededor de 400 mg, estando presente dicha segunda fracción en partículas sólidas con un tamaño de partícula  $D_{50}$  mayor que alrededor de 25  $\mu\text{m}$  y/o en partículas de liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida; en donde dicha primera y segunda fracción se hallan presentes en una relación de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:10 en la composición.

2. ~~La composición de la reivindicación 1 en donde el fármaco inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 es un compuesto de la fórmula~~



en donde  $\text{R}^3$  es un grupo metilo o amino,  $\text{R}^4$  es hidrógeno o un grupo  $\text{C}_{1-4}$  alquilo o alcoxi,  $\text{X}$  es  $\text{N}$  ó  $\text{CR}^5$  donde  $\text{R}^5$  es hidrógeno halógeno, y  $\text{Y}$  y  $\text{Z}$  son independientemente átomos de carbono nitrógeno que definen átomos adyacentes de un anillo de cinco a seis



# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

2020  
Bogotá, D.C.

Doctor  
RAMIR CASTRO DUQUE

|                    |                       |                 |
|--------------------|-----------------------|-----------------|
| <b>REFERENCIA:</b> | <b>Radicación No.</b> | <b>00-97644</b> |
|                    | <b>Trámite</b>        | <b>002</b>      |
|                    | <b>Evento</b>         | <b>001</b>      |
|                    | <b>Actuación</b>      | <b>430</b>      |
|                    | <b>Oficio No.</b>     | <b>0818</b>     |
|                    | <b>Folios</b>         | <b>001</b>      |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado, con el lleno de los requisitos exigidos en el Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.
- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).
- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en la solicitud no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).
- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 MAR. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de las solicitudes cuya prioridad se invoca, copia de las mismas certificadas por la autoridad que las expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10  
Conmutador: 382 0840  
Fax: 382 2695  
E-mail: Info@slc.gov.co  
Bogotá, D.C., Colombia