

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

2522/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-012650- -00011-0000

Fecha: 2008-01-29 15:13:47 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 56

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 03-012.650
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG.**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG**, domiciliada en Basilea Suiza solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 11644 notificado por fijación en lista el 21 de septiembre de 2007, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1534, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nueva versión del texto de la solicitud, donde se realizaron cambios en términos de traducción. Adicionalmente, me permito informar lo siguiente:

1.1 De la solicitud de Patente

1.1.1 Título

De acuerdo con la sugerencia hecha por su Despacho de cambiar el título de la solicitud, de modo que se oriente al objeto esencial de la invención, presento nuevo título en sustitución del presentado originalmente, como sigue:

"COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA QUE COMPRENDEN ÁCIDO 5-METIL-2-(2'-CLORO-6'-FLUOROANILINO)FENILACÉTICO"

1.1.2 Descripción

Con el objeto de dar mayor claridad a la descripción se ha procedido a revisar todo el documento en cuanto a transcripción y traducción y se han efectuado los cambios y ajustes necesarios y adecuados para traducir algunos de los términos técnicos aparentemente mal traducidos, las unidades en la Tabla 1, las unidades de dureza. Por lo cual presento un nuevo capítulo descriptivo revisado y corregido como sustitutivo del originalmente presentado.

En cuanto a las unidades en la Tabla 1, le recordamos a su Despacho que en el párrafo posterior a la tabla 1 en la descripción se dice que la preparación establece un lote de 250.000 tabletas recubiertas de liberación inmediata. Por lo tanto cualquier persona versada en esta materia está en capacidad de calcular los porcentajes de la formulación dada en dicha Tabla 1.

De otra parte, respecto a los términos tales como VAS (Visual Analogue Scale), LC/MS (Liquid Chromatography/Mass Spectrometer), PTF (Peak-Trough Fluctuation) (Fluctuación de picos y valles), bid (dos veces por día) son términos conocidos por las personas versadas en la técnica relevante y no requieren explicación adicional.

Por otro lado su Despacho habla de falta de sustento en la descripción por que no se dan más ejemplos para todos los rangos dados en la invención. Solicito a su Despacho retirar dicha objeción por cuanto no es adecuada. Los ejemplos se dan para ilustrar la invención y no para limitarla. Esto quiere decir que un ejemplo tiene el objeto de ilustrar para mayor claridad. No significa que si no se dan ejemplos para todos los rangos de concentración, contenido, etc. dados en la descripción entonces la descripción queda sin soporte. En realidad, la descripción da soporte a las reivindicaciones. Los ejemplos no dan soporte a la descripción, solo la ilustran. Así que solicito a su despacho revisar este tipo de objeción que no aporta nada al análisis de la patentabilidad de la invención.

2. Patentabilidad.

Con el fin de solucionar algunas de las objeciones hechas por su Despacho a las reivindicaciones, presento un nuevo capítulo de reivindicaciones que sustituye al originalmente presentado. En cuanto a las modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían el alcance de la presente invención y se dan como cumpliendo a las objeciones presentadas por el examinador con relación a la claridad.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 08-5,802 del 22 de enero de 2008, con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación en cuanto a las reivindicaciones de la solicitud en estudio.

Ahora, frente a los documentos del arte previo citado por su Despacho, es bueno recordar que el objetivo novedoso de la invención reside en la administración de una sola dosis diaria del medicamento.

Su Despacho dice que un programa de administración no confiere novedad y cita la T0056/97 para soportar este punto de vista. Sin embargo, la solicitante no está de acuerdo con esta opinión, particularmente a la luz de las razones dadas en un caso más reciente T1020/03 el cual establece una posición clara e inequívoca de que la *aplicación terapéutica* mencionada en G5/83 abarca dentro de su significado un rasgo técnico tal como un programa de administración. Siguiendo esta decisión, la solicitante afirma que la reivindicación 1 es novedosa e inherentemente patentable.

El ensayo para determinar la novedad es si o no la materia objeto reivindicada es derivable directamente y de una manera no ambigua del documento del estado de la técnica. (Instrucciones, C-IV-6a). Ya que nada del arte previo describe que el compuesto activo ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético pudiera ser administrado a una frecuencia de una vez por día, entonces la reivindicación 1 es nueva frente al arte previo.

Para el análisis del nivel inventivo, se ha considerado que D1 es el arte previo más cercano.

El problema técnico a resolver es la provisión de un medio aceptable para suministrar el compuesto activo a un paciente. Para resolver el problema, la persona versada se enfrenta con muchas barreras asociadas con el desarrollo de fármacos. Primero y la más importante debe ser administrar de tal manera que se logre el efecto terapéutico deseado de manera segura y convenientemente.

D1 describe el compuesto activo *per se* pero no dice nada acerca de cómo se puede administrar. Por lo tanto la persona versada enfrentada al problema técnico, con el conocimiento de D1, no tendría noción alguna de cómo formular mejor la composición, ni de cómo administrarla.

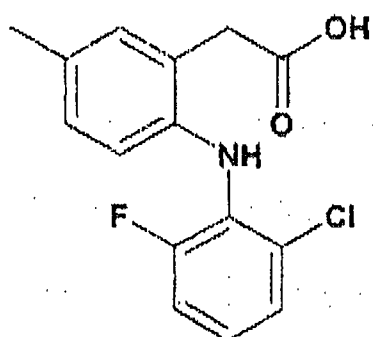
D1 no describe ninguno de estos aspectos, por lo tanto D1 no afecta el nivel inventivo de la presente invención.

Con base en el contenido de D1, la persona versada no tendría ninguna enseñanza de cómo administrar el compuesto de manera segura y efectiva a un paciente. Más aún, si se basara en el conocimiento general en este campo en ese tiempo para otros fármacos anti inflamatorios, no esteroideos (NSAID), este lo llevaría directamente lejos de la presente invención.

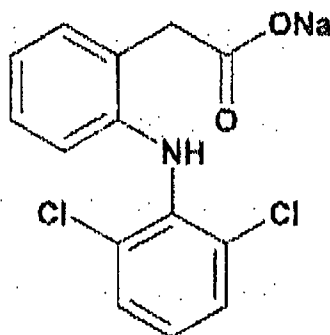
208

Como ya se mencionó en la presente solicitud, los NSAID son administrados normalmente entre 2 a 4 veces por día mandado por su vida media corta (ver página 1, tercer párrafo). La vida media de un compuesto es una propiedad inherente que usualmente está relacionada directamente con la duración del efecto y por lo tanto el intervalo de dosificación necesario de una sustancia de fármaco. Se espera generalmente que entre más corta sea la vida media de un fármaco, más frecuentemente debe ser administrado para poder mantener el efecto terapéutico requerido. Se llama la atención al examinador al anexo 1, un extracto de Goodman & Gilman, el libro de referencia en el campo, que explica esta correlación aceptada entre la vida media y la frecuencia en la dosificación.

Tomando el ejemplo del diclofenaco frente el compuesto de la presente invención, el diclofenaco es un NSAID vendido bajo el nombre de marca Voltaren® que tiene rasgos estructurales similares a las del presente compuesto lumiracoxib:



lumiracoxib



diclofenac

Se ha conocido desde 1979 que el Diclofenaco tiene una vida media de 1,8 horas y por lo tanto requiere ser administrado 3 veces al día para poder mantener el efecto terapéutico. Al momento de presentar la presente solicitud, la vida media de lumiracoxib no se conocía aún. Sin embargo, con base en la vida media corta del Diclofenaco, una persona versada en la materia podría esperar que el lumiracoxib tuviera de manera similar una vida media corta y no hubiera intentado administrar al fármaco solo una vez al día.

Más aún, cuando se enfrenta al problema de escoger un régimen de dosificación adecuado, la persona versada habría medido primero la vida media de la sustancia de fármaco y habría descubierto que la vida media es corta (la vida media del lumiracoxib es de 3-6 horas como se mencionó en la descripción). Un compuesto con una vida media tan corta como 3 a 6 horas no hubiera esperado tener un efecto con una duración de más de un período completo de 24 horas. Por lo tanto la persona versada hubiera propuesto un régimen de administración tres

veces al día o a lo sumo dos veces al día para el fármaco. La observación de que de hecho tiene una duración del efecto durante un período prolongado de 24 horas fue totalmente inesperada.

Por lo tanto la conclusión es que la invención si tiene nivel inventivo frente a las enseñanzas del arte previo y así las cosa solicito comedidamente a ese despacho se sirva conceder el privilegio de invención a la solicitud en cuestión.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

210
2522

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-012650- -00011-0000

Fecha: 2008-01-29 15:13:47 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 56

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 5,802
FECHA : ENERO 22 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CD. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	83221	22/01/2008	38,815,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA QUE COM-
PRENDEN ÁCIDO 5-METIL-2-(2'-CLORO-6' -
FLUOROANILINO) FENILACÉTICO

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a composiciones para el
tratamiento de enfermedades mediadas por ciclo-oxigenasa-2, y
a métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por ciclo-
10 oxigenasa-2.

En particular, esta invención se refiere a una com-
posición para el tratamiento de enfermedades mediadas por ci-
clo-oxigenasa-2, dicha composición es adecuada para su admi-
nistración una vez al día, y comprende un compuesto inhibidor
15 de ciclo-oxigenasa-2 caracterizado por una alta potencia para
la inhibición de la ciclo-oxigenasa-2, un alto grado de espe-
cificidad para inhibir la ciclo-oxigenasa-2 con preferencia a
la ciclo-oxigenasa-1. Tal compuesto es ejemplificado por el
ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil-acético.

20

Los agentes anti-inflamatorios no esteroideos nor-
malmente se administran de 2 a 4 veces al día. La vida me-
dia relativamente corta de la mayoría de los agentes anti-
inflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, ibuprofe-

no, naproxeno, y diclofenaco, significa que no es posible la administración una vez, e inclusive dos veces al día a menos que el agente se formule en una formulación de liberación controlada o prolongada. Las dosis relativamente grandes necesarias para lograr el tratamiento una vez al día de los
5 agentes anti-inflamatorios no esteroideos convencionales también conduciría a efectos colaterales, si se dan en una formulación de liberación inmediata, de tal manera que existe un entendimiento general de que es poco probable lograr una
10 administración una vez al día en una formulación de liberación inmediata.

De una manera sorprendente, se ha identificado un compuesto que se puede emplear sobre una base de una vez al día, y que no producirá un nivel inaceptable de efectos colaterales secundarios bajo tal régimen, y en particular, no
15 ocasionará un nivel inaceptable de efectos secundarios gástricos. La Publicación Internacional Número WO 99/11605, publicada el 11 de marzo de 1999, da a conocer ácidos 5-alquil-2-arilaminofenilacéticos y sus derivados como potentes inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2. Hemos encontrado
20 que el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético posee una combinación sorprendente de atributos que hacen posible formular y utilizar la compo-

sición de una manera inesperada. Este fármaco, cuando se administra una vez al día en una formulación de liberación inmediata en una cantidad entre aproximadamente 200 y aproximadamente 1,200 miligramos, de preferencia entre aproximadamente 200 y 800, más preferiblemente de aproximadamente 400 miligramos, proporciona un tratamiento anti-inflamatorios efectivo durante un período de 24 horas, sin el uso de excipientes y tecnologías de formulación farmacéutica de liberación prolongada.

10

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención proporciona una composición para el tratamiento de un desorden o condición dependiente de ciclooxigenasa-2 que comprende ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuya composición es una composición farmacéutica de liberación inmediata para el tratamiento de dicho desorden o condición durante aproximadamente 24 horas.

20

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para el tratamiento de un desorden o condición dependiente de ciclooxigenasa-2 en un ser humano, el cual comprende:

administrar el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-

A

fluoroanili-no)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva para tratar el desorden durante aproximadamente 24 horas, el cual comprende administrar oralmente una vez al día a un ser humano que necesite dicho tratamiento, una o más composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprendan ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención se refiere a un paquete de medicamento o composición para el tratamiento de un desorden o condición dependiente de la ciclo-oxigenasa-2, la composición comprende:

(a) una o más composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprenden ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la una o más composiciones de liberación inmediata comprenden una cantidad efectiva del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético para el tratamiento del desorden durante aproximadamente 24 horas; y

(b) instrucciones impresas que indiquen que la una o más composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprendan ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, se administren oralmente una vez

al día.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

5 Todas las patentes, publicaciones de patente y
otras publicaciones referidas en la presente, se incorporan
expresamente a la presente como referencia en su totalidad.
En el caso de un conflicto entre la presente memoria descrip-
tiva y el material incorporado como referencia, la presente
10 memoria descriptiva prevalecerá.

La presente invención se refiere a una composición
para el tratamiento de enfermedades mediadas por ciclo-
oxigenasa-2, que comprende un compuesto inhibidor de la ci-
clo-oxigenasa-2, caracterizado por:

15 (a) una alta potencia para la inhibición de la ci-
clo-oxigenasa-2, medida por la capacidad que tiene una sola
dosis terapéutica del compuesto para proporcionar alivio del
dolor causado por la osteoartritis:

(b) una vida media de 3 a 6 horas; y

20 (c) un alto grado de especificidad para inhibir la
ciclooxigenasa-2 con preferencia a la ciclooxigenasa-1, medi-
da mediante ensayos celulares *in vitro*, como se describen en
la Publicación Internacional Número WO 99/11605.

Tal compuesto es el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)fenilacético. El ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)fenilacético, su utilidad, y los métodos para su síntesis, se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 99/11605.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a una composición para el tratamiento de un desorden o condición dependiente de la ciclo-oxigenasa-2, que comprende una o más composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprenden ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dichas una o más composiciones de liberación inmediata comprenden una cantidad efectiva del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil-acético para tratar el desorden durante aproximadamente 24 horas, e instrucciones impresas que indiquen que la una o más composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprenden ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, se administran oralmente una vez al día. De preferencia, la(s) composición(es) de liberación inmediata no comprende suficientes componentes insolubles en agua o poliméricos para impartir características de liberación prolongada a la composición.

Como se describió en la Publicación Internacional

Número WO 99/11605, un género de compuestos, que incluye el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, es útil para el alivio del dolor, la fiebre, y la inflamación de una variedad de condiciones, incluyendo fiebre reumática, los síntomas asociados con la influenza u otras infecciones virales, resfriado común, dolor de espalda y cuello, dismenorrea, dolor de cabeza, incluyendo dolor de cabeza por migraña, dolor de dientes, torceduras y tensiones, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo osteoartritis y artritis reumatoide, enfermedades de articulaciones degenerativas, gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras, y lesiones luego de procedimientos quirúrgicos y dentales.

En virtud de su alta actividad inhibidora de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), y/o su selectividad para inhibir la COX-2 sobre la ciclooxigenasa-1 (COX-1), el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético también es útil como una alternativa para los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) convencionales, en particular en donde estos NSAID puedan ser contraindicados, tal como en pacientes con úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerativa, diverticulitis, o con una historia recurrente de lesiones gastrointestinales; sangrado gastrointestinal, desórdenes de coagulación, incluyendo anemia, tal como hipopro-

trombinemia, hemofilia, u otros problemas de sangrado (incluyendo los relacionados con función reducida o deteriorada de las plaquetas); enfermedad del riñón (por ejemplo, función renal deteriorada); aquéllos antes de cirugía o que estén tomando anticoagulantes; y aquéllos susceptibles al asma inducida por NSAID.

Las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata para uso en los estuches y métodos de la invención que contienen el ingrediente activo, pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo como tabletas, pastillas, grageas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elíxires. Las composiciones farmacéuticas útiles en la práctica de la invención son para administración oral, y son formas de dosificación de "liberación inmediata". Es decir, las composiciones farmacéuticas útiles en la práctica de la invención no tienen las características farmacocinéticas ni físicas de las formas de dosificación farmacéutica de liberación prolongada. Por consiguiente, una composición farmacéutica útil en la práctica de la invención, si está en forma sólida, se desintegrará o se disolverá rápidamente, de preferencia dentro de una hora después de su administración, y la administración de una composición farmacéutica útil en la

práctica de la invención dará como resultado una rápida elevación en la concentración del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)-fenilacético en el plasma sanguíneo. De preferencia, la concentración en el plasma sanguíneo del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)-fenilacético alcanzará un máximo en un rango entre 2 a 6 horas después de su administración oral, y luego caerá rápidamente debido a la vida media relativamente corta (de 3 a 6 horas) del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético.

Las formulaciones de fármacos de liberación no inmediata, que no están dentro del alcance de la presente invención ni se utilizan en la misma, incluyen, entre otras, formulaciones de liberación retardada y de liberación sostenida. Las formulaciones de liberación sostenida se pueden subdividir además en formulaciones de liberación prolongada y de liberación controlada. Los sistemas de liberación retardada son aquéllos que utilizan una dosificación intermitente y repetitiva de un fármaco a partir de una o más unidades de liberación inmediata incorporadas en una sola forma de dosificación. Los ejemplos de las formulaciones de liberación retardada incluyen tabletas y cápsulas de acción repetida, y tabletas con recubrimiento entérico en donde se logra una liberación temporizada mediante un recubrimiento de barrera.

Las formulaciones de liberación retardada no producen ni mantienen concentraciones uniformes del fármaco en el plasma sanguíneo, sino que más bien producen picos y valles intermitentes en la concentración de un fármaco en el plasma sanguíneo, que deseablemente están dentro del rango terapéutico para el fármaco.

Las formulaciones de fármacos de liberación sostenida incluyen formulaciones de fármacos que logran una liberación lenta de un fármaco durante un período de tiempo prolongado. Si una formulación de liberación sostenida puede mantener una concentración constante del fármaco en el plasma sanguíneo, será referida en la presente como una formulación de "liberación controlada". Si no mantiene una concentración constante del fármaco en el plasma sanguíneo, pero mantiene la concentración del fármaco en el rango terapéutico durante un período de tiempo más largo de lo que se podría lograr con una formulación de liberación inmediata, será referida en la presente como una formulación de "liberación prolongada". Por consiguiente, las formulaciones de liberación controlada mantienen una concentración pico relativamente constante en el plasma sanguíneo durante un período de tiempo prolongado, normalmente entre 12 a 24 horas; las composiciones de la presente invención no lo hacen.

Normalmente, las formulaciones de dosificación oral de liberación sostenida están basadas en un sistema de difusión, un sistema de disolución, un sistema osmótico, o un sistema de intercambio de iones.

5 En los sistemas de difusión, la velocidad de liberación del fármaco se determina por su difusión a través de un polímero insoluble en agua. Existen dos tipos de dispositivos de difusión: dispositivos de depósito, en donde un núcleo de fármaco está rodeado por una membrana polimérica, y
10 dispositivos de matriz, en donde el fármaco disuelto o dispersado se distribuye uniformemente por toda una matriz polimérica inerte. Los métodos típicos utilizados para hacer dispositivos de tipo de depósito incluyen microencapsulación de partículas de fármaco y recubrimiento a presión de table-
15 tas enteras o partículas. En general, las partículas recubiertas mediante microencapsulación forman un sistema en donde el fármaco está contenido en la película de recubrimiento así como en el núcleo de la microcápsula. Algunos materiales típicamente utilizados como recubrimiento insoluble en agua,
20 solo o en combinación, son gelatina endurecida, metil o etilcelulosas, polihidroximetacrilato, hidroxipropilcelulosa, acetato de polivinilo, y ceras.

Los dispositivos de matriz normalmente se hacen

mezclando el fármaco con el material de matriz, y luego se comprime la mezcla en tabletas. Cuando se utilizan matrices de cera, el fármaco generalmente se dispersa en cera fundida, que luego se congela, se granula, y se comprime en núcleos.

5 Los sistemas de matriz normalmente tienen una dosis de preparación del fármaco recubierto sobre el núcleo de matriz y fármaco. Los principales tipos de materiales utilizados en la preparación de dispositivos de matriz son plásticos insolubles, polímeros hidrofílicos, y compuestos grasos. Las matrices plásticas incluyen acrilato de metilo-metacrilato de metilo, cloruro de polivinilo, y polietileno. Los polímeros hidrofílicos incluyen metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y carboximetilcelulosa de sodio. Los compuestos grasos incluyen ceras, tales como cera de carnauba y triestearato de glicerilo.

10

15

La mayoría de las formulaciones de liberación sostenida del tipo de disolución son sistemas de disolución encapsulados, o bien sistemas de disolución en matriz. Las formulaciones de disolución encapsuladas se pueden preparar mediante el recubrimiento de partículas o gránulos de fármaco con diferentes espesores de polímeros lentamente solubles, o mediante microencapsulación. Un método común de microencapsulación es la coacervación, que involucra la adición de una

20

sustancia hidrofílica a una dispersión coloidal. La sustancia hidrofílica, que recubre las partículas suspendidas, se puede seleccionar a partir de una amplia variedad de polímeros naturales y sintéticos, incluyendo shellacs, ceras, almidones, ftalato de acetato de celulosa (o butirato), o polivinilpirrolidona. Una vez que se disuelve el material de recubrimiento, todo el fármaco adentro de la microcápsula está disponible inmediatamente para su disolución y absorción, permitiendo controlar la liberación del fármaco mediante el ajuste del espesor y de la velocidad de disolución del recubrimiento. Si se utilizan 3 ó 4 espesores de recubrimiento en las microcápsulas que comprendan una formulación, los fármacos se liberarán a diferentes tiempos predeterminados para dar un efecto pulsante de liberación retardada. Si se emplea un espectro de espesores, se puede lograr una concentración del fármaco más constante en la sangre. Las partículas encapsuladas se pueden comprimir en tabletas o se pueden colocar en cápsulas.

Las formulaciones de liberación sostenida de disolución de matriz se preparan mediante la preparación de partículas que comprendan el fármaco y partículas poliméricas de solubilidad lenta. Estas partículas se pueden preparar congelando el fármaco con un polímero o cera, y congelar median-

te rociado de las partículas, o enfriando la mezcla de fármaco y recubrimiento, y tamizándola. De una manera alternativa, se puede utilizar un método de dispersión acuosa, en donde se rocía una mezcla de fármaco y polímero, o se coloca en agua, y se recolectan las partículas resultantes. Luego las partículas de fármaco y polímero se comprimen en tabletas.

También se han utilizado formulaciones que se apoyan en gradientes osmóticos para proporcionar la liberación sostenida del fármaco. Normalmente, estas formulaciones involucran una membrana permeable al agua pero no al fármaco, que rodea a un núcleo de fármaco. La membrana tiene una pequeña abertura de suministro. El agua fluye por la membrana semipermeable, disuelve el fármaco, que luego se bombea hacia fuera de la formulación a través de la abertura de suministro. Los materiales que se pueden utilizar como membrana semipermeable son alcohol polivinílico, poliuretano, acetato de celulosa, etilcelulosa, y cloruro de polivinilo.

Las formulaciones de liberación inmediata útiles en la práctica de la invención se pretenden para uso oral, y se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas de liberación inmediata. Estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que con-

siste de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes preservantes, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Las tabletas contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Los excipientes no pueden ser polímeros o ceras solubles en agua, insolubles en agua, o permeables al agua, en donde tales polímeros o ceras solubles en agua, insolubles en agua, o permeables al agua están presentes en una cantidad suficiente como para impartir una propiedad de liberación sostenida a la formulación. En una modalidad más preferida, la composición farmacéutica de liberación inmediata es una tableta.

De manera sorprendente, se ha encontrado que el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético posee una duración de acción en seres humanos de suficiente tiempo

para que una sola dosis oral de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 1,200 miligramos, de preferencia entre aproximadamente 200 y 800, y más preferiblemente de aproximadamente 400 miligramos de fármaco al día en una formulación de liberación inmediata, proporcione un tratamiento anti-inflamatorio seguro y efectivo durante un período de 24 horas. Sin querer estar ligado a la teoría, los datos clínicos sugieren que el efecto del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético sobre el dolor no está directamente relacionado con la concentración en el plasma, sino que más bien puede estar gobernado por las concentraciones del fármaco en un compartimiento de efecto. La reducción de dolor relativamente constante reportada por los pacientes que reciben una sola dosis diaria del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, indica que la respuesta no está muy influenciada por la frecuencia de dosificación (por ejemplo, una dosificación 2 veces al día con 200 miligramos contra una dosificación una vez al día con 400 miligramos). Este agente es particularmente útil en el tratamiento de indicaciones crónicas, tales como artritis reumatoide y osteoartritis, así como la enfermedad de Alzheimer y la profilaxis del cáncer de colon, en donde el fármaco necesita tomarse cada día durante toda la vida de un sujeto, debido a

que el cumplimiento en la toma del fármaco es mucho más fácil de lograrse con una dosificación una vez al día.

Los niveles de dosificación oral para el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético son del orden de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 1,200 miligramos por paciente al día. En una modalidad preferida, la cantidad efectiva es entre aproximadamente 200 y aproximadamente 800 miligramos. En una modalidad más preferida, la cantidad efectiva es entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 miligramos. En una modalidad todavía más preferida, la cantidad efectiva es entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400 miligramos. En la modalidad más preferida, la cantidad efectiva es de aproximadamente 400 miligramos.

La cantidad de fármaco que se puede combinar con los materiales de vehículo para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo del tamaño y del peso del receptor, de la composición corporal del receptor, y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación pretendida para administración oral por parte de receptores humanos puede contener entre aproximadamente 50 y aproximadamente 1,200 miligramos del agente mezclado con una cantidad, apropiada y conveniente de material de vehículo, que puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por

228

ciento de la composición total. Las formas unitarias de dosificación normalmente pueden contener el fármaco en cantidades de 50, 100, 200, 300, 400, 600, u 800 miligramos. En una modalidad, la composición farmacéutica de liberación inmediata comprende entre aproximadamente 50 y aproximadamente 1,200 miligramos del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad preferida, la composición farmacéutica de liberación inmediata comprende entre aproximadamente 50 y aproximadamente 600 miligramos del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad todavía más preferida, la composición farmacéutica de liberación inmediata comprende entre aproximadamente 50 y aproximadamente 400 miligramos del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En la modalidad más preferida, la composición farmacéutica de liberación inmediata comprende aproximadamente 400 miligramos del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad preferida, la composición de liberación inmediata comprende una cápsula o tableta. En la modalidad más preferida, la formulación farmacéutica de

229

liberación inmediata comprende una tableta.

En otro aspecto, esta invención proporciona una composición de ácido 5-metil-2(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene una carga de fármaco del 60 por ciento al 90 por ciento en peso con base en el peso de la composición.

En un aspecto adicional, esta invención proporciona una tableta de liberación inmediata que comprende 400 miligramos de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde la tableta comprende entre aproximadamente el 60 por ciento y aproximadamente el 70 por ciento del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente del mismo en peso. La tableta de liberación inmediata puede comprender aproximadamente el 65 por ciento de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en peso.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de admi-

nistración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, y el tipo y severidad de la enfermedad particular que se esté sometiendo a terapia. Para muchos pacientes, se indica un rango de dosificación una vez al día de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 1,200 miligramos al día, de preferencia entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400 miligramos al día, más preferiblemente aproximadamente 400 miligramos al día.

Para una terapia a largo plazo, tal como en el tratamiento de enfermedades crónicas, incluyendo artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Alzheimer, o profilaxis de cáncer de colon, se indica una dosificación una vez al día de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 1,200 miligramos al día, de preferencia entre aproximadamente 200 y aproximadamente 800 miligramos al día, o entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 miligramos al día, más preferiblemente entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400 miligramos al día. De una manera más particular, para el tratamiento de osteoartritis, se prefiere una dosificación de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400 miligramos al día, mientras que para el tratamiento de artritis reumatoide, se prefiere entre aproximadamente 400 y aproximadamente 1,200 miligramos al día. Para el tratamiento de indicaciones no

crónicas, tales como dolor de cabeza o hinchamiento y dolor post-operativo, se prefieren de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400 miligramos al día.

La invención proporciona, en un aspecto adicional,
5 una tableta altamente comprimida con una alta carga de fármaco. La tableta puede ser de dimensión pequeña, por ejemplo de 10 a 20 milímetros de diámetro, de preferencia entre 15 a 20 milímetros, más preferiblemente entre 17 a 18 milímetros; 5 a 10 milímetros de anchura, de preferencia entre 6,5 a 7,5 milímetros. El grosor de la tableta es desde 4 hasta 8 milímetros, de preferencia de 4,5 a 6,5 milímetros, más preferiblemente 5,8 milímetros. Se utilizan fuerzas de compresión de entre 10 y 20 kN para preparar la tableta comprimida. Los beneficios de esta alta carga de fármaco incluyen una biodisponibilidad mejorada, mejores características de liberación,
15 y cumplimiento.

El paquete de medicamento comprende una composición e instrucciones impresas que indican que se deben administrar una o más composiciones farmacéuticas que comprendan ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal
20 farmacéuticamente aceptable del mismo oralmente una vez al día.

Enseguida tenemos una descripción a manera de ejem-

232

plos solamente, de las composiciones de la invención.

Ejemplo 1: Preparación de la Formulación

Tabla 1

5		
	Ingrediente	Cantidad por lote de ta- bletas de 200 miligramos (kg)
10	Núcleo	
	Granulación	
	Sustancia de fármaco de ácido	
	5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-	
	anilino)fenilacético	50**
15	Celulosa microcristalina, NF	
	(PH 101)	12.85
	Monohidrato de lactosa, NF	11.65
	Croscarmelosa de sodio, NF	1
	Povidona, USP	4
20	Dióxido de titanio, USP	2
	Agua purificada***, USP	20.375
	Fase extra-granular	
	Celulosa microcristalina, NF (PH 102)	13

28

Croscarmelosa de sodio, NF	3
Dióxido de titanio, USP	2
Estearato de magnesio, NF	0.5

5

Recubrimiento

Blanco Opadry	2.801****
Amarillo Opadry	2.0****
Rojo Opadry	0.4****
10 Negro Opadry	0.0504****
Agua purificada***, USP	29.758****

** El peso de la sustancia de fármaco se toma con referencia a la sustancia seca (100 por ciento) con base en el valor del ensayo (factorización). La diferencia en peso se
15 ajusta por la cantidad de celulosa microcristalina utilizada

*** Se remueve durante el procesamiento.

**** Incluye un exceso del 50% por la pérdida durante el proceso de recubrimiento.

20

La Tabla 1 anterior estipula la fórmula para un lote de aproximadamente 250,000 tabletas de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético recubiertas con película de liberación inmediata. Para hacer las tabletas, se

dispersa el dióxido de titanio en agua, seguido por la adición de povidona y se mezcla durante 20 minutos para hacer una suspensión de povidona y dióxido de titanio. Se mezclan la sustancia de fármaco, lactosa, celulosa microcristalina, y croscarmelosa en una mezcladora de alto esfuerzo cortante (por ejemplo, una Collette Gral) durante 5 minutos para formar una mezcla de fármaco. La mezcla de fármaco se granula en la mezcladora de alto esfuerzo cortante con la suspensión de povidona/dióxido de titanio. La suspensión se bombea a una velocidad de 3 kilogramos/minuto dentro de la mezcla de fármaco. La mezcla resultante se mezcla durante 90 segundos adicionales después de que se ha agregado toda la suspensión. La granulación húmeda se seca en una secadora de lecho fluido, utilizando una temperatura del aire de entrada de 50°C. El objetivo de agua residual es el 3,5 por ciento (con un rango permisible del 2,5 al 4,5 por ciento). La granulación seca se pasa por un tamiz utilizando un molino (oscilador) y un tamiz de malla calibre 30. Se repiten los pasos anteriores para hacer una segunda granulación.

El dióxido de titanio de fase extra-granular se pasa por un tamiz manual de malla calibre 60. Las granulaciones secas se mezclan con la celulosa microcristalina en fase extra-granular, la croscarmelosa de sodio, y el dióxido de ti-

tanio en una mezcladora de cajas gemelas a 300 revoluciones para formar una penúltima mezcla. Se pasa estearato de magnesio por un tamiz manual de malla calibre 60, y se mezcla con la penúltima mezcla en una mezcladora de caja gemela a 50
5 revoluciones para formar una mezcla para formar tabletas. La mezcla para formar tabletas se comprime en tabletas utilizando una prensa para formar tabletas y troqueles ovalados.

Los polvos de recubrimiento (Opadry) se mezclan con agua purificada para hacer una suspensión de recubrimiento al
10 15% p/p. Las tabletas se recubren con una película de la suspensión de recubrimiento en una bandeja de recubrimiento utilizando una temperatura del aire de entrada entre 60°C a 75°C. La Tabla 2 estipula el contenido de una tableta de 200 miligramos de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-
15 fluoroanilino)fenilacético recubierta de película.

Tabla 2

20

Ingrediente	Cantidad teórica	Función
	[mg]	
Núcleo		
Sustancia de fármaco		
de ácido 5-metil-2-		

	(2'-cloro-6'-fluoro-		Sustancia
	anilino) fenilacético	200	Activa
	Celulosa microcristali-		
	na, (PH 101)	51,4	Relleno
5	Lactosa	46,6	Relleno
	Povidona,	16	Aglutinante
	Dióxido de titanio	8	Color
	Croscarmelosa de sodio	4	Desintegrante
	Agua purificada*	C.S.	Líquido de Granu-
10			lación

Fase extra-granular

	Celulosa microcristali-		
	na, (PH 102)	52	Relleno
	Croscarmelosa de sodio	12	Desintegrante
15	Dióxido de titanio	8	Color
	Estearato de magnesio	2	Lubricante
	Peso del Núcleo	400	

Recubrimiento

20	Blanco Opadry (00F18296)	7,4676	Color
	Amarillo Opadry (00F12951)	5,3312	Color
	Rojo Opadry (99F5613)	1,0668	Color
	Negro Opadry (00F17713)	0,1344	Color

Agua purificada*

C.S:

Solvente de
recubrimiento

Peso total414

5

* removida durante el procesamiento

En adición, las formulaciones de tableta pueden
contener alcohol 5-metil-2-(2'-cloro-6'-
10 fluoroanilino)bencílico y/o ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-
fluoroanilino)benzoico en una cantidad entre aproximadamente
el 0,01 y el 2 por ciento en peso, más específicamente entre
aproximadamente el 0,1 y 1 por ciento. Por consiguiente, en
una modalidad adicional, la presente invención se refiere a
15 una composición farmacéutica que comprende una cantidad efec-
tiva de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-
fluoroanilino)fenilacético, y entre el 0,01 y el 2 por ciento
en peso de alcohol 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)ben-
cílico.

20

**Ejemplo 2: Actividad del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-
fluoroanilino)fenilacético en seres humanos.**

Se realiza un ensayo de grupos paralelos controla-

dos por placebo doble-falso doble-ciego aleatorizado de múltiples centros de 4 semanas, de 4 regímenes de dosificación de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, en pacientes con osteoartritis primaria de la rodilla o de la cadera, utilizando diclofenaco como un comparador. Los pacientes son hombres y mujeres, con edad entre 18 a 75 años de edad, que tienen un diagnóstico clínico y radiológico de osteoartritis de rodilla o cadera según se define mediante los criterios del American College of Rheumatology, y tienen una intensidad de dolor de cuando menos 40 mm (Escala Análoga Visual) en la articulación afectada antes de su selección para ser incluidos en el estudio. Se aleatorizan 584 pacientes para recibir 50, 100, ó 200 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino) fenilacético, o bien 75 mg de diclofenaco administrados oralmente 2 veces al día, o 400 miligramos de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)-fenilacético administrados oralmente una vez al día, o placebo. El fármaco y el placebo se administran en cápsulas. El comparador, diclofenaco, es una tableta de liberación prolongada que se sobre-encapsula para acoplarse con el placebo. La duración del tratamiento es de 28 días.

Se realiza la farmacocinética sobre 52 de los pacientes que reciben el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-

anilino)fenilacético. Se toman muestras de sangre a las 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, y 6 horas luego de la administración del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil-acético. Se miden las concentraciones en el plasma del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético mediante un ensayo LC/MS, con un límite de cuantificación de 10 ng/ml. Se determinan C_{max} y t_{max} AUC (0-6) para el día 1, y C_{max}^{ss} y t_{max}^{ss} AUC^{ss}, C_{min}^{ss} , C_{av}^{ss} , fluctuación entre pico y valle (PTF) y Cl/F en estado estable, en el día 28. El parámetro principal de eficacia es el mayor dolor experimentado durante las 24 horas previas sobre un VAS de 100 mm.

La Figura 1 una gráfica del AUC_t en el día 28 del estudio contra la dosis.

La Figura 2 es una gráfica de C_{max} en día 28 del estudio contra la dosis en los grupos de dosificación 2 veces al día.

La Figura 3 es una gráfica de cuadros de concentraciones de valle del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético en el plasma en el día 28 del estudio.

La Figura 4 es una gráfica de las concentraciones promedio del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético en el plasma contra el tiempo en el día 28

del estudio.

La Figura 5 es una gráfica de las calificaciones VAS promedio contra el tiempo en el día 0 del estudio.

La Figura 6 es una gráfica de las calificaciones VAS promedio contra el tiempo en el día 28 del estudio.

La Figura 7 es una gráfica de las calificaciones VAS promedio típicas contra las concentraciones del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético en el plasma en el grupo de dosificación de 400 miligramos una vez al día.

La Figura 8 es una gráfica del cambio en las calificaciones VAS desde el mayor dolor en las 24 horas anteriores contra los AUC en el día 28 del estudio.

Luego de la administración oral múltiple del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético a pacientes de osteoartritis en dosis de 50, 100, y 200 mg dos veces al día, y de 400 mg una vez al día, hay un incremento proporcional a la dosis en AUC y C_{max} en el día 28 (Figuras 1 y 2 y Tabla 3). El C_{max} del grupo de 400 miligramos fue similar al del grupo de 200 miligramos dos veces al día en estado continuo (Tabla 3).

Tabla 3

	Día 0			Día 28				
Dosis (mg)	C_{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₆ (ng h/ml)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	AUC ₀₋₆ (ng h/ml)	AUC τ (ng h/ml)	CL _{SS} /F (l/h)
50 bid	914 $\pm$ 340	2682 $\pm$ 960	2.0 (0.5:6.0)	1008 $\pm$ 590	2.0 (1.0:3.0)	2808 $\pm$ 1210	3662 $\pm$ 1290	15.0 $\pm$ 4.7
100 bid	1787 $\pm$ 600	5220 $\pm$ 1810	2.5 (1.0:4.0)	1862 $\pm$ 630	2.0 (0.5:4.0)	6008 $\pm$ 1890	8098 $\pm$ 2730	13.3 $\pm$ 3.3

5

En la Figura 3 se muestran las concentraciones en
10 valle del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil-
acético en el plasma. Los valores del valle observados en
los grupos de 2 veces al día se incrementan aproximadamente
en proporción a la dosis, por ejemplo, los valles en el grupo
de 400 miligramos una vez al día son similares a los valles
15 en el grupo de 50 miligramos dos veces al día (ver también la
Figura 4). El t_{max} se presenta normalmente entre las 2 a 3
horas. AUC_{0-6} es similar en el día 0 y en el día 28 (Tabla
3), sugiriendo que el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-
fluoroanilino)fenilacético alcanza un estado estable en el
20 plasma rápidamente. Las gráficas de las calificaciones de
dolor VAS se grafican contra el tiempo después de la dosis,
en el día 0 de estudio (Figura 5) y en el día 28 (Figura 6).
En el día 0 de estudio, en cada grupo de dosis, excepto en el

placebo, hay una reducción en la calificación VAS con el tiempo, que alcanza un máximo entre las 4 ó 6 horas después de la dosis. En el día 28, todos los grupos de dosis muestran un incremento en el cambio de VAS desde la línea base, y los valores promedio para todos los grupos de dosis activos son mejores que los del placebo. A diferencia de los datos del día 0, las calificaciones VAS en el día 28 son relativamente constantes con respecto al tiempo después de la dosis. No es sorprendente, dada la variabilidad en las mediciones de dolor VAS, que no se observe fácilmente una respuesta a la dosis. Sin embargo, la dosis de 400 miligramos una vez al día dio las mejores calificaciones promedio durante todo el período de medición. La Tabla 4 resume los resultados de VAS en los días 7, 14, y 28.

Tabla 4

	Línea Base	Día 7	Día 14	Día 28
50 mg bid	66,9 (14,0)	-19,5 (19,1)	-22,6 (20,9)*	-28,6 (24,0)*
100 mg bid	64,7 (14,3)	-19,2 (21,6)*	-21,2 (22,6)*	-26,3 (23,4)*
200 mg bid	67,0 (13,0)	-22,0 (20,8)*	-24,1 (22,8)*	-29,6 (26,8)*
400 mg bid	66,9 (13,0)	-26,0 (22,4)*a,b	-27,5 (23,8)*	-33,2 (24,8)*
diclofenaco/75 mg	66,1 (13,7)	-27,9 (22,4)* a,b,c	-30,4 (23,0)* a,b,c	-31,8 (25,0)*
placebo	67,9 (12,7)	-9,7 (17,6)	-13,7 (22,1)	-17,7 (24,5)

* $p < 0,05$ contra el placebo en el punto del tiempo; a, $p < 0,05$ contra 50 miligramos bid; b, $p < 0,05$ contra 100 miligramos bid; c, $p < 0,05$ contra 200 miligramos bid.

En el día 0, una gráfica de la concentración en plasma
5 promedio contra el cambio promedio en VAS desde la línea base
utilizando una dosis de 400 miligramos una vez al día, da co-
mo resultado un ciclo de histeresis contrario a la dirección
de las manecillas del reloj (Figura 7). Sin obligarse por la
teoría, este fenómeno puede resultar de la acción del fármaco
10 en un compartimiento de efecto. Para el día 28, la califica-
ción VAS es relativamente constante sobre el período de mues-
treo, y por lo tanto, parece no haber una relación directa
entre la concentración en plasma y el efecto. Una dosis de
400 miligramos una vez al día del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-
15 6'-fluoro-anilino)fenilacético da el mismo o un mejor alivio
al dolor que 200 miligramos dos veces al día. Graficando la
medición de dolor VAS durante las 24 horas previas (punto fi-
nal primario) en el día 28 contra la exposición durante 24
horas, se da una correlación positiva con r^2 de 0,12 (Figura
20 8).

Ejemplo 3: 400 miligramos de Carga de fármaco altamente com-
primida

Para desarrollar una composición de agente activo con una carga alta de 400 miligramos de fármaco, se evaluaron en paralelo los procesos de granulación de alto esfuerzo cortante y granulación por rociado. La sustancia de fármaco se granula con una solución de povidona. Se utilizan concentraciones de povidona del 4 por ciento (96 por ciento de carga de fármaco) y del 8 por ciento (92 por ciento de carga de fármaco). Las granulaciones se secan y se muelen usando una malla # 20 (0.84 mm) (ver: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Novena edición, Volumen II, página 1606). Las porciones de gránulos que se retienen en la malla 60 (0.25 mm) y en la malla 80 (0.175 mm) se mezclan y se comprimen en una prensa Carver. Se utiliza una herramienta de cara plana redonda de borde biselado de 11 mm, y se aplican fuerzas de compresión desde 2 a 10 kN (kilonewtons) para generar un perfil de compresión. El incremento en la resistencia a la tracción se evalúa determinando la dureza de los compactos al triturarse. El incremento de la fuerza desde 2 kN hasta 10 kN dio como resultado unos compactos más duros con resistencias a la tracción desde 78 N (Newtons) hasta 137 Newtons. Las evaluaciones se realizan por duplicado. La resistencia a la tracción de los compactos granulados con povidona al 8 por ciento es ligeramente más alta que la de los compactos granu-

lados con povidona al 4 por ciento. Sin embargo, no hay una diferencia significativa en los valores de dureza observados entre los gránulos que se hacen con granulación por rociado o con granulación de alto esfuerzo cortante.

5 Se conducen experimentos adicionales procesando estas granulaciones en formulaciones factibles, y se evalúa la compresibilidad. Se evalúan 3 niveles de carga de fármaco diferentes. Se estudian cargas de fármaco utilizando 85%, el 75%, y 65% de activo. Esto se realiza tanto para los procesos de alto esfuerzo cortante como de granulación por rociao.
10 do. La sustancia de fármaco se granula con una solución de povidona. Luego se seca la granulación, y se muele. Los siguientes componentes se agregan como polvos fluidos a los gránulos molidos: celulosa microcristalina (PH 102), croscarmelosa de sodio, y estearato de magnesio. Las mezclas se comprimen en una prensa Beta utilizando un tamaño de herramienta apropiado, y se estudia la compresibilidad.

 Inicialmente se evalúa la carga más alta de fármaco con el 85 por ciento de activo. Los perfiles de compresión
20 que se generan demuestran que el proceso de granulación de alto esfuerzo cortante da como resultado tabletas más duras con fuerzas aplicadas crecientes. Las fuerzas de compresión mayores de 12 kilonewtons (KN) ocasionan la laminación de las

tabletas con el 85 por ciento de activo. En comparación, se observa laminación con fuerzas mayores de 9 KN para el lote de granulación por rociado. Ambas formulaciones con una carga de fármaco del 85 por ciento, dan como resultado altos valores de delezabilidad en exceso del 2 por ciento después de 200 caídas. La delezabilidad es una medida de lo quebradizo de las tabletas, y se mide pesando las tabletas antes y después de que se han sometido a la "caída", y dividiendo la diferencia entre el peso de la tableta antes de la caída, y el peso de la tableta después de la caída, por el peso de la tableta antes de la caída, y multiplicando por 100. La delezabilidad se mide utilizando un fragibilizador, que es un tambor giratorio que en cada revolución deja caer las tabletas encerradas en el mismo por una distancia de 15,24 centímetros. Normalmente, se utilizan aproximadamente 20 tabletas para cada prueba de delezabilidad. La delezabilidad aceptable se define como menor del 1 por ciento. De acuerdo con lo anterior, la compresibilidad no es satisfactoria con una carga de fármaco del 85 por ciento.

Se evalúa la carga de fármaco con el 75% y el 65% de activo. El lote de alto esfuerzo cortante tiene mejor compresibilidad que el lote de granulación por rociado con las fuerzas aplicadas. Las tabletas se laminan al triturarse

con una fuerza de 16 KN para el proceso de alto esfuerzo cortante, comparándose con la laminación con una fuerza de 12 KN para el lote de granulación por rociado. Aunque los valores de delezabilidad todavía son inaceptablemente altos después
5 de 500 caídas, los datos de estos experimentos sugieren que una carga de fármaco del 65 por ciento puede producir tabletas con propiedades de compresión satisfactorias. Se selecciona la granulación de alto esfuerzo cortante con una carga de fármaco del 65 por ciento para el desarrollo adicional de
10 la formulación.

La evaluación de las formulaciones de tabletas de 400 mg se basó en un peso unitario de los núcleos de 615 mg que contienen 400 miligramos de sustancia de fármaco, que es una carga de fármaco del 65,04%, con povidona como un aglutinante. El desintegrante (croscarmelosa de sodio) se divide
15 igualmente en porciones intragranulares y extragranulares. La porción extragranular desintegra las tabletas en gránulos, y la porción intragranular reduce los gránulos a partículas todavía más finas, facilitando la disolución y la liberación.
20 El relleno, celulosa microcristalina (PH 102), se agrega extragranularmente, así como el estearato de magnesio, que se utiliza como un lubricante. Se estudian tres factores de formulación en tres niveles diferentes, y se evalúan cinco

respuestas. Estas se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5 Variables de formulación y respuestas.

5	Factores	Niveles	Respuestas
10	Aglutinante Polivinilpirrolidona, Povidona K30) Desintegrante (croscar- melosa de sodio, Ac-Di-Sol) Lubricante (Estearato de Magnesio)	4%, 6%, 8% 2%, 4%, 6% 0.5%, 1%, 1.5%	Compresibili- dad Fuerza de Ex- pulsión Deleznabili- dad (500 caídas) Tiempo de des- integración Velocidad de disolución
15	dad		
20			

Las tabletas se formulan mezclando primero el aglu-

tinante de polivinilpirrolidona con agua, seguido por la adición de la sustancia de fármaco COX189 y croscarmelosa de sodio a la solución de povidona. Esta mezcla se granula en una mezcladora Gral. La granulación resultante se seca en una secadora de lecho fluido, y se tamiza sobre un tamiz oscilatorio de malla 18. La celulosa microcristalina (Avicel PH-102, NF) se mezcla con la croscarmelosa de sodio, y la mezcla resultante se tamiza sobre un tamiz de malla 18. La mezcla tamizada se mezcla con la granulación seca tamizada de polivinilpirrolidona, la sustancia de fármaco, y la croscarmelosa de sodio. Luego la mezcla resultante se mezcla con el estearato de magnesio que se ha tamizado a través de un tamiz de malla 18. Entonces la mezcla resultante se comprime en una prensa de tabletas. Se genera un diseño experimental de 8 pruebas, con 2 pruebas replicadas (pruebas 7 y 8). La Tabla 6 muestra las pruebas experimentales.

Tabla 6 Pruebas Experimentales

Experimento #	Aglutinante%	Desintegrante%	Lubricante%
1	4	6	1
2	8	2	1

	3	7,5	2	
	1,5			
	4	4,5	6	
	0,5			
5	5	8	2,5	
	0,5			
	6	4	5,5	
	1,5			
	7	6	4	1
10	8	6	4	1

Las siguientes condiciones de proceso se mantienen similares para los ocho experimentos. Estas incluyen:

Equipo: Mezcladora Gral 10L, Secadora GPCG-1, Molino Frewitt, Mezcladora-V 4 Qt, Prensa Beta

Cantidad de agua: 18,5% de la suma del peso de la sustancia de fármaco, croscarmelosa de sodio, y povidona.

Velocidad de adición de aglutinante: 3 minutos 30 segundos para todos los lotes.

Tiempo de granulación: entre 30 segundos y 2 minutos.

Temperatura de secado: 50°C.

Humedad residual: del 0,5 al 2% (%LOD).

Tamaño de malla: estándar US #18 (1.0 mm).

Herramienta de tabletas: Ovaloide de 17 x 6.7 mm
con NVTRD repujado sobre un lado y 984 sobre el otro lado.

5 Prensa de tabletas: Prensa Beta con marco de alimentación por gravedad.

Velocidad de la prensa de tabletas: 75-80 RPM

Las tabletas se comprimen con diferentes fuerzas para generar los perfiles de compresión. Se monitorean las fuerzas de compresión y expulsión durante la compresión utilizando una prensa de tabletas instrumentada. También se evalúan la delezabilidad, el tiempo de desintegración, y la disolución de los núcleos. La Tabla 7 muestra los datos con una fuerza de 13 a 16 KN para los ocho experimentos.

15 **Tabla 7 Datos de caracterización física de las tabletas para las pruebas experimentales**

	Fuerza de Compresión (KN)	Dureza (Kg)	Fuerza de Expulsión (N)	DT mins:segs	Disolución a los 15 min. (%)	Disolución a los 60 min. (%)	Delezabilidad (%)
20	14,9	9,027	590	1:48-2:42	81,9	93,4	1,26
	14,8	7,711	546	9:30-10:18	73,7	85,1	1,30
	14,5	8,210	511	8:32-10:13	73,1	83,9	1,03
	15,2	8,664	648	3:05-3:50	81,8	89,5	0,90
	14,6	8,709	583	8:45-9:20	67,5	87,0	0,40
	13,9	7,756	542	2:07-2:28	74,6	90,0	2,45
	13,9	8,618	526	5:15-5:58	75,6	90,1	1,02
	13,6	8,119	516	4:47-5:32	78,5	87,6	0,83

La deleznableidad se mide después de 500 caídas, y el estándar de disolución aceptable es 70% disuelto en 60 minutos. Se observa que el aglutinante y el desintegrante tuvieron un efecto significativo sobre el tiempo de desintegración, la disolución, la dureza, y las fuerzas de expulsión. A pesar de los diferentes niveles de aglutinante y desintegrante, todos los lotes pasan la prueba de disolución (punto Q del 70% de fármaco liberado en 60 minutos). Los niveles de lubricante tuvieron un efecto significativo sobre la deleznableidad después de 500 caídas, pero no tuvieron un efecto significativo sobre las fuerzas de expulsión. Para una optimización adicional, se optimiza la deleznableidad, debido a que se considera que esta respuesta es la más crítica para una escala de éxito, y para desarrollar una tableta recubierta robusta. Se tiene como objetivo la deleznableidad de menos del 1 por ciento (de preferencia alrededor de 0,4 y el 0,6 por ciento) después de 500 caídas para la optimización. La Tabla 8 enlista las limitaciones sobre las propiedades aceptables de las tabletas.

Tabla 8 Limitaciones sobre las propiedades de las tabletas

	Respuestas	Limitaciones
	Deleznableidad	Entre el 0,1% y el 0,6%
5	Dureza	Mayor de 6,804 kg.
	Tiempo de desintegración	Menos de 9 minutos
	Disolución (después de 15 minutos)	75% de fármaco liberado en 15 minutos.
	Fuerza de expulsión	Menor de 1000 N
10		

Tabla 9 Niveles de factores optimizados y respuestas predichas

15	Niveles de Factores Optimizados	Respuestas Predichas
	Aglutinante 6,55%	Deleznableidad 0,5%
	Desintegrante 4,26%	Dureza 8,936 kg.
	Lubricante 0,42%	Tiempo de desintegración:
20		6 minutos 36 segundos
		Disolución después de 15 minutos: 75%
		Fuerza de expulsión: 634 N

Se fabrica una formulación optimizada con el 6,55% de aglutinante, el 4,26% de desintegrante, y el 0,42% de lubricante, lo cual produjo las propiedades estipuladas en la siguiente Tabla 10.

Tabla 10 Valores observados y predichos de las propiedades para la formulación optimizada con una fuerza de compresión de 14 KN

Propiedades	Observadas
Deleznabilidad	0,72%
Dureza	8,30 Kg (7,89-8,80)
Fuerza de Expulsión	688 N
Tiempo de desintegración (mins:segs)	6:54 - 7:28
Disolución después de 15 minutos	75,5%

La formulación optimizada se tensiona adicionalmente para determinar la deleznabilidad mediante el incremento de la concentración de lubricante hasta el 0,75%. La dureza, y los tiempos de disolución y desintegración no son afectados

por incrementar la concentración de lubricante. Sin embargo, la delezabilidad es más alta con una fuerza de compresión de 14 KN. El incremento en la fuerza de compresión hasta 16 KN da como resultado una delezabilidad aceptable (0,47%).

La formulación optimizada es como se estipula en la Tabla 11, con información como porcentaje p/p, mg/dosis, y kg/lote de 50,000 tabletas. Basándose en los datos de los lotes de desarrollo, los cambios menores en las concentraciones de excipiente no afectarán a los atributos globales del producto.

Tabla 11 Composición de formulación optimizada

% p/p	Ingrediente	Mg/dosis	Kg/lote
Granulación			
65,04	Sustancia de fármaco COX189	400,00	20,00
2,15	Croscarmelosa de sodio, NF (Ac-Di-Sol)	13,22	0,661
6,60	Povidona K30, USP	40,59	2,029
18,12	Agua purificada, USP*	Cs	Cs
Mezcla			
23,56	Celulosa microcristalina NF (Avicel PH 102)	144,90	6,066
2,15	Croscarmelosa de sodio, NF (Ac-Di-Sol)	13,22	0,553
0,50	Estearato de Magnesio, NF (fuente vegetal)	3,07	0,128
Recubrimiento de Película			
84,46	Blanco Global Opadry 00F18296	15,2028	0,296637
14,03	Rojo Global Opadry 00F15613	2,5254	0,049275
1,51	Negro Global Opadry 00F17713	0,2718	0,005303
	Agua Purificada, USP*	Cs	1,990218
Peso de Tableta Recubierto de Película		633,00	

*No aparece en el producto final. El porcentaje de agua agregada utilizado para la granulación se basa en el peso seco de la sustancia de fármaco y la croscarmelosa de sodio.

5 El lote se granula como se describe anteriormente para los lotes de desarrollo. La granulación se seca hasta una humedad residual (% LOD) del 1,79 por ciento. El proceso de formulación es igual que para los lotes de desarrollo descritos anteriormente, excepto por el paso adicional de recubrir con Opadry en una bandeja de recubrimiento. Los polvos de recubrimiento (Opadry) se mezclan con agua purificada para hacer una suspensión de recubrimiento al 15% p/p. Las tabletas se recubren con película con la suspensión de recubrimiento en una bandeja de recubrimiento, utilizando una temperatura del aire de entrada de 60°C a 75°C. Basándose en los datos de delezabilidad, se utiliza una fuerza objetivo de 18 KN (rango de 16 a 20 KN) para comprimir el resto del lote, dando como resultado una delezabilidad aceptable (menor del 0,5 por ciento), y tiempos de desintegración menores de 5 minutos. La fuerza de expulsión es de aproximadamente 800 N en toda la prueba de compresión. Esto demuestra que la mezcla se lubrica adecuadamente. No se observa recogimiento/adhesión sobre las superficies del troquel después de 225 minutos.

10

15

20

Por consiguiente, se logra una tableta de tamaño más pequeño con una alta carga de fármaco (65%) utilizando un proceso de granulación de alto esfuerzo cortante, utilizando una herramienta ovaloide de 17 x 6.7 mm para obtener tabletas con características aceptables de dureza y delezabilidad.

En adición, las formulaciones de tabletas pueden contener alcohol 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)bencílico y/o ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)benzoico en una cantidad entre aproximadamente el 0,01 y el 2% en peso, más específicamente entre aproximadamente el 0,1 y el 1%. Por consiguiente, en una modalidad adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, y entre el 0,01 y el 2% en peso de alcohol 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)-bencílico.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de liberación inmediata para el tratamiento de un desorden o condición dependiente de la ciclo-oxigenasa-2, caracterizada porque comprende:

ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad del 60% al 90% en peso.

2. La composición farmacéutica de liberación inmediata como se reclama en la reivindicación 1, caracterizada porque comprende 65% en peso del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)fenilacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. La composición farmacéutica de liberación inmediata como se reclama en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque comprende entre 50 y 400 mg de dicho ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)fenilacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. La composición farmacéutica de liberación inmediata como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque es una composición en tableta.

RESUMEN

5

Una composición para el tratamiento de un desorden o condición dependiente de la ciclo-oxigenasa-2, la cual comprende: ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuya composición es una composición farmacéutica de liberación inmediata para el tratamiento de dicho desorden o condición durante aproximadamente 24 horas.

15

* * * * *