



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No. 03-95518

54 TÍTULO Composición parenteral reconstituible
que contiene un inhibidor COX-2

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A 61 K 31/42

71 SOLICITANTE pharmacia corporation

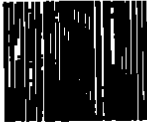
DOMICILIO St Louis Estado de Missouri E U A

74 APODERADO Emilio ferrero cod = # 1092

22 BOGOTÁ, D. C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 095518 00

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 03095518 00000000 Fecha : 2002-10-27 17:06:01
Fecha (ACTO) : 2002-10-27 17:06:01
Trámite : 011 PCT-PATENT 3/9 FASE NACI 411 PRESENTE
Depende de: 0329 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **PHARMACIA CORPORATION**
sociedad constituida y existente bajo las leyes
del estado de Delaware, Estados Unidos de
América
Dirección: 800 North Lindbergh Blv., Mail Zone 04C,
St. Louis, Missouri 63167,
Estados Unidos de América.
Domicilio: St. Louis, Missouri,
Estados Unidos de América.

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT. ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax:: 217 92 11
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT. ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

4
INVENTOR (ES)
(72)

- Tugrul KARARLI**
1700 Bluestem Lane,
Glenview, Illinois 60025,
Estados Unidos de América.
- Sandeep NEMA**
1526 Oxford Circle,
Graylake, Illinois 60030,
Estados Unidos de América.
- Aziz KARIM**
5225 Greenleaf,
Skokie, Illinois 60077,
Estados Unidos de América.

5**PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/US02/10252Fecha : 2 de Abril de 2002Publicación Internacional No. WO 02/080912 A1Fecha : 17 de Octubre de 2002**6****Título (54)**

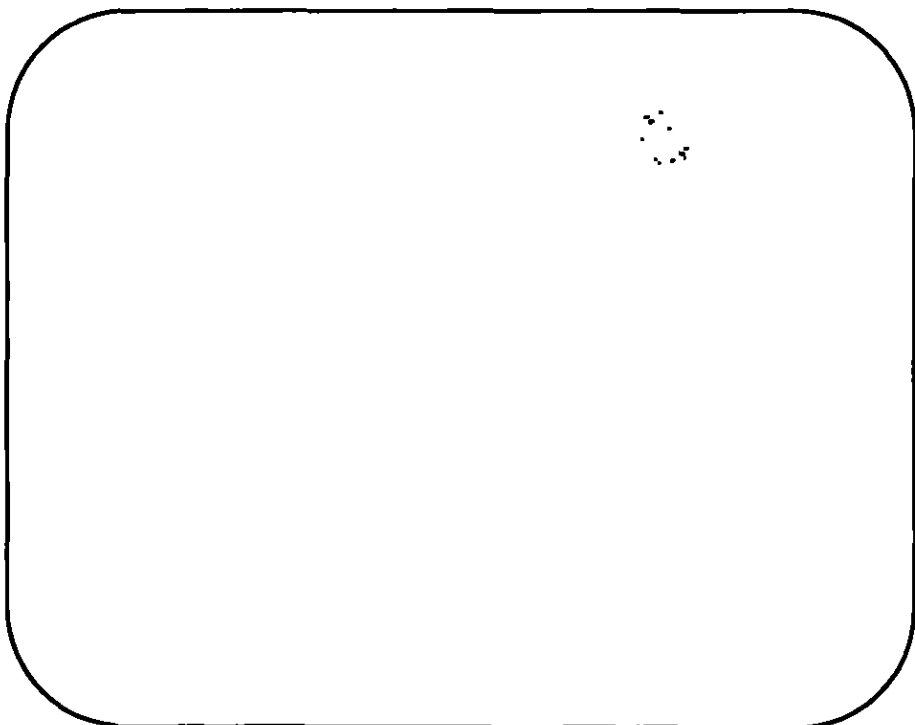
COMPOSICIÓN PARENTERAL RECONSTITUIBLE QUE CONTIENE UN INHIBIDOR
C X-2

7Clasificación Internacional (51) A61K 31/42, A61K 9/19, A61P 29/00

8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	US.	3 de Abril de 2001	60/ 281.058

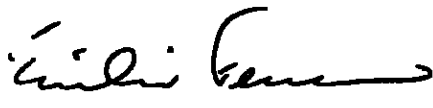
9	Comprobante de pago No.:	03-75.148	Fecha:	Octubre 15 de 2003
---	--------------------------	-----------	--------	--------------------

10	Anexos:
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400.000.00.
☐	Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
☒	Poderes, si fuere el caso.
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☐	Declaraciones.
☒	Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☒	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
☐	Arte final 12x12
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
☐	Otros

11	FIGURA CARACTERISTICA:
	

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 October 2002 (17.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/080912 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 31/42, 9/19, A61P 29/00
- (21) International Application Number: PCT/US02/10252
- (22) International Filing Date: 2 April 2002 (02.04.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/281,058 3 April 2001 (03.04.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA CORPORATION [US/US]; Corporate Patent Department, 800 North Lindbergh Blvd., Mail Zone 04C, St. Louis, MO 63167 (US).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): KARAREI, Tugral, T. [US/US]; 1700 Bineamin Lane, Glenview, IL 60025 (US). NIEMA, Sandeep [US/US]; 1526 Oxford Circle, Graylake, IL 60030 (US). KARIM, Asim [US/US]; 5225 Greenleaf, Skokie, IL 60077 (US).
- (74) Agents: FORBES, James, C. et al.; Pharmacia Corporation, Corporate Patent Department, 800 North Lindbergh Blvd., Mail Zone 04C, St. Louis, MO 63167 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GR, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/080912 A1

(54) Title: RECONSTITUTABLE PARENTERAL COMPOSITION CONTAINING A COX-2 INHIBITOR

(57) Abstract: A pharmaceutical composition comprises, in powder form, (a) at least one water-soluble therapeutic agent selected from selective COX-2 inhibitory drugs and prodrugs and salts thereof, for example parecoxib sodium, in a therapeutically effective total amount constituting about 30% to about 90% by weight, (b) a parenterally acceptable buffering agent in an amount of about 5% to about 60% by weight, and optionally (c) other parenterally acceptable excipient ingredients in a total amount not greater than about 10% by weight, of the composition. The composition is reconstitutable in a parenterally acceptable solvent liquid to form an injectable solution. A lyophilization process is provided for preparation of such a composition.

1247-4-20 5 1/2 5

RECONSTITUTABLE PARENTERAL COMPOSITION CONTAINING A COX-2 INHIBITOR

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to water-soluble selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitory drugs and salts and prodrugs thereof and in particular to
5 parecoxib, for example in the form of its sodium salt (parecoxib sodium). Parecoxib is a water-soluble prodrug of the selective COX-2 inhibitory drug valdecoxib. More particularly, the invention relates to parenterally deliverable, for example injectable, formulations of water-soluble selective COX-2 inhibitory drugs and salts and prodrugs thereof. Even more particularly, the invention relates to such formulations
10 that are prepared as powders for reconstitution in an aqueous carrier prior to parenteral administration. The invention also relates to processes for preparing such reconstitutable formulations, to therapeutic methods of use of such formulations and to use of such formulations in manufacture of medicaments.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 Inhibition of cyclooxygenase (COX) enzymes is believed to be at least the primary mechanism by which nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) exert their characteristic anti-inflammatory, antipyretic and analgesic effects, through inhibition of prostaglandin synthesis. Conventional NSAIDs such as ketorolac, diclofenac, naproxen and salts thereof inhibit both the constitutively expressed COX-1
20 and the inflammation-associated or inducible COX-2 isoforms of cyclooxygenase at therapeutic doses. Inhibition of COX-1, which produces prostaglandins that are necessary for normal cell function, appears to account for certain adverse side effects that have been associated with use of conventional NSAIDs. By contrast, selective inhibition of COX-2 without substantial inhibition of COX-1 leads to anti-
25 inflammatory, antipyretic, analgesic and other useful therapeutic effects while minimizing or eliminating such adverse side effects. Selective COX-2 inhibitory drugs such as celecoxib and rofecoxib, first commercially available in 1999, have therefore represented a major advance in the art. These drugs are formulated in a variety of orally deliverable dosage forms.

30 Parenteral routes of administration, including subcutaneous, intramuscular and intravenous injection, offer numerous benefits over oral delivery in particular

6

situations, for a wide variety of drugs. For example, parenteral administration of a drug typically results in attainment of a therapeutically effective blood serum concentration of the drug in a shorter time than is achievable by oral administration. This is especially true of intravenous injection, whereby the drug is placed directly in the bloodstream. Parenteral administration also results in more predictable blood serum concentrations of the drug, because losses in the gastrointestinal tract due to metabolism, binding to food and other causes are eliminated. For similar reasons, parenteral administration often permits dose reduction. Parenteral administration is generally the preferred method of drug delivery in emergency situations, and is also useful in treating subjects who are uncooperative, unconscious, or otherwise unable or unwilling to accept oral medication.

Relatively few NSAIDs are commercially available in injectable form. Non-selective NSAIDs such as ketorolac tromethamine salt that are available for parenteral use are effective analgesics but have been associated with side effects typical of such non-selective NSAIDs. These side effects have included upper gastrointestinal tract ulceration and bleeding, particularly in elderly subjects; reduced renal function, potentially leading to fluid retention and exacerbation of hypertension; and inhibition of platelet function, potentially predisposing the subject to increased bleeding, for example during surgery. Such side effects have seriously limited the use of parenteral formulations of non-selective NSAIDs.

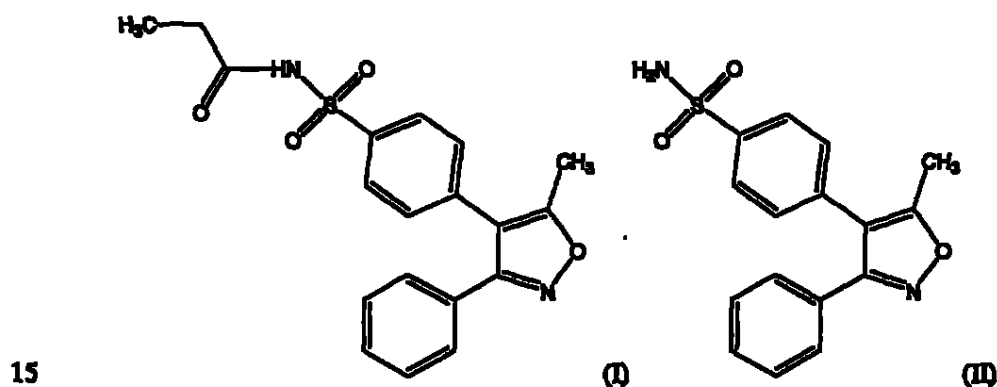
It would therefore represent a further significant advance in the art if a parenterally deliverable formulation of a selective COX-2 inhibitory drug could be provided.

It is known to prepare parenteral formulations by a process of lyophilization (freeze-drying) of an aqueous solution of the therapeutic agent. See for example Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition (1995), Mack Publishing, pp. 1544-1546. According to Remington, excipients often are added to the therapeutic agent to increase the amount of solids, so that the resulting powder is more readily visible when the amount of the therapeutic agent is very small. "Some consider it ideal for the dried-product plug to occupy essentially the same volume as that of the original solution. To achieve this, the solids content of the original product must be between approximately 5 and 25%. Among the substances found most useful

for this purpose, usually as a combination, are sodium or potassium phosphates, citric acid, tartaric acid, gelatin and carbohydrates such as dextrose, mannitol and dextran."

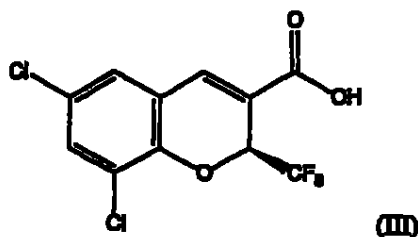
Remington, loc. cit.

Parecoxib, disclosed in U.S. Patent No. 5,932,598 to Talley *et al.*, is one of a class of water-soluble prodrugs of selective COX-2 inhibitory drugs. Parecoxib rapidly converts to the substantially water-insoluble selective COX-2 inhibitory drug valdecoxib following administration to a subject. Parecoxib also converts to valdecoxib upon exposure to water, for example upon dissolution in water. The high water solubility of parecoxib, particularly of salts of parecoxib such as the sodium salt, by comparison with most selective COX-2 inhibitory drugs such as celecoxib and valdecoxib, has led to interest in developing parecoxib for parenteral use. Parecoxib, having the structural formula (I) below, itself shows weak *in vitro* inhibitory activity against both COX-1 and COX-2, while valdecoxib (II) has strong inhibitory activity against COX-2 but is a weak inhibitor of COX-1.



Other water-soluble selective COX-2 inhibitory drugs and prodrugs are known. For example, U.S. Patent No. 6,034,256 to Carter *et al.* discloses a series of water-soluble benzopyrans said to be useful as selective COX-2 inhibitory drugs, including the compound (S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid (III) and salts thereof.

20



While these and other selective COX-2 inhibitory drugs and prodrugs have been proposed in general terms for parenteral administration, no pharmaceutically acceptable injectable formulation of such drugs or prodrugs has hitherto been described. As will be clear from the disclosure that follows, numerous problems have beset the formulator attempting to prepare such a formulation, illustratively of paracetamol. The present invention provides a solution to these problems.

SUMMARY OF THE INVENTION

There is now provided, in one embodiment, a pharmaceutical composition comprising, in powder form, (a) at least one water-soluble therapeutic agent selected from selective COX-2 inhibitory drugs and prodrugs and salts thereof, in a therapeutically effective total amount constituting about 30% to about 90% by weight, (b) a parenterally acceptable buffering agent in an amount of about 5% to about 60% by weight, and optionally (c) other parenterally acceptable excipient ingredients in a total amount not greater than about 10% by weight, of the composition. The composition is reconstitutable in a parenterally acceptable solvent liquid, preferably an aqueous liquid, to form an injectable solution.

The composition described above can be prepared by a process comprising a step of lyophilization of an aqueous solution comprising the therapeutic agent, the buffering agent and optionally other excipient ingredients to form a readily reconstitutable powder; such a process represents a further embodiment of the present invention.

A still further embodiment of the invention is an injectable solution prepared by reconstitution of the composition.

A still further embodiment of the invention is an article of manufacture comprising a sealed vial having contained therewithin a unit dosage amount of the composition in a sterile condition.

8

A still further embodiment of the invention is a method of treating or preventing a COX-2 mediated disease or disorder in a subject, the method comprising (a) reconstituting a unit dosage amount of the composition in a physiologically acceptable volume of a parenterally acceptable solvent liquid to form an injectable solution, and (b) injecting the solution parenterally into the subject.

In all of the above embodiments, an especially preferred therapeutic agent is a water-soluble salt of parecoxib. It is surprisingly found that parecoxib, upon parenteral administration, exhibits through conversion to valdecoxib substantially equal anti-inflammatory and analgesic effect at equal dose to valdecoxib itself. Thus, according to a yet further embodiment of the invention, there is provided a method of treating or preventing a COX-2 mediated disease or disorder in a subject, the method comprising parenterally administering parecoxib or a salt thereof to the subject at a parecoxib dosage equal in molar amount to a therapeutically effective dosage of valdecoxib.

A yet further embodiment of the invention is an article of manufacture comprising a sealed vial having contained therewithin a sterile parenterally deliverable composition that comprises parecoxib or a salt thereof in a parecoxib dosage amount equal to a therapeutically effective dosage of valdecoxib.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWING

Fig. 1 presents data from the human pharmacokinetic study of Example 3, showing mean blood plasma concentrations of valdecoxib from 0 to 72 hours following (a) intravenous (IV) injection of 20 mg parecoxib in a 1 ml bolus; and (b) oral administration of 20 mg valdecoxib formulated as an immediate-release tablet.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

A pharmaceutical composition of the present invention comprises as the therapeutic agent:

- (a) a water-soluble selective COX-2 inhibitory drug;
- (b) a water-soluble salt of a selective COX-2 inhibitory drug, whether or not such drug is itself water-soluble;
- (c) a water-soluble prodrug of a selective COX-2 inhibitory drug, whether or not such drug is itself water-soluble; or

- (d) a water-soluble salt of a prodrug of a selective COX-2 inhibitory drug, whether or not such prodrug is itself water-soluble.

More than one such therapeutic agent can be present, but in general it is preferred to include only one such selective COX-2 inhibitory drug or prodrug or salt thereof in the composition. A composition comprising a prodrug of a selective COX-2 inhibitory drug or a salt of such drug or prodrug may contain a small quantity of the drug itself, for example if the prodrug or salt readily converts to the drug during manufacture, storage, handling or use.

The term "water-soluble" as applied to a therapeutic agent herein means that the agent, in an amount that is therapeutically effective in a subject, is soluble in water at 20-25°C and at a parenterally acceptable pH, the water being in a volume less than a maximum volume acceptable for parenteral administration of a single dose to the subject. Preferred therapeutic agents have a solubility in water at 20°C and pH 7.4 of greater than about 0.1 mg/ml. More preferred therapeutic agents have a solubility in water at 20°C and pH 7.4 of greater than about 0.5 mg/ml.

A selective COX-2 inhibitory drug useful herein, or to which a prodrug or salt useful herein is converted *in vivo*, exhibits selective inhibition of COX-2 relative to COX-1 with a selectivity factor of at least 50, preferably at least 100. Such drugs include without limitation compounds disclosed in the patents and publications listed below, each of which is individually incorporated herein by reference.

U.S. Patent No. 5,344,991 to Reitz & Li.

U.S. Patent No. 5,380,738 to Norman *et al.*

U.S. Patent No. 5,393,790 to Reitz *et al.*

U.S. Patent No. 5,401,765 to Lee.

U.S. Patent No. 5,418,254 to Huang & Reitz.

U.S. Patent No. 5,420,343 to Koszyk & Weier.

U.S. Patent No. 5,434,178 to Talley & Rogier.

U.S. Patent No. 5,436,265 to Black *et al.*

U.S. Patent No. 5,466,823 to Talley *et al.*

U.S. Patent No. 5,474,995 to Ducharme *et al.*

U.S. Patent No. 5,475,018 to Lee & Bertenshaw.

U.S. Patent No. 5,486,534 to Lee *et al.*

- U.S. Patent No. 5,510,368 to Lan *et al.*
U.S. Patent No. 5,521,213 to Prasit *et al.*
U.S. Patent No. 5,536,752 to Ducharme *et al.*
U.S. Patent No. 5,543,297 to Cromlish *et al.*
5 U.S. Patent No. 5,547,975 to Talley *et al.*
U.S. Patent No. 5,550,142 to Ducharme *et al.*
U.S. Patent No. 5,552,422 to Gauthier *et al.*
U.S. Patent No. 5,585,504 to Desmond *et al.*
U.S. Patent No. 5,593,992 to Adams *et al.*
10 U.S. Patent No. 5,596,008 to Lee.
U.S. Patent No. 5,604,253 to Lan *et al.*
U.S. Patent No. 5,604,260 to Guay & Li.
U.S. Patent No. 5,616,458 to Lipaky *et al.*
U.S. Patent No. 5,616,601 to Khanna *et al.*
15 U.S. Patent No. 5,620,999 to Weier *et al.*
U.S. Patent No. 5,633,272 to Talley *et al.*
U.S. Patent No. 5,639,780 to Lan *et al.*
U.S. Patent No. 5,643,933 to Talley *et al.*
U.S. Patent No. 5,658,903 to Adams *et al.*
20 U.S. Patent No. 5,668,161 to Talley *et al.*
U.S. Patent No. 5,670,510 to Huang & Reitz.
U.S. Patent No. 5,677,318 to Lan.
U.S. Patent No. 5,681,842 to Dellaria & Gane.
U.S. Patent No. 5,686,460 to Nicolai *et al.*
25 U.S. Patent No. 5,686,470 to Weier *et al.*
U.S. Patent No. 5,696,143 to Talley *et al.*
U.S. Patent No. 5,710,140 to Ducharme *et al.*
U.S. Patent No. 5,716,955 to Adams *et al.*
U.S. Patent No. 5,723,485 to Gängör & Teulon.
30 U.S. Patent No. 5,739,166 to Reitz *et al.*
U.S. Patent No. 5,741,798 to Lazer *et al.*
U.S. Patent No. 5,756,499 to Adams *et al.*

U.S. Patent No. 5,756,529 to Isakson & Talley.
U.S. Patent No. 5,776,967 to Kreft *et al.*
U.S. Patent No. 5,783,597 to Beers & Wachter.
U.S. Patent No. 5,789,413 to Black *et al.*
5 U.S. Patent No. 5,807,873 to Nicolai & Teulon.
U.S. Patent No. 5,817,700 to Dube *et al.*
U.S. Patent No. 5,830,911 to Failli *et al.*
U.S. Patent No. 5,849,943 to Atkinson & Wang.
U.S. Patent No. 5,859,036 to Sartori *et al.*
10 U.S. Patent No. 5,861,419 to Dube *et al.*
U.S. Patent No. 5,866,596 to Sartori & Teulon.
U.S. Patent No. 5,869,524 to Failli.
U.S. Patent No. 5,869,660 to Adams *et al.*
U.S. Patent No. 5,883,267 to Rossen *et al.*
15 U.S. Patent No. 5,892,053 to Zhi *et al.*
U.S. Patent No. 5,922,742 to Black *et al.*
U.S. Patent No. 5,929,076 to Adams & Garigipati.
Above-cited U.S. Patent No. 5,932,598.
U.S. Patent No. 5,935,990 to Khanna *et al.*
20 U.S. Patent No. 5,945,539 to Haruta *et al.*
U.S. Patent No. 5,958,978 to Yamazaki *et al.*
U.S. Patent No. 5,968,958 to Guay *et al.*
U.S. Patent No. 5,972,950 to Nicolai & Teulon.
U.S. Patent No. 5,973,191 to Marnett & Kalgutkar.
25 U.S. Patent No. 5,981,576 to Belley *et al.*
U.S. Patent No. 5,994,381 to Haruta *et al.*
U.S. Patent No. 6,002,014 to Haruta *et al.*
U.S. Patent No. 6,004,960 to Li *et al.*
U.S. Patent No. 6,005,000 to Hopper *et al.*
30 U.S. Patent No. 6,020,343 to Belley *et al.*
U.S. Patent No. 6,020,347 to DeLazlo & Hagmann.
Above-cited U.S. Patent No. 6,034,256.

- U.S. Patent No. 6,040,319 to Corley *et al.*
- U.S. Patent No. 6,040,450 to Davies *et al.*
- U.S. Patent No. 6,046,208 to Adams *et al.*
- U.S. Patent No. 6,046,217 to Friesen *et al.*
- 5 U.S. Patent No. 6,057,319 to Black *et al.*
- U.S. Patent No. 6,063,804 to De Nanteuil *et al.*
- U.S. Patent No. 6,063,807 to Chahrier de Lasseumiere & Broquet.
- U.S. Patent No. 6,071,954 to LeBlanc *et al.*
- U.S. Patent No. 6,077,868 to Cook *et al.*
- 10 U.S. Patent No. 6,077,869 to Sui & Wachter.
- U.S. Patent No. 6,083,969 to Ferro *et al.*
- U.S. Patent No. 6,096,753 to Spohr *et al.*
- U.S. Patent No. 6,133,292 to Wang *et al.*
- International Patent Publication No. WO 94/15932.
- 15 International Patent Publication No. WO 96/19469.
- International Patent Publication No. WO 96/26921.
- International Patent Publication No. WO 96/31509.
- International Patent Publication No. WO 96/36623.
- International Patent Publication No. WO 96/38418.
- 20 International Patent Publication No. WO 97/03953.
- International Patent Publication No. WO 97/10840.
- International Patent Publication No. WO 97/13755.
- International Patent Publication No. WO 97/13767.
- International Patent Publication No. WO 97/25048.
- 25 International Patent Publication No. WO 97/30030.
- International Patent Publication No. WO 97/34882.
- International Patent Publication No. WO 97/46524.
- International Patent Publication No. WO 98/04527.
- International Patent Publication No. WO 98/06708.
- 30 International Patent Publication No. WO 98/07425.
- International Patent Publication No. WO 98/17292.
- International Patent Publication No. WO 98/21195.

14

International Patent Publication No. WO 98/22457.
International Patent Publication No. WO 98/32732.
International Patent Publication No. WO 98/41516.
International Patent Publication No. WO 98/43966.
5 International Patent Publication No. WO 98/45294.
International Patent Publication No. WO 98/47871.
International Patent Publication No. WO 99/01130.
International Patent Publication No. WO 99/01131.
International Patent Publication No. WO 99/01452.
10 International Patent Publication No. WO 99/01455.
International Patent Publication No. WO 99/10331.
International Patent Publication No. WO 99/10332.
International Patent Publication No. WO 99/11605.
International Patent Publication No. WO 99/12930.
15 International Patent Publication No. WO 99/14195.
International Patent Publication No. WO 99/14205.
International Patent Publication No. WO 99/15505.
International Patent Publication No. WO 99/23087.
International Patent Publication No. WO 99/24404.
20 International Patent Publication No. WO 99/25695.
International Patent Publication No. WO 99/35130.
International Patent Publication No. WO 99/61016.
International Patent Publication No. WO 99/61436.
International Patent Publication No. WO 99/62884.
25 International Patent Publication No. WO 99/64415.
International Patent Publication No. WO 00/01380.
International Patent Publication No. WO 00/08024.
International Patent Publication No. WO 00/10993.
International Patent Publication No. WO 00/13684.
30 International Patent Publication No. WO 00/18741.
International Patent Publication No. WO 00/18753.
International Patent Publication No. WO 00/23426.

International Patent Publication No. WO 00/24719.

International Patent Publication No. WO 00/26216.

International Patent Publication No. WO 00/31072.

International Patent Publication No. WO 00/40087.

5 International Patent Publication No. WO 00/56348.

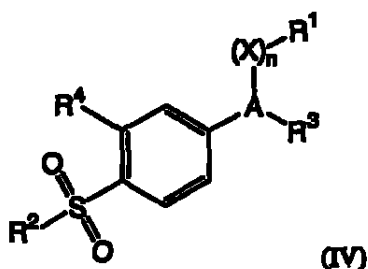
European Patent Application No. 0 799 823.

European Patent Application No. 0 846 689.

European Patent Application No. 0 863 134.

European Patent Application No. 0 985 666.

10 A preferred selective COX-2 inhibitory drug useful herein, or to which a prodrug or salt useful herein is converted *in vivo*, is a compound of formula (IV):



wherein:

15 A is a substituent selected from partially unsaturated or unsaturated heterocyclyl and partially unsaturated or unsaturated carbocyclic rings, preferably a heterocyclyl group selected from pyrazolyl, furanonyl, isoxazolyl, pyridinyl, cyclopentenonyl and pyridazinonyl groups;

X is O, S or CH₂;

n is 0 or 1;

20 R¹ is at least one substituent selected from heterocyclyl, cycloalkyl, cycloalkenyl and aryl, and is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, halo, alkoxy and
25 alkylthio;

R² is methyl, amino or aminocarbonylalkyl;

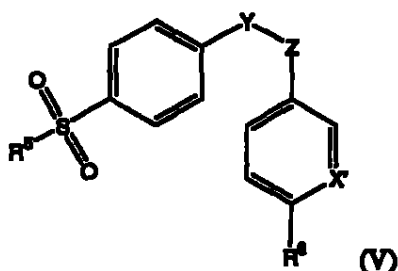
R³ is one or more radicals selected from hydrido, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl,

16

oxo, cyano, carboxyl, cyanoalkyl, heterocyclyloxy, alkylloxy, alkylthio, alkylcarbonyl, cycloalkyl, aryl, haloalkyl, heterocyclyl, cycloalkenyl, aralkyl, heterocyclialkyl, acyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxy carbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, aralkenyl, alkoxyalkyl, arylthioalkyl, aryloxyalkyl, aralkylthioalkyl, aralkoxyalkyl, alkoxyaralkoxyalkyl, alkoxy carbonylalkyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkylaminocarbonyl, N-arylaminocarbonyl, N-alkyl-N-arylaminocarbonyl, alkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkyl, alkylamino, N-arylamino, N-aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-alkyl-N-arylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, N-arylaminocalkyl, N-aralkylaminocalkyl, N-alkyl-N-aralkylaminocalkyl, N-alkyl-N-arylaminocalkyl, aryloxy, aralkoxy, arylthio, aralkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-arylaminosulfonyl, arylsulfonyl and N-alkyl-N-arylaminosulfonyl, R^3 being optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxy carbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, halo, alkoxy and alkylthio; and

R^4 is selected from hydrido and halo.

Compositions of the invention are especially useful for water-soluble salts, prodrugs and salts of prodrugs of selective COX-2 inhibitory drugs having the formula (V):



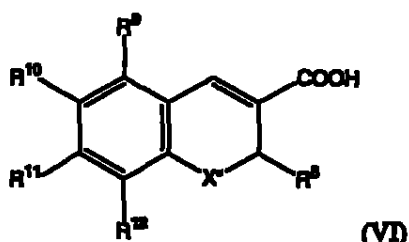
where R^5 is a methyl or amino group, R^6 is hydrogen or a C_{1-4} alkyl or alkoxy group, X' is N or CR^7 where R^7 is hydrogen or halogen, and Y and Z are independently carbon or nitrogen atoms defining adjacent atoms of a five- to six-membered ring that is optionally substituted at one or more positions with oxo, halo, methyl or halomethyl

groups, or an isomer or tautomer thereof. Preferred such five- to six-membered rings are cyclopentanone, furanone, methylpyrazole, isoxazole and pyridine rings substituted at no more than one position.

Illustratively, compositions of the invention are suitable for water-soluble salts, prodrugs and salts of prodrugs of celecoxib, deracoxib, valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib, 2-(3,5-difluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-cyclopentan-1-one and 2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(2H)-pyridazinone, most particularly valdecoxib. A particularly useful prodrug of valdecoxib for use in compositions of the invention is parecoxib, more particularly a water-soluble salt thereof, for example parecoxib sodium.

Parecoxib used in compositions and methods of the invention can illustratively be prepared in the manner set forth in above-cited U.S. Patent No. 5,932,598.

Compositions of the invention are also useful for compounds having the formula (VI):



where X is O, S or N-lower alkyl; R⁸ is lower haloalkyl; R⁹ is hydrogen or halogen; R¹⁰ is hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy or haloalkoxy, lower alkylcarbonyl, lower dialkylaminosulfonyl, lower alkylaminosulfonyl, lower aralkylaminosulfonyl, lower heteroaralkylaminosulfonyl, or 5- or 6- membered nitrogen-containing heterocyclosulfonyl; and R¹¹ and R¹² are independently hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, or aryl; and for pharmaceutically acceptable salts thereof.

A particularly useful compound of formula (VI) is (S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid, particularly in the form of a water-soluble salt thereof, for example the sodium salt. This compound can illustratively be prepared in the manner set forth in above-cited U.S. Patent No.

6,034,256.

One or more therapeutic agents selected from those disclosed hereinabove are present in a reconstitutable powder composition of the invention in a total amount of about 30% to about 90%, preferably about 40% to about 85%, and more preferably about 50% to about 80%, by weight of the composition.

The buffering agent, which is present in an amount of about 5% to about 60%, preferably about 10% to about 60%, and more preferably about 20% to about 50%, by weight of the composition, is typically the predominant excipient ingredient. In one embodiment of the invention, the reconstitutable powder composition consists essentially of the therapeutic agent and the buffering agent.

The buffering agent is selected to provide a pH of the composition, upon reconstitution in a physiologically acceptable volume of a parenterally acceptable solvent liquid, that (a) is parenterally acceptable, (b) is consistent with the therapeutic agent being entirely in solution in the solvent liquid, and (c) provides a medium wherein the therapeutic agent exhibits acceptable chemical stability for at least about one hour following reconstitution. Suitable buffering agents can illustratively be selected from sodium and potassium phosphates, sodium and potassium citrates, mono-, di- and triethanolamines, 2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propanediol (tromethamine), etc. and mixtures thereof. Preferred buffering agents are dibasic sodium and potassium phosphates and tromethamine. An especially preferred buffering agent is dibasic sodium phosphate, for example dibasic sodium phosphate anhydrous, heptahydrate, dodecahydrate, etc.

In one embodiment, the pH of the composition upon reconstitution is about 7 to about 9, preferably about 7.5 to about 8.5, for example about 8. If desired, pH can be adjusted by including in the composition, in addition to the buffering agent, a small amount of an acid, for example phosphoric acid, and/or a base, for example sodium hydroxide.

Excipients other than the buffering agent, if present, constitute not more than about 10%, preferably not more than about 5%, by weight of the composition prior to reconstitution. The term "excipient" herein embraces all non-therapeutically active components of the composition except for water. In one embodiment of the invention, no excipients other than the buffering agent are substantially present.

19

Surprisingly, it has been found important to include in the composition no more than about 10% by weight, preferably no more than about 5% by weight, and most preferably substantially no amount, of ingredients commonly used as bulking agents in reconstitutable parenteral formulations, other than buffering agents. In particular, the widely used bulking agent mannitol is preferably excluded from the composition, or if included, is present at no more than about 10%, preferably no more than about 5%, by weight of the composition. According to the present invention, it is believed that by minimizing the amount of, or excluding altogether, such bulking agents, especially mannitol, as components of the composition, acceptable chemical stability of the therapeutic agent can be assured.

Optionally, one or more preservatives can be included in the composition at up to about 0.5% by weight. Suitable illustrative preservatives include methylparaben, propylparaben, phenol and benzyl alcohol.

A reconstitutable powder composition of the invention preferably contains less than about 5%, more preferably less than about 2%, and most preferably less than about 1%, by weight of water. Typically the moisture content is about 0.5% to about 1% by weight. It is especially important to keep the amount of water to such a low level where the therapeutic agent has a tendency to degrade or convert to a less soluble form in presence of water. Powder compositions of the invention exhibit acceptable chemical stability of the therapeutic agent for at least about 30 days, preferably at least about 6 months, most preferably at least about 2 years, when stored at room temperature (about 20–25°C) in a sealed vial.

“Acceptable chemical stability” herein means that the composition, following the defined time period (e.g., about 30 days, about 6 months or about 2 years), passes a standard test for chemical purity of the therapeutic agent, for example as may be required for approval by a regulatory authority. An example of such a test is the “5% total, 1% single impurity rule”, whereby a preparation of a candidate drug must contain not more than 5% total impurities, and not more than 1% of any single impurity.

Where the therapeutic agent is parecoxib, for example in the form of parecoxib sodium, partial conversion to valdecoxib can occur in a composition over a period of time. As valdecoxib is itself therapeutically active as a selective COX-2 inhibitory

drug (indeed the therapeutic efficacy of parecoxib is dependent upon conversion in the body to valdecoxib), such conversion does not result in a loss of therapeutic effect. However, as valdecoxib has extremely low solubility in water, it is desirable to minimize such conversion prior to reconstitution, so that complete dissolution of the therapeutic agent is assured. The presence of particulates, such as would result from the presence of significant quantities of valdecoxib, is generally undesirable in a solution intended for parenteral administration.

It is surprisingly found that conversion of parecoxib to valdecoxib in a reconstitutable powder composition can be greatly reduced by reduction or, preferably, elimination from the composition of bulking agents such as mannitol. This is illustrated in Examples 1 and 2 hereinbelow. Compositions of the invention, having no more than 10% by weight of excipients other than buffering agents, exhibit a very high degree of chemical stability of parecoxib, as shown in Example 1, whereas compositions having higher levels of excipients other than buffering agents exhibit a greater degree of conversion of parecoxib to valdecoxib, as shown in Example 2.

An injectable solution composition prepared by reconstituting a powder composition as herein provided in a parenterally acceptable solvent, preferably an aqueous solvent, is a further embodiment of the present invention. In such a solution composition the therapeutic agent can have limited chemical stability, in which case it is preferred to reconstitute the composition within a short period of time, for example within about one hour, before administration. In other cases the therapeutic agent can exhibit a relatively high degree of chemical stability in solution, and in such cases it is not critical to administer within a short period of time after reconstitution.

Where the therapeutic agent is parecoxib, for example in the form of parecoxib sodium, partial conversion to highly insoluble valdecoxib can occur in aqueous solution over a period of time, resulting in formation of solid particulates. As indicated above, the presence of solid particulates is generally undesirable in injectable formulations; thus in the particular case of parecoxib compositions of the invention, injectable solutions are preferably administered within a short period of time, for example within about one hour, following reconstitution.

Rate of conversion of parecoxib to valdecoxib in an aqueous medium can be greatly reduced by maintaining the medium at a pH of about 7 or higher.

Furthermore, aqueous solubility of parecoxib sodium itself is strongly affected by pH. For example, equilibrium solubility at 20°C rises from 1.0 mg/ml at pH 7.3 to 18 mg/ml at pH 7.8 and to 220 mg/ml at pH 8.2. Supersaturated solutions of parecoxib sodium can also be prepared at much higher concentrations. A preferred
5 pH range providing physiological acceptability, good short-term chemical stability and good solubility of parecoxib sodium is about 7.5 to about 8.5, more preferably about 7.8 to about 8.2, for example about 8.0.

Any known parenterally acceptable solvent liquid can be used to reconstitute a powder composition of the invention. Water for injection can be suitable, but will
10 generally provide a hypotonic solution. Accordingly, it is generally preferred to use an aqueous liquid containing a solute such as dextrose or sodium chloride. Illustratively, 0.9% sodium chloride injection USP, bacteriostatic 0.9% sodium chloride injection USP, 5% dextrose injection USP, and 5% dextrose and 0.45% sodium chloride injection USP are suitable. Lactated Ringer's injection USP is less
15 suitable, at least where the therapeutic agent is parecoxib sodium, because of a tendency to form crystals.

A suitable volume of the solvent liquid for reconstitution depends on the age and body weight of the subject, the solubility and dosage amount of the therapeutic agent and other factors, but is generally about 0.25 ml to about 5 ml, preferably about
20 0.5 ml to about 2 ml. For example, in the case of parecoxib sodium, a 20 mg dose can generally be conveniently reconstituted in about 1 ml of any of the above solvent liquids, while for a 40 mg dose a 2 ml volume of the solvent liquid is generally suitable.

A powder composition of the invention preferably has sufficient porosity to
25 permit rapid dissolution of the therapeutic agent upon reconstitution in the solvent liquid. A high degree of porosity is obtainable by using a process to prepare the powder as described hereinbelow. Such a process is a further embodiment of the present invention and is described herein with particular reference to parecoxib sodium and dibasic sodium phosphate heptahydrate; however, it will be understood
30 that the process can be readily adapted to other therapeutic agents and/or other buffering agents in accordance with the invention.

In this process, parecoxib sodium and dibasic sodium phosphate heptahydrate

as buffering agent are dissolved in water to form an aqueous solution. Preferably water for injection is used as the solvent. Parecoxib sodium and the buffering agent are present in the solution at concentrations relative to each other consistent with the desired relative concentrations of these ingredients in the final composition. Absolute
5 concentrations of these ingredients are not critical; however, in the interest of process efficiency it is generally preferred that the concentration of parecoxib sodium be as high as can be conveniently prepared without risking exceeding the limit of solubility. Other formulation ingredients can be added in this step if desired. Order of addition is not critical but it is strongly preferred to add the parecoxib sodium last to ensure rapid
10 and complete dissolution.

The solution is optionally but preferably sterilized, for example by passing through one or more sterilizing filters, and is then metered into one or more vials. Each vial receives a measured volume of solution having a desired unit dosage amount of parecoxib sodium. Lyophilization stoppers having an opening to allow
15 sublimation to occur are placed on the vials. Preferably the vials and stoppers are sterile and filling is conducted under aseptic conditions.

The stoppered vials are then placed in a lyophilization chamber and the contents of the vials lyophilized, preferably in a three-phase cycle.

In a first phase of the lyophilization cycle, the solution in each vial is frozen to
20 a temperature below the glass transition temperature of the solution. For compositions of the invention comprising parecoxib sodium and dibasic sodium phosphate, the glass transition temperature is about -20°C. Glass transition temperature can be measured by any technique known in the art, for example by use of a freeze-drying microscope or by electrical resistance measurement. A suitable
25 temperature for this freezing phase is typically about -30°C to about -60°C, for example about -40°C to about -50°C. Temperature is gradually lowered from room temperature to the desired freezing temperature, typically over a period of about 1 to about 5 hours, more typically about 2 to about 4 hours. The temperature is then held at the freezing temperature, typically for a period of about 0.5 to about 24 hours, more
30 typically about 0.75 to about 3 hours.

In the freezing phase of a preferred lyophilization process, temperature is first lowered from room temperature to about -20°C fairly rapidly, *e.g.*, over a period of

about 0.25 to about 1 hour, more preferably about 0.5 to about 0.75 hour.

Temperature is then lowered more gradually from about -20°C to about -30°C, *e.g.*, over a period of about 1 to about 4 hours, more preferably about 1.5 to about 3 hours. Without being bound by theory, it is believed that this gradual lowering of

5 temperature ensures that the solution is completely frozen. Temperature is then lowered fairly rapidly from about -30°C to the final freezing temperature, preferably about -40°C, *e.g.*, over a period of about 0.1 to about 1 hour, more preferably about 0.25 to about 0.5 hour. It has been found that a stepwise freezing phase as described above tends to provide a final lyophilized product that appears solid with no cracking.

10 In a second phase of the lyophilization cycle, freeze-drying is effected by drawing a vacuum in the lyophilization chamber. This phase is described herein as the "primary drying" phase. A vacuum of about 25 to about 500 $\mu\text{m Hg}$ (about 25 to about 500 millitorr), preferably about 50 to about 300 $\mu\text{m Hg}$, is generally suitable. During the primary drying phase, temperature is gradually raised, optionally in stages
15 separated by periods when the temperature is held constant. Preferably the vacuum is maintained with a nitrogen sweep. Ice sublimates from the frozen solution during this phase, forming a partially dried cake.

In the primary drying phase of a preferred lyophilization process, temperature is first raised from the freezing temperature, *e.g.*, about -40°C, to about 0°C over a
20 period of about 1 to about 5 hours, preferably about 2 to about 4 hours, and is then held at about 0°C for a prolonged period, for example about 6 to about 12 hours, preferably about 8 to about 10 hours. Preferably a vacuum of about 150 to about 300 $\mu\text{m Hg}$ is used during the primary drying phase.

In a third phase of the lyophilization cycle, drying is completed under vacuum.
25 This phase is described herein as the "secondary drying" phase. Again a vacuum of about 25 to about 500 $\mu\text{m Hg}$, preferably about 50 to about 300 $\mu\text{m Hg}$, is generally suitable, preferably maintained with a nitrogen sweep. Temperature is raised during the secondary drying phase, preferably to a level above room temperature, for example about 40°C, to drive off remaining moisture and provide a powder having a moisture
30 content of less than about 5%, preferably less than about 2%, more preferably less than about 1%, by weight.

In the secondary drying phase of a preferred lyophilization process,

24

temperature is first raised from about 0°C to about 40°C over a period of about 1 to about 4 hours, preferably about 1.5 to about 3 hours, and is then held at about 40°C for about 3 to about 12 hours, preferably about 4 to about 8 hours. Preferably a vacuum of about 150 to about 300 μ m Hg is used during the secondary drying phase.

- 5 Optionally during the last part of the secondary drying phase, while temperature is being held at about 40°C, the vacuum is lowered to about 25 to about 75 μ m Hg.

The overall lyophilization cycle time is typically about 18 to about 36 hours. Extending the cycle time is generally not deleterious to quality of the finished product but increases process cost. The best combination of product quality and process

10 economics can be found by routine testing based on the information presented herein, and will vary depending on several factors, including the particular lyophilization equipment used, the precise composition and concentration of ingredients in the solution being lyophilized, the therapeutic agent and buffering agent selected, *etc.* In general, however, a cycle time of about 18 to about 24 hours will be found suitable.

- 15 In the case of parecoxib sodium compositions having dibasic sodium phosphate as the buffering agent, it has been found that shortening cycle time substantially below about 18 hours, for example to 16.5 hours, leads to increased incidence of collapse of the finished product, which in turn is not conducive to the desired rapid dissolution upon reconstitution.

- 20 On completion of the lyophilization cycle, the vacuum is released and temperature is permitted to return to room temperature. The vials are then capped and sealed to prevent reabsorption of moisture from the atmosphere and to maintain sterility.

- 25 An article of manufacture comprising a sealed vial, preferably a glass vial, having enclosed therewithin a powder composition as herein provided in a unit dosage amount and in a sterile condition, is a further embodiment of the present invention. In a particular embodiment, such an article of manufacture is provided, prepared by a process as described above. The vial preferably has a capacity sufficient to enable reconstitution of the composition *in situ*. Generally a capacity of about 1 ml to about
- 30 10 ml, preferably about 2 ml to about 5 ml, will be found convenient.

The term "vial" herein is used to denote any small container, having a closure, that is suitable for packaging a unit dosage amount of a reconstitutable powder,

preferably in a sterile condition. It will be understood that equivalent forms of packaging, such as an ampoule, a disposable syringe and a syringe cartridge, are encompassed by this embodiment of the invention.

5 Optionally the vial can comprise two compartments, one to contain the reconstitutable powder and one to contain a solvent liquid in an amount sufficient to dissolve the powder. In such a vial the two compartments are interconnected by an aperture wherein a stopper can be engaged to prevent contact of the powder and the solvent liquid until the vial is ready for use. In use, the liquid is brought into contact with the powder by disengagement or puncture of the stopper by any suitable means,
10 for example a device such as a plunger that exerts pressure or drives a needle through the stopper. Examples of such multi-compartment vials include a dual-chamber cartridge for a syringe and a dual-chamber vial such as that available under the trademark Act-O-Vial® of Pharmacia Corporation.

15 A unit dosage amount of a powder composition of the invention, suitable for preparation and or placement in a vial to form an article of manufacture of the invention, is an amount that comprises sufficient of the therapeutic agent to provide a therapeutic benefit upon parenteral administration to a subject having a COX-2 mediated condition or disorder. For example, in the case of a parecoxib sodium composition of the invention, a suitable unit dosage amount is generally one
20 containing about 1 mg to about 200 mg, preferably about 5 mg to about 120 mg, and more preferably about 10 mg to about 100 mg, for example about 20 mg, about 40 mg or about 80 mg, parecoxib. Where the therapeutic agent is other than parecoxib, a suitable unit dosage amount is one that is therapeutically equivalent to parecoxib at the dosage ranges indicated above.

25 Compositions of the invention are useful in treatment and prevention of a very wide range of disorders mediated by COX-2, including but not restricted to disorders characterized by inflammation, pain and/or fever. Such compositions are especially useful as anti-inflammatory agents, such as in treatment of arthritis, with the additional benefit of having significantly less harmful side effects than compositions
30 of conventional NSAIDs that lack selectivity for COX-2 over COX-1. In particular, compositions of the invention have reduced potential for gastrointestinal toxicity and gastrointestinal irritation, including upper gastrointestinal ulceration and bleeding, by

comparison with compositions of conventional NSAIDs. Thus compositions of the invention are particularly useful as an alternative to conventional NSAIDs where such NSAIDs are contraindicated, for example in patients with peptic ulcers, gastritis, regional enteritis, ulcerative colitis, diverticulitis or with a recurrent history of
5 gastrointestinal lesions; gastrointestinal bleeding, coagulation disorders including anemia such as hypoprothrombinemia, hemophilia or other bleeding problems; kidney disease; or in patients prior to surgery or patients taking anticoagulants.

Contemplated compositions are useful to treat a variety of arthritic disorders, including but not limited to rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies, gouty
10 arthritis, osteoarthritis, systemic lupus erythematosus and juvenile arthritis.

Such compositions are useful in treatment of asthma, bronchitis, menstrual cramps, preterm labor, tendinitis, bursitis, allergic neuritis, cytomegalovirus infection, apoptosis including HIV-induced apoptosis, lumbago, liver disease including
15 hepatitis, skin-related conditions such as psoriasis, eczema, acne, burns, dermatitis and ultraviolet radiation damage including sunburn, and post-operative inflammation including that following ophthalmic surgery such as cataract surgery or refractive surgery.

Such compositions are useful to treat gastrointestinal conditions such as inflammatory bowel disease, Crohn's disease, gastritis, irritable bowel syndrome and
20 ulcerative colitis.

Such compositions are useful in treating inflammation in such diseases as migraine headaches, periarteritis nodosa, thyroiditis, aplastic anemia, Hodgkin's disease, scleroderma, rheumatic fever, type I diabetes, neuromuscular junction disease including myasthenia gravis, white matter disease including multiple sclerosis,
25 sarcoidosis, nephrotic syndrome, Behcet's syndrome, polymyositis, gingivitis, nephritis, hypersensitivity, swelling occurring after injury including brain edema, myocardial ischemia, and the like.

Such compositions are useful in treatment of ophthalmic disorders, including without limitation inflammatory disorders such as endophthalmitis, episcleritis,
30 retinitis, iriditis, cyclitis, choroiditis, keratitis, conjunctivitis and blepharitis, inflammatory disorders of more than one part of the eye, e.g., retinochoroiditis, iridocyclitis, iridocyclochoroiditis (also known as uveitis), keratoconjunctivitis,

blepharoconjunctivitis, etc.; other COX-2 mediated retinopathies including diabetic retinopathy; ocular photophobia; acute trauma of any tissue of the eye including postsurgical trauma, e.g., following cataract or corneal transplant surgery; postsurgical ocular inflammation; intraoperative miosis; corneal graft rejection; ocular, for
 5 example retinal, neovascularization including that following injury or infection; macular degeneration; cystoid macular edema; retrolental fibroplasia; neovascular glaucoma; and ocular pain.

Such compositions are useful in treatment of pulmonary inflammation, such as that associated with viral infections and cystic fibrosis, and in bone resorption such as
 10 that associated with osteoporosis.

Such compositions are useful for treatment of certain central nervous system disorders, such as cortical dementias including Alzheimer's disease, neurodegeneration, and central nervous system damage resulting from stroke, ischemia and trauma. The term "treatment" in the present context includes partial or
 15 total inhibition of dementias, including Alzheimer's disease, vascular dementia, multi-infarct dementia, pre-senile dementia, alcoholic dementia and senile dementia.

Such compositions are useful in treatment of allergic rhinitis, respiratory distress syndrome, endotoxin shock syndromes and liver disease.

Such compositions are useful in treatment of pain, including but not limited to
 20 postoperative pain, dental pain, muscular pain, and pain resulting from cancer. For example, such compositions are useful for relief of pain, fever and inflammation in a variety of conditions including rheumatic fever, influenza and other viral infections including common cold, low back and neck pain, dysmenorrhea, headache, toothache, sprains and strains, myositis, neuralgia, synovitis, arthritis, including rheumatoid
 25 arthritis, degenerative joint diseases (osteoarthritis), gout and ankylosing spondylitis, bursitis, burns, and trauma following surgical and dental procedures.

Such compositions are useful for treating and preventing inflammation-related cardiovascular disorders, including vascular diseases, coronary artery disease, aneurysm, vascular rejection, arteriosclerosis, atherosclerosis including cardiac
 30 transplant atherosclerosis, myocardial infarction, embolism, stroke, thrombosis including venous thrombosis, angina including unstable angina, coronary plaque inflammation, bacterial-induced inflammation including Chlamydia-induced

inflammation, viral induced inflammation, and inflammation associated with surgical procedures such as vascular grafting including coronary artery bypass surgery, revascularization procedures including angioplasty, stent placement, endarterectomy, or other invasive procedures involving arteries, veins and capillaries.

5 Such compositions are useful in treatment of angiogenesis-related disorders in a subject, for example to inhibit tumor angiogenesis. Such compositions are useful in treatment of neoplasia, including metastasis; ophthalmological conditions such as corneal graft rejection, ocular neovascularization, retinal neovascularization including
10 neovascularization following injury or infection, diabetic retinopathy, macular degeneration, retrolental fibroplasia and neovascular glaucoma; ulcerative diseases such as gastric ulcer; pathological, but non-malignant, conditions such as hemangiomas, including infantile hemangiomas, angiofibroma of the nasopharynx and avascular necrosis of bone; and disorders of the female reproductive system such as endometriosis.

15 Such compositions are useful in prevention and treatment of benign and malignant tumors and neoplasia including cancer, such as colorectal cancer, brain cancer, bone cancer, epithelial cell-derived neoplasia (epithelial carcinoma) such as basal cell carcinoma, adenocarcinoma, gastrointestinal cancer such as lip cancer, mouth cancer, esophageal cancer, small bowel cancer, stomach cancer, colon cancer,
20 liver cancer, bladder cancer, pancreas cancer, ovary cancer, cervical cancer, lung cancer, breast cancer, skin cancer such as squamous cell and basal cell cancers, prostate cancer, renal cell carcinoma, and other known cancers that effect epithelial cells throughout the body. Neoplasias for which compositions of the invention are contemplated to be particularly useful are gastrointestinal cancer, Barrett's esophagus,
25 liver cancer, bladder cancer, pancreatic cancer, ovarian cancer, prostate cancer, cervical cancer, lung cancer, breast cancer and skin cancer. Such compositions can also be used to treat fibrosis that occurs with radiation therapy. Such compositions can be used to treat subjects having adenomatous polyps, including those with familial adenomatous polyposis (FAP). Additionally, such compositions can be used to
30 prevent polyps from forming in subjects at risk of FAP.

 Such compositions inhibit prostanoic-induced smooth muscle contraction by inhibiting synthesis of contractile prostanooids and hence can be of use in treatment of

dysmenorrhea, premature labor, asthma and eosinophil-related disorders. They also can be of use for decreasing bone loss particularly in postmenopausal women (i.e., treatment of osteoporosis), and for treatment of glaucoma.

Preferred uses for compositions of the invention are for treatment of
5 rheumatoid arthritis and osteoarthritis, for pain management generally (particularly post-oral surgery pain, post-general surgery pain, post-orthopedic surgery pain, and acute flares of osteoarthritis), for treatment of Alzheimer's disease, and for colon cancer chemoprevention.

Besides being useful for human treatment, compositions of the invention are
10 useful for veterinary treatment of companion animals, exotic animals, farm animals, and the like, particularly mammals. More particularly, compositions of the invention are useful for treatment of COX-2 mediated disorders in horses, dogs and cats.

The present invention is further directed to a therapeutic method of treating a condition or disorder where treatment with a COX-2 inhibitory drug is indicated, the
15 method comprising parenteral administration of a reconstituted composition of the invention to a subject in need thereof. The dosage regimen to prevent, give relief from, or ameliorate the condition or disorder preferably corresponds to once-a-day or twice-a-day treatment, but can be modified in accordance with a variety of factors. These include the type, age, weight, sex, diet and medical condition of the subject and
20 the nature and severity of the disorder. Thus, the dosage regimen actually employed can vary widely and can therefore deviate from the preferred dosage regimens set forth above.

Initial treatment can begin with a dose regimen as indicated above. Treatment is generally continued as necessary over a period of several weeks to several months
25 or years until the condition or disorder has been controlled or eliminated. Subjects undergoing treatment with a reconstituted composition of the invention can be routinely monitored by any of the methods well known in the art to determine effectiveness of therapy. Continuous analysis of data from such monitoring permits modification of the treatment regimen during therapy so that optimally effective doses
30 are administered at any point in time, and so that the duration of treatment can be determined. In this way, the treatment regimen and dosing schedule can be rationally modified over the course of therapy so that the lowest amount of the composition

exhibiting satisfactory effectiveness is administered, and so that administration is continued only for so long as is necessary to successfully treat the condition or disorder.

The term "parenteral administration" herein encompasses injection and/or
5 infusion of a composition into or through the skin of a subject, and includes intradermal, subcutaneous, intramuscular, intravenous, intramedullary, intra-articular, intrasynovial, intraspinal, intrathecal and intracardiac administration. Any known device useful for parenteral injection or infusion of drugs can be used to effect such administration.

10 It has been found that parecoxib, when administered parenterally to a human subject, is rapidly and completely converted to valdecoxib. Surprisingly, therefore, even where rapid onset of therapeutic effect is desired, a therapeutically effective dose of parecoxib, for example in the form of parecoxib sodium, is one that is equal to a therapeutically effective dose of valdecoxib administered orally. The term "equal" in
15 this context means equal in molar amount or in absolute amount (i.e., in weight). Based on molecular weights, complete conversion of 1 mg parecoxib produces about 0.85 mg valdecoxib. For practical purposes, no great error arises from considering 1 mg parecoxib to be equivalent to 1 mg valdecoxib.

Thus according to an embodiment of the present invention, a method is
20 provided for treatment of a COX-2 mediated disorder in a human subject comprising parenterally administering parecoxib or a salt thereof to the subject at a parecoxib dosage equal to a therapeutically effective dosage of valdecoxib. Preferably, the parecoxib or salt thereof, for example the sodium salt, is administered in a daily dosage amount of about 1 mg to about 200 mg. More preferred daily dosage amounts
25 are about 5 mg to about 120 mg, more preferably about 10 mg to about 100 mg, for example about 20 mg, about 40 mg or about 80 mg, parecoxib.

In an especially surprising finding, illustrated in Fig. 1, so rapid and complete is the conversion of parecoxib to valdecoxib that parenteral, for example intravenous, administration of parecoxib to a human subject provides a significantly earlier peak of
30 blood plasma concentration of valdecoxib than does oral administration of valdecoxib itself at equal dose in immediate release form.

↘ In a further embodiment of the invention, an article of manufacture is provided

comprising a sealed vial, preferably a glass vial, containing a sterile parenterally deliverable composition that comprises parecoxib or a salt thereof in a parecoxib dosage amount equal to a therapeutically effective dosage of valdecoxib. Preferably the dosage amount of parecoxib is about 1 mg to about 200 mg, more preferably about 5 mg to about 120 mg, and most preferably about 10 mg to about 100 mg, for example about 20 mg, about 40 mg or about 80 mg. Preferably the parecoxib is present as parecoxib sodium. Optionally the vial is a multicompartiment vial as hereinabove described.

Therapeutic methods of the present invention further include combination therapies of parecoxib or a composition of the invention with one or more drugs selected from opioids and other analgesics, including narcotic analgesics, Mu receptor antagonists, Kappa receptor antagonists, non-narcotic (i.e. non-addictive) analgesics, monoamine uptake inhibitors, adenosine regulating agents, cannabinoid derivatives, Substance P antagonists, neurokinin-1 receptor antagonists and sodium channel blockers, among others. Preferred combination therapies comprise use of a composition of the invention with one or more compounds selected from aceclofenac, acetamin, *e*-acetamidocaproic acid, acetaminophen, acetaminosalol, acetanilide, acetylsalicylic acid (aspirin), *S*-adenosylmethionine, alclofenac, alfenamil, allylprodine, alminoprofen, aloxiprin, alphaprodine, aluminum bis(acetylsalicylate), amfenac, aminochlorphenoxazin, 3-amino-4-hydroxybutyric acid, 2-amino-4-picoline, aminopropylon, aminopyrine, amixetrine, ammonium salicylate, amproxicam, antolmetin guasil, antleridine, antipyrine, antipyrine salicylate, antrafenine, apazone, bendazac, benorylate, benoxaprofen, benzpiperylon, benzydamine, benzylmorphine, bernoprofen, bezitramide, α -bisabolol, bromfenac, *p*-bromoacetanilide, 5-bromosalicylic acid acetate, bromosaligenin, bucetin, bucloric acid, bucolome, bufexamac, bumadizon, buprenorphine, butacetin, butibufen, butophanol, calcium acetylsalicylate, carbamazepine, carbiphene, carprofen, carsalam, chlorobutanol, chlorthenoxazin, choline salicylate, cinchophen, cimetacin, cirmadol, clidanac, clometacin, clonitazene, clonixin, clopirac, clove, codeine, codeine methyl bromide, codeine phosphate, codeine sulfate, cropropamide, crotethamide, desomorphine, dexoxadrol, dextromoramide, dezocine, diampromide, diclofenac sodium, difenamizole, difenpiramide, diflumisal, dihydrocodeine, dihydrocodeinone enol

- acetate, dihydromorphine, dihydroxyaluminum acetylsalicylate, dimenoxadol, dimepheptanol, dimethylthiambutene, dioxaphetyl butyrate, dipipanone, diprocetyl, dipyrone, ditazol, droxicam, emorfazone, eufenamic acid, eprizole, eptazocine, etersalate, ethenzamide, ethoheptazine, ethoxazone, ethylmethylthiambutene,
- 5 ethylmorphine, etodolac, etofenamate, etonitazone, eugenol, felbinac, fenbufen, fenclozic acid, fendosal, fenoprofen, fentanyl, fentiazac, fephradine, feprazone, floctafenine, flufenamic acid, flumoxaprofen, fluorenone, flupirtine, fluproquazone, flurbiprofen, fosfosal, gentisic acid, glafamine, glucametacin, glycol salicylate, guaiazulene, hydrocodone, hydromorphone, hydroxypethidine, ibufenac, ibuprofen,
- 10 ibuproxam, imidazole salicylate, indomethacin, indoprofen, isofesolac, isoladol, isomethadone, isomixin, isoxepac, isoxicam, ketobemidone, ketoprofen, ketorolac, *p*-lactophenetide, lefetamine, levorphanol, lofentanil, lonazolac, lornoxicam, loxoprofen, lysine acetylsalicylate, magnesium acetylsalicylate, meclofenamic acid, mefenamic acid, meperidine, meptazinol, mesalamine, metazocine, methadone
- 15 hydrochloride, methotrimeprazine, metiazinic acid, metofoline, metopon, mofebutazone, mofezolac, morazone, morphine, morphine hydrochloride, morphine sulfate, morpholine salicylate, myrophine, nabumetone, nalbuphine, 1-naphthyl salicylate, naproxen, narceine, nefopam, nicomorphine, nifenazone, niflumic acid, nimesulide, 5'-nitro-2'-propoxyacetanilide, norlevorphanol, normethadone,
- 20 normorphine, norpipanone, olsalazine, opium, oxaceprol, oxametacine, oxaprozin, oxycodone, oxymorphone, oxyphenbutazone, papaveretum, paranyline, parsalimide, pentazocine, perisoxal, phenacetin, phenadoxone, phenazocine, phenazopyridine hydrochloride, phenocoll, phenoperidine, phenopyrazone, phenyl acetylsalicylate, phenylbutazone, phenyl salicylate, phenylramidol, piketoprofen, pimmodine,
- 25 pipebuzone, piperylone, piprofen, pirazolac, piritramide, piroxicam, pranoprofen, proglumetacin, proheptazine, promedol, propacetamol, propiram, propoxyphene, propyphenazone, proquazone, protizinic acid, ramifenazone, remifentanyl, rimazolium methylsulfate, salacetamide, salicin, salicylamide, salicylamide *o*-acetic acid, salicylsulfuric acid, salsalta, salverine, simetride, sodium salicylate, sufentanil,
- 30 sulfasalazine, sulindac, superoxide dismutase, suprofen, suxibuzone, talniflumate, temidap, tenoxicam, terofenamate, tetrandrine, thiazolinobutazone, tiaprofemic acid, tiaramide, tilidine, timoridine, tolfenamic acid, tolmetin, tramadol, tropesin, viminol,

xenbucin, ximoprofen, zaltoprofen and zomepirac (see The Merck Index, 12th Edition, Therapeutic Category and Biological Activity Index, ed. S. Budavari (1996), pp. Ther-2 to Ther-3 and Ther-12 (Analgesic (Dental), Analgesic (Narcotic), Analgesic (Non-narcotic), Anti-inflammatory (Nonsteroidal)).

5 Particularly preferred combination therapies comprise use of parecoxib or a composition of the invention with an opioid compound, more particularly where the opioid compound is codeine, meperidine, morphine or a derivative thereof.

 The drug being used in combination therapy with parecoxib or a composition of the invention can be administered by any route, including parenterally, orally,
10 topically, etc.

EXAMPLES

 The following examples illustrate aspects of the present invention but are not to be construed as limitations.

Example 1

15 Reconstitutable powder compositions, herein identified as Formulations A–D, were prepared as described below, containing respectively 5, 10, 20 and 40 mg dosage amounts of parecoxib in the form of parecoxib sodium.

 First, solutions for lyophilization were prepared having compositions as shown in Table 1. Solutions A–D for lyophilization correspond to Formulations A–D
20 respectively.

Table 1. Composition of Solutions A–D for lyophilization

Ingredient	A	B	C	D
parecoxib sodium (mg)	5.30	10.59	21.18	42.36
dibasic sodium phosphate heptahydrate (mg)	0.67	1.34	2.68	5.36
phosphoric acid, 1M	as required for pH adjustment			
sodium hydroxide, 1N	as required for pH adjustment			
water for injection USP, to make (ml)	1	1	1	2

 In preparation of each of the above solutions for lyophilization, dibasic sodium phosphate heptahydrate was dissolved in a suitable volume of water for injection and pH of the resulting solution was adjusted to 8.1 using 1M phosphoric acid. Parecoxib
25 sodium was dissolved in this solution. The pH was checked and readjusted if necessary with 1M phosphoric acid or 1N sodium hydroxide and the volume was

adjusted to a target volume by addition of water to form the solution for lyophilization. The volume of each solution prepared was sufficient to prepare several unit dosage compositions (1 ml or 2 ml of solution per unit dose as indicated in Table 1).

- 5
- The solution for lyophilization was passed through two 0.2 μ m Durapore® sterilizing filters and 1 ml or 2 ml of the solution was aseptically filled into 2 ml or 5 ml, Type I, untreated, depyrogenated, clear glass vials, respectively. The filling was metered by weight. Average density of several lots of each solution was 1.005 g/ml. In a separate test, parecoxib sodium was found not to bind to the sterilizing filters.
- 10
- The vials were partially stoppered with sterilized lyophilization stoppers (having an opening to permit sublimation), and were placed in a previously sterilized lyophilization chamber and subjected to a lyophilization cycle. A typical cycle used is as described in Table 2. Sterile nitrogen was used to fill the headspace of the vials and to break the vacuum on completion of the cycle. The vials were fully stoppered
- 15
- while in the chamber. Upon removal from the chamber the vials were immediately sealed with flip-off aluminum seals crimped into place, and were then stored at room temperature, protected from light.

Table 2. Typical lyophilization cycle

Phase	Description
freezing	room temperature to -50°C in 1.75 h hold at -50°C for 7.0 h
primary drying	-50°C to 15°C in 1.5 h hold at 15°C for 2.25 h 15°C to 45°C in 1.0 h hold at 45°C for 16.5 h vacuum 300 μ m Hg
secondary drying	45°C to room temperature in 5.0 h vacuum 300 μ m Hg
total cycle time	36 h

- 20
- The resulting Formulations A–D formed cakes in the vials showing good appearance, *i.e.*, with no cracking or collapsing of the cake. Powder X-ray diffraction (PXRD) analysis indicated that the cakes were amorphous. Even after storage at 70°C for 12 weeks, PXRD analysis showed no change in physical character of the cakes, and no evidence of collapse was seen.

Formulations A, B and C (5, 10 and 20 mg parecoxib) were analyzed for residual water content and, as an indication of chemical stability, for valdecoxib. Valdecoxib analysis, by HPLC, was performed on freshly prepared samples and on samples stored for 12 weeks at 70°C. Data, shown in Table 3, show excellent chemical stability, with less than 0.5% valdecoxib even after 12 weeks high temperature storage.

Table 3. Stability of Formulations A-C

Parameter	A	B	C
water (%), fresh sample	1.6	1.4	0.8
valdecoxib (%), fresh sample	0.06	0.07	0.03
valdecoxib (%), stored 12 weeks at 70°C	0.45	0.37	0.36

Formulation D (40 mg parecoxib) was tested for pH and residual water content and analyzed for parecoxib and valdecoxib by HPLC when freshly prepared and following 4, 8 and 12 weeks storage at various temperatures. Data, shown in Table 4, show excellent chemical stability, with less than 0.5% valdecoxib even after 12 weeks high temperature storage. Parecoxib and valdecoxib percentages are expressed on an excipient-free basis.

Table 4. Stability of Formulation D

Storage temperature and time of sampling	parecoxib %	valdecoxib %	water %	pH
freshly prepared	97.4	0.03	1.00	7.9
40°C, 4 weeks	97.1	0.03	1.06	8.0
40°C, 8 weeks	96.4	0.03	1.08	7.8
40°C, 12 weeks	96.9	0.04	1.29	7.8
55°C, 4 weeks	96.8	0.05	1.03	8.0
55°C, 8 weeks	96.8	0.07	0.84	7.8
55°C, 12 weeks	95.4	0.09	0.87	7.9
70°C, 4 weeks	97.3	0.14	0.90	8.0
70°C, 8 weeks	96.6	0.20	0.77	7.8
70°C, 12 weeks	no data	0.36	no data	no data

Formulations A-C were reconstituted in 1 ml, and Formulation D in 2 ml, 0.9% sodium chloride injection USP. The cakes dissolved instantaneously.

Example 2

Reconstitutable powder compositions, herein identified as Formulations B-J,

were prepared as described below, each containing 20 mg parecoxib in the form of
parecoxib sodium. Solutions for lyophilization were first prepared having
compositions as shown in Table 5. Solutions E-J for lyophilization correspond to
Formulations E-J respectively. Preparation of the solutions and of the lyophilized
5 powder compositions was by a procedure similar to that for Formulations A-D in
Example 1.

It will be noted that each of Formulations E-J contains more than about 10%
of excipient ingredients other than the buffering agent (dibasic sodium phosphate or
tromethamine). These formulations are presented here for comparative purposes.

10 Table 5. Composition of Solutions E-J for lyophilization

Ingredient	E	F	G	H	I	J
parecoxib sodium (mg)	21.18	21.18	21.18	21.18	21.18	21.18
dibasic sodium phosphate heptahydrate (mg)		2.68		2.68	2.68	2.68
tromethamine (mg)	1.2		1.2			
mannitol (mg)	30	30			30	30
glycine (mg)			13.5	13.5		
polyethylene glycol 4000 (mg)					200	
sulfobutyl-β-cyclodextrin (mg)						15
hydrochloric acid, 1N	as required for pH adjustment					
sodium hydroxide, 1N	as required for pH adjustment					
water for injection USP, to make (ml)	1	1	1	1	1	1

Formulations E-J were analyzed for parecoxib and valdecoxib, when freshly
prepared and after 4 weeks storage at various temperatures. Parecoxib and valdecoxib
percentages are expressed in Table 6 on an excipient-free basis.

 Table 6. Stability of Formulations E-J

Parameter	E	F	G	H	I	J
parecoxib (%), as prepared	99.00	99.40	104.3	102.2	90.46	99.86
parecoxib (%), 5°C, 4 weeks	95.71	95.76	100.0	98.04	90.17	98.76
parecoxib (%), 55°C, 4 weeks	98.79	99.00	98.37	98.03	87.57	97.41
parecoxib (%), 70°C, 4 weeks	87.60	98.00	82.77	92.81	85.58	90.00
valdecoxib (%), as prepared	0.19	0.17	0.25	0.26	0.16	0.20
valdecoxib (%), 5°C, 4 weeks	0.20	0.12	0.19	0.19	0.13	0.14
valdecoxib (%), 55°C, 4 weeks	1.43	0.26	1.72	1.38	0.43	1.04
valdecoxib (%), 70°C, 4 weeks	9.03	0.89	15.08	5.26	0.95	8.81

15 It will be noted that Formulations E-J exhibited poorer chemical stability than

Formulations A–D of the invention. Formulations F and I, each of which contained 30 mg mannitol in addition to dibasic sodium phosphate, exhibited the greatest stability of the formulations tested in this Example, but nonetheless showed a much greater degree of conversion of parecoxib to valdecoxib than did Formulations A–D after storage for 4 weeks at 55°C or 70°C. Chemical stability of Formulations E, G, H and J was unacceptably poor.

Furthermore, none of formulations E–J exhibited instantaneous dissolution upon reconstitution. Formulation I, which contained 200 mg polyethylene glycol 4000 in addition to mannitol and dibasic sodium phosphate, proved especially slow and difficult to dissolve in attempts to reconstitute the formulation.

Example 3

↘ Blood plasma concentration of valdecoxib in human subjects was determined in a pharmacokinetic study. In 11 healthy adult subjects, a single intravenous (IV) 20 mg dose of parecoxib, as parecoxib sodium, was administered in a 1 ml bolus, or a single 20 mg dose of valdecoxib was administered orally in the form of an immediate-release tablet, with 240 ml water. Subjects drank 180 ml water one, two and three hours postdose.

Valdecoxib blood plasma concentration was determined using a validated high performance liquid chromatography (HPLC) procedure. The mean plasma concentration of valdecoxib from 0 to 24 hours postdose is shown in Fig. 1.

Maximum blood plasma concentration of valdecoxib was reached earlier when parecoxib sodium was administered intravenously than when valdecoxib was administered orally.

Example 4

In a single-center, single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group 24-hour study, a group of 224 patients (56 in each treatment group) requiring extraction of two ipsilateral impacted third molars including bony resection, men and women 18–45 years of age inclusive, were randomized to receive a single preemptive intravenous dose of 20 mg, 40 mg or 80 mg parecoxib, or placebo, in 4 ml volume of 0.9% sodium chloride.

Beginning at 30 minutes after closure of surgery, level of pain was assessed every two hours up to 24 hours, except that patients were not awakened for pain assessments. Pain was assessed by the patient on a 0-3 scale and on a chart representing a continuum from "no pain" to "worst pain". Rescue medication was administered on demand by the patient. At the last scheduled assessment, or immediately prior to administration of rescue medication, the patient was asked to evaluate the effectiveness of the study medication to delay pain.

Time to rescue medication (TRM) was analyzed using survival analysis techniques. The median time to event for each treatment group was calculated using the Kaplan-Meier product limit estimator, including the adjustment described by Miller (1981) in Survival Analysis, pp. 74-75. New York: John Wiley & Sons. Ninety five percent (95%) confidence intervals for the median time to event were calculated using the method of Simon & Lee (1982), Cancer Treat. Rep. 66, 37-42. For TRM, patients who did not require rescue medication up to the 24 hour assessment were considered censored at 24 hours. Patients who dropped out for reasons other than administration of rescue medication were censored at the time they dropped out of the study.

On the basis of median TRM (Table 7), single doses of parecoxib 20 mg, 40 mg and 80 mg resulted in significantly longer TRM than placebo. Median TRM values for parecoxib 40 mg and 80 mg were not significantly different from one another, but both were significantly longer than TRM for parecoxib 20 mg.

The proportion of patients taking rescue medication (also shown in Table 7) was significantly lower for the parecoxib treatment groups than in the placebo treatment group; there was no significant difference between the parecoxib 40 mg and 80 mg treatment groups with respect to this parameter.

Table 7. Time to rescue medication (TRM)

Treatment group	Median TRM	95% confidence interval	Patients taking rescue medication
Placebo	2h51m	2h16m to 3h16m	93%
Parecoxib 20 mg	6h17m	4h04m to 11h17m	78%
Parecoxib 40 mg	>24h	11h04m to >24h	48%
Parecoxib 80 mg	12h00m	6h24m to 16h37m	59%

With respect to the patient's evaluation of effectiveness of the study

medication, scores for patients in each of the parecoxib treatment groups were significantly higher than those in the placebo treatment group; there were no significant differences between the parecoxib 40 mg and 80 mg treatment groups. Of the patients in the parecoxib 40 mg treatment group, 92% rated the study medication
5 as "good" or "excellent".

10

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A pharmaceutical composition comprising, in powder form:
 - (a) at least one water-soluble therapeutic agent selected from selective COX-2 inhibitory drugs and prodrugs and salts thereof, in a therapeutically effective total amount constituting about 30% to about 90% by weight,
 - (b) a parenterally acceptable buffering agent in an amount of about 5% to about 60% by weight, and
 - (c) other parenterally acceptable excipient ingredients in a total amount of zero to about 10% by weight,
 of the composition; said composition being reconstitutable in a parenterally acceptable solvent liquid to form an injectable solution.
2. The composition of Claim 1 wherein the therapeutic agent comprises a water-soluble salt, prodrug, or salt of a prodrug, of a selective COX-2 inhibitory drug selected from celecoxib, deracoxib, valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib, 2-(3,5-difluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-cyclopenten-one and 2-(3,4-(difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(2H)-pyridazinone.
3. The composition of Claim 1 wherein the therapeutic agent comprises a water-soluble salt, prodrug, or salt of a prodrug, of valdecoxib.
4. The composition of Claim 1 wherein the therapeutic agent comprises parecoxib or a salt thereof.
5. The composition of Claim 1 wherein the therapeutic agent comprises parecoxib sodium.
6. The composition of Claim 1 wherein the therapeutic agent comprises (S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid or a water-soluble salt thereof.
7. The composition of any of Claims 1 to 6 wherein the therapeutic agent is present in an amount of about 40% to about 85%, preferably about 50% to about 80%, by weight of the composition.

4

8. The composition of any of Claims 1 to 6 wherein the buffering agent is present in an amount of about 10% to about 60%, preferably about 20% to about 50%, by weight of the composition.
- 5 9. The composition of any of Claims 1 to 6 that consists essentially of the therapeutic agent and the buffering agent.
- 10 10. The composition of any of Claims 1 to 6 wherein the buffering agent is selected from sodium and potassium phosphates, sodium and potassium citrates, mono-, di- and triethanolamines, tromethamine and mixtures thereof.
11. The composition of any of Claims 1 to 6 wherein the buffering agent is selected from dibasic sodium and potassium phosphates and tromethamine.
12. The composition of any of Claims 1 to 6 wherein the buffering agent is dibasic sodium phosphate.
13. The composition of any of Claims 1 to 6 that, upon reconstitution, has a pH of about 7 to about 9.
- 15 14. The composition of any of Claims 1 to 6 having sufficient porosity to permit rapid dissolution of the therapeutic agent upon reconstitution.
15. An injectable solution prepared by reconstituting a composition of any of Claims 1 to 6 in a parenterally acceptable solvent.
16. The solution of Claim 15 wherein the solvent is an aqueous solvent.
- 20 17. The solution of Claim 16 having pH of about 7.5 to about 8.5.
18. The solution of Claim 16 wherein the aqueous solvent contains dextrose and/or sodium chloride.
19. An article of manufacture comprising a sealed vial having contained therewithin a unit dosage amount of a composition of any of Claims 1 to 6 in a sterile condition.
- 25 20. The article of manufacture of Claim 19 wherein the composition comprises as the therapeutic agent parecoxib sodium in a dosage amount of about 1 mg to about 200 mg, preferably about 5 mg to about 120 mg, more preferably about 10

mg to about 100 mg, parecoxib.

21. The article of manufacture of Claim 19 wherein the vial is a multicompartment vial.
22. A process for preparing a reconstitutable selective COX-2 inhibitory composition, the process comprising a step of lyophilizing an aqueous solution that comprises:
- 5 (a) at least one therapeutic agent selected from selective COX-2 inhibitory drugs and prodrugs and salts thereof, in a therapeutically effective total amount constituting about 30% to about 90% by weight,
- 10 (b) a parenterally acceptable buffering agent in an amount of about 5% to about 60% by weight, and
- (c) other parenterally acceptable excipient ingredients in a total amount of zero to about 10% by weight,
- 15 of the composition, excluding water; said lyophilizing step resulting in formation of a readily reconstitutable powder.
23. The process of Claim 22 wherein the therapeutic agent is parecoxib sodium.
24. The process of Claim 23 wherein the buffering agent is dibasic sodium phosphate.
25. The process of Claim 24 wherein, prior to the lyophilizing step, the solution is prepared by dissolving the parecoxib sodium and the dibasic sodium phosphate in water for injection, sterilized and then metered into vials, each containing a volume of solution having a unit dosage amount of parecoxib sodium, and the vials are placed in a lyophilization chamber.
- 20 26. The process of Claim 25 wherein, in the step of preparing the solution, the parecoxib sodium is added last.
- 25 27. The process of any of Claims 24 to 26 wherein the lyophilizing step comprises a freezing phase, a primary drying phase and a secondary drying phase.
28. The process of Claim 27 wherein:
- (a) in the freezing phase, temperature is lowered to a freezing temperature of

- about -30°C to about -60°C over a period of about 1 to about 5 hours and is held at the freezing temperature for about 0.5 to about 24 hours;
- (b) in the primary drying phase, a vacuum of about 25 to about 500 μ m Hg is drawn, and temperature is raised from the freezing temperature to about 0°C over a period of about 1 to about 5 hours; and
- (c) in the secondary drying phase, under vacuum of about 25 to about 500 μ m Hg, temperature is raised from about 0°C to a level above room temperature over a period of about 1 to about 4 hours and is held at the raised level for about 3 to about 12 hours;
- to result in a powder having a moisture content of less than about 2% by weight.
29. The process of Claim 27 wherein overall lyophilization cycle time is about 18 to about 24 hours.
30. A method of treating or preventing a COX-2 mediated disorder in a subject, the method comprising reconstituting a unit dosage amount of a composition of any of Claims 1 to 6 in a physiologically acceptable amount of a parenterally acceptable solvent liquid to form an injectable solution, and administering the solution parenterally to the subject.
31. The method of Claim 30 wherein the parenteral administration is by intradermal, subcutaneous, intramuscular, intravenous, intramedullary, intra-articular, intrasynovial, intraspinal, intrathecal or intracardiac injection or infusion.
32. The method of Claim 30 wherein the parenteral administration is by intravenous injection or infusion.
33. The method of Claim 32 wherein the composition is injected intravenously as a bolus.
34. A method of treating or preventing a COX-2 mediated disorder in a human subject, the method comprising parenterally administering parecoxib or a salt thereof to the subject at a parecoxib dosage equal to a therapeutically effective dosage of valdecoxib.
35. The method of Claim 34 wherein the parecoxib or salt thereof is administered in a daily dosage amount of about 1 mg to about 200 mg, preferably about 5 mg to

24

about 120 mg, more preferably about 10 mg to about 100 mg, parecoxib.

36. The method of Claim 34 or Claim 35 wherein the parecoxib or salt thereof is injected intravenously as a bolus.
- 5 37. An article of manufacture comprising a sealed vial having contained therewithin a sterile parenterally deliverable composition that comprises parecoxib or a salt thereof in a parecoxib dosage amount equal to a therapeutically effective dosage of valdecoxib.
- 10 38. The article of manufacture of Claim 37 wherein the parecoxib dosage amount is about 1 mg to about 200 mg, preferably about 5 mg to about 120 mg, more preferably about 10 mg to about 100 mg.
39. The article of manufacture of Claim 37 or Claim 38 wherein the parecoxib is present as parecoxib sodium.
40. The article of manufacture of Claim 37 or Claim 38 wherein the vial is a multicompartiment vial.

PATENT COOPERATION TREATY

WO 02/080912
PCT/US02/10252

OCT 29 2002

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

FORBES, James, C.
Pharmacia Corporation
Corporate Patent Department
800 North Lindbergh Blvd.
Mail Zone 04C
St. Louis, MO 63167
United States of America

RECEIVED

NOV 14 2002

PATENT DEPT
PHARMACIA CORP
SKOKIE, ILDate of mailing (day/month/year)
17 October 2002 (17.10.02)NOV 14 2002
J. ZahraApplicant's or agent's file reference
3317/1/PCT

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/US02/10252International filing date (day/month/year)
02 April 2002 (02.04.02)Priority date (day/month/year)
03 April 2001 (03.04.01)

Applicant

PHARMACIA CORPORATION et al

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:
KP, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 48.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 17 October 2002 (17.10.02) under No. WO 02/080912

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 18 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of the designated Office. For further details, see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19928, 19932 and 19934, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the PCT Gazette, the PCT Newsletter and the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the PCT Applicant's Guide, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II.)

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

J. Zahra

Facsimile No. (41-22) 740.1436

Telephone No. (41-22) 338.91.11

Form PCT/IB/308 (April 2002)

5177859

46

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
P... JS 02/10252

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/42 A61K9/19 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, PASCAL, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 10993 A (HA JUN YONG ; JOO YUNG HYUP (KR); KANG SEON HWA (KR); LIM KYUNG MIN) 2 March 2000 (2000-03-02) page 52, line 25 - page 53, line 2	1-18
A	US 5 756 546 A (GECZY JOSZEF ET AL) 26 May 1998 (1998-05-26) column 1, line 37 - line 42 example 16	1-18
A	JAIN K.K.: "Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post-surgical pain" EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, vol. 9, no. 11, pages 2717-2723, XP001084308 paragraph '05.1! paragraph '06.4!	1-40
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (see specification) 'O' document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. 'a' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 July 2002		Date of mailing of the international search report 29/07/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6518 Patandum 2 NL - 2200 HV The Hague Tel. (+31-70) 340-3340, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-8018		Authorized officer Sindel, U

27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/US 02/10252

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0010993	A	02-03-2000	CN	1323301 T	21-11-2001
			EP	1105384 A1	13-06-2001
			WO	0010993 A1	02-03-2000
			US	6340694 B1	22-01-2002
US 5756546	A	26-05-1998	BE	1008307 A3	02-04-1996
			AT	177421 T	15-03-1999
			AU	693901 B2	09-07-1998
			AU	2708595 A	05-01-1996
			WO	9534533 A1	21-12-1995
			CA	2169747 A1	21-12-1995
			CZ	9600792 A3	16-10-1996
			DE	69508192 D1	15-04-1999
			DE	69508192 T2	14-10-1999
			DK	714386 T3	27-09-1999
			EP	0714386 A1	05-06-1996
			ES	2132678 T3	16-08-1999
			GR	3030437 T3	30-09-1999
			HU	76475 A2	29-09-1997
			JP	9503002 T	25-03-1997
			NZ	288150 A	24-09-1998
			PL	313031 A1	27-05-1996
			RU	2151764 C1	27-06-2000
			SK	35696 A3	04-12-1996

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

FORBES, James, C.
Pharmacia Corporation
Corporate Patent Department
800 North Lindbergh Blvd.
Mail Zone 04C
St. Louis, MO 63167
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 01 July 2002 (01.07.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 3317/1/PCT	
International application No. PCT/US02/10252	International filing date (day/month/year) 02 April 2002 (02.04.02)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 03 April 2001 (03.04.01)
Applicant PHARMACIA CORPORATION et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
03 April 2001 (03.04.01)	60/281,058	US	17 May 2002 (17.05.02)

RECEIVED

JUL 19 2002

PATENT DEPT
PHARMACIA CORP
SKOKIE, IL

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Khemais BRAHMI Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

COMPOSICION PARENTERAL RECONSTITUIBLE QUE CONTIENE UN
INHIBIDOR COX-2

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con drogas inhibidoras de ciclooxigenasa-2 (COX-2) selectivas solubles en agua y sales y prodrogas de estas y en particular con parecoxib, por ejemplo en la forma de su sal de sodio (parecoxib de sodio). El parecoxib es una prodroga soluble en agua de la droga inhibitoria COX-2 selectiva valdecoxib. más particularmente, la invención se relaciona con formulaciones parenteralmente suministrables, por ejemplo inyectables, de drogas inhibitorias de COX-2 selectivas solubles en agua y sales y prodrogas de estas. Aún más particularmente la invención se relaciona con tales formulaciones que son preparadas como polvos para reconstitución en un portador acuoso antes de la administración parenteral. La invención también se relaciona con procesos para preparar tales formulaciones reconstituibles, con métodos

terapéuticos de uso de tales formulaciones y el uso de tales formulaciones en la elaboración de medicamentos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La inhibición de las enzimas ciclooxigenasa (COX) se cree que es al menos el mecanismo primario por medio del cual las drogas anti-inflamatorias no esteroides (NSAID) ejercen sus características anti-inflamatorias, antipiréticas y efectos analgésicos, a través de la inhibición de síntesis de prostaglandina. Las NSAID convencionales tales como ketorolac, diclofenac, naproxen y sales de estas inhiben tanto el COX-1 constitutivamente expresado como las isoformas de ciclooxigenasa COX-2 asociadas con inflamación o inducibles en dosis terapéuticas. La inhibición de COX-1, que produce prostaglandinas que son necesarias para la función normal de la célula, parecen contar para ciertos efectos colaterales adversos que se han asociado con el uso de NSAID convencional. En contraste, la inhibición selectiva de COX-2 sin inhibición sustancial de COX-1 conduce a efectos anti-inflamatorios, antipiréticos, analgésicos y otros efectos terapéuticos útiles aunque minimizando o

eliminando tales efectos colaterales adversos. Las drogas inhibitorias COX-2 selectivas tales como celecoxib y rofecoxib, comercialmente disponibles primero en 1999, han representado por lo tanto un gran avance en la técnica. Estas drogas son formuladas en una variedad de formas de dosis oralmente suministrables.

Las rutas parenterales de administración incluyendo inyección subcutánea, intramuscular intravenosa, ofrece numerosos beneficios sobre el suministro oral en particular situaciones, para una amplia variedad de drogas. Por ejemplo, la administración parenteral de una droga típicamente resulta un logro de una concentración de suero sanguíneo terapéuticamente efectiva de la droga en un tiempo más corto del que se logra mediante administración oral. Esto es especialmente cierto para inyección intravenosa, por medio de la cual la droga se ubica se ubica directamente en el torrente sanguíneo. La administración parenteral también da como resultado más concentraciones de suero sanguíneo predecibles de la droga, por que las perdidas en el tracto gastrointestinal debido al metabolismo, unión a la comida y otras causas se eliminan. Por razones similares, la administración

parenteral a menudo permite la reducción de la dosis. La administración parenteral es generalmente el método preferido de suministro de droga en situaciones de emergencia, y también es útil para tratar sujetos que son poco cooperativos, inconscientes o de otra forma incapaces o que no desean aceptar la mediación oral.

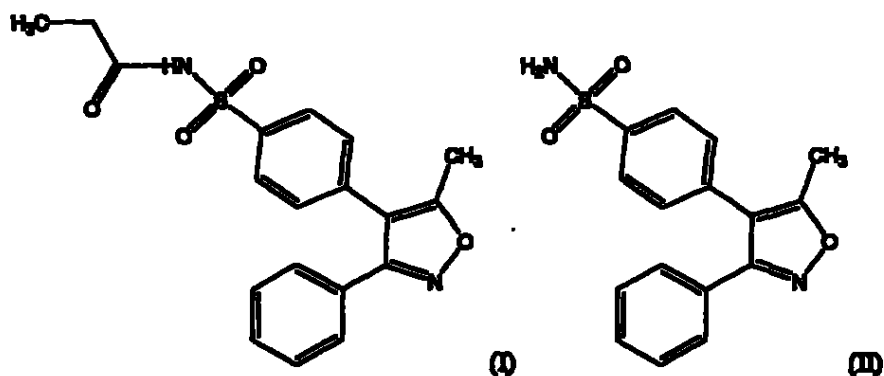
Relativamente pocos NSAID son comercialmente disponibles en forma inyectables. Los NSAID no selectivos tales como la sal de ketorolac trometamina que están disponible para uso parenteral son analgésicos efectivos pero sean asociados con efectos colaterales típicos de tales NSAID no selectivos. Estos efectos colaterales han incluido ulceración del tracto gastrointestinal superior y sangrado, particularmente en sujetos de edad; función renal reducida, conduciendo potencialmente a retención de fluidos y exacerbación de la hipertensión; e inhibición de la función de plaqueta, que dispone potencialmente al sujeto a un sangrado creciente, por ejemplo durante cirugía. Tales efectos colaterales han limitado seriamente el uso de formulaciones parenterales de NSAID no selectivos.

Representaría por lo tanto un avance adicional significativo en la técnica si una formulación parenteralmente suministrable de una droga inhibitoria de COX-2 selectiva se pudiera suministrar.

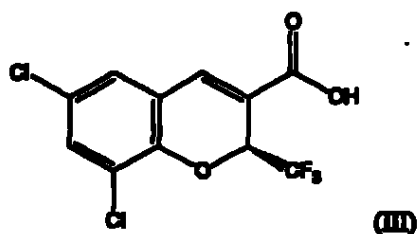
Es conocido preparar formulaciones parenterales mediante un proceso de liofilización (secado por congelado) de una solución acuosa de un agente terapéutico. Ver por ejemplo Remington: The Science and Practice of Pharmacy, edición 19 (1995), Mack Publishing, pp.1544-1546. De acuerdo a Remington, los excipientes a menudo se agregan al agente terapéutico para incrementar la cantidad de sólidos, de tal forma que el polvo resultante es más fácilmente visible cuando la cantidad del agente terapéutico es muy pequeña. "Algunos consideran ideal para el tarugo de producto seco ocupar esencialmente el mismo volumen que solución original. Para lograr esto, el contenido de sólidos del producto original debe ser aproximadamente 5 y 25%. Entre las sustancias encontradas más útiles para este propósito, usualmente como una combinación, son fosfatos de sodio o potasio ácido cítrico, ácido tartárico, gelatina y

carbohidratos tales como dextrosa, manitol y dextrano." Remington, loc.cit.

El parecoxib, descrito en la patente estadounidense No. 5,932,598 de Talley et al., es una de las clases de prodrogas solubles en agua de drogas inhibitorias de COX-2 selectivas. El parecoxib rápidamente se convierte a la droga inhibitoria de COX-2 selectiva sustancialmente insoluble en agua valdecoxib luego de la administración a un sujeto. El parecoxib también se convierte al valdecoxib luego a de la exposición al agua, por ejemplo luego de disolución en agua. La alta solubilidad en agua el parecoxib, particularmente de las sales de parecoxib tales como sal de sodio, por comparación con las drogas inhibitorias de COX-2 más selectivas tales como celecoxib y valdecoxib, han conducido al interés en desarrollar parecoxib para el uso parenteral. El parecoxib que tiene la fórmula estructural (1) adelante, en si mismo muestra una debilidad en la actividad inhibitoria in vitro contra tanto COX-1 y COX-2, aunque el valdecoxib (2) tiene una fuerte actividad inhibitoria contra COX-2, pero es un inhibidor débil de COX-1.



Otras drogas inhibitorias de COX-2 selectivas solubles en agua y prodrogas son conocidas. Por ejemplo, la patente estadounidense No. 6,034,256 de Carter et al. Describe una serie de benzopirano solubles en agua que dicen ser útiles, como drogas inhibitorias de COX-2 selectivas, incluyendo el compuesto ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)2H-1-benzopíran-3-carboxílico(III) y sales de esta.



Aunque estas y otras drogas inhibitorias de COX-2 selectivas y prodrogas se han propuesto en términos

generales para la administración parenteral, ninguna formulación inyectable farmacéuticamente aceptable de tales drogas o prodrogas se han descrito hasta ahora. Como será claro de la descripción que sigue, numerosos problemas han asaltado al formulador que intenta preparar tal formulación, ilustrativamente de parecoxib. La presente invención suministra una solución a estos problemas.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se suministra ahora, en una modalidad, una composición farmacéutica que comprende, en forma de polvo, (a) al menos un agente terapéutico soluble en agua seleccionado de drogas inhibitorias COX-2 selectivas y prodrogas y sales de esta, en una cantidad total terapéuticamente efectiva que constituya aproximadamente el 30% aproximadamente 90% en peso, (b) un agente amortiguador parenteralmente aceptable en una cantidad de aproximadamente 5% aproximadamente 60% en peso, y opcionalmente (c) otros ingredientes excipientes parenteralmente aceptables en una cantidad total no mayor de aproximadamente 10% en peso, de la composición. La

composición es reconstituible en un solvente líquido parenteralmente aceptable, preferiblemente un líquido acuoso, para formar una solución inyectable.

La composición descrita anteriormente se puede preparar mediante un proceso que comprende una etapa de liofilización de una solución acuosa que comprende el agente terapéutico, el agente amortiguante y opcionalmente otros ingredientes excipientes para formar un polvo fácilmente reconstituible; tal proceso representa una modalidad adicional de la presente invención.

Una modalidad aún adicional de la invención es una solución inyectable preparada mediante reconstitución de la composición.

Una modalidad aún adicional de la invención es un artículo de manufactura que comprende un frasco sellado que tiene contenido con esta una cantidad de dosis unitaria de la composición en una condición estéril.

Una modalidad aún adicional de la invención es un método de tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por COX-2 o un desorden en un sujeto, el método comprende (a) reconstituir una cantidad de dosis unitaria de la composición en un volumen fisiológicamente aceptable de un líquido solvente parenteralmente aceptable para formar una solución inyectable, y (b) inyectar la solución parenteralmente en el sujeto.

En todas las modalidades anteriores, un agente terapéutico especialmente preferido es una sal soluble en agua de parecoxib. Se ha encontrado sorprendentemente que el parecoxib, luego de la administración parenteral, exhibe a través de la conversión a valdecoxib un efecto anti-inflamatorio y analgésico sustancialmente igual a dosis iguales de valdecoxib mismo. Así, de acuerdo a una modalidad adicional de la invención se suministra un método de tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por COX-2 o desorden en un sujeto, el método comprende administrar parenteralmente parecoxib o una sal de este a un sujeto a una dosis de parecoxib igual en cantidad molar a una dosis terapéuticamente efectiva de valdecoxib.

Una modalidad aún adicional de la invención es un artículo de manufactura que comprende un frasco sellado que tiene contenido con este una composición parenteralmente suministrable estéril que comprende parecoxib o una sal de este en una cantidad de dosis de parecoxib igual a una dosis terapéuticamente efectiva de valdecoxib.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 presenta datos del estudio farmacocinético en humanos del ejemplo 3, mostrando concentraciones medias en el plasma sanguíneo de valdecoxib de 0 a 72 horas luego de (a) inyección intravenosa (IV) de 20 mg parecoxib en 1 ml de bolo; y (b) administración oral de 20 mg de valdecoxib formuladas como una tableta de liberación intermedia.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Una composición farmacéuticamente de la presente invención comprende como agente terapéutico:

- (a) una droga inhibitoria de COX-2 selectiva soluble en agua.
- (b) una sal soluble en agua de una droga inhibitoria de COX-2 selectiva, sea o no tal droga en si misma soluble en agua;
- (c) una prodroga en soluble en agua de una droga inhibitoria de COX-2 selectiva sea o no tal droga en si misma soluble en agua; o
- (d) una sal soluble en agua de una prodroga de una droga inhibitoria COX-2 selectiva sea o no prodroga en si misma soluble en agua.

Más de uno de tales agentes terapéuticos puede estar presente, pero en general se prefiere incluir solo una de tales drogas inhibitorias COX-2 selectiva o prodroga o sal de esta en la composición. Una composición que comprende una prodroga de una droga o sal inhibitoria de COX-2 selectiva de tal droga o prodroga puede contener una pequeña cantidad de la droga en si misma, por ejemplo si la prodroga o la sal se convierte fácilmente a la droga durante la manufactura, almacenamiento, manejo o uso. El termino "soluble en agua" como se aplica en el

agente terapéutico aquí significa que el agente en una cantidad que es terapéuticamente efectiva en un sujeto, es soluble en agua a 20-25° C y un pH parenteralmente aceptable, estando el agua en un volumen de menos de un volumen máximo aceptable para la administración parenteral de una dosis simple al sujeto. Los agentes terapéuticos preferidos tienen una solubilidad en el agua a 20° C y un pH de 7,4 mayor de aproximadamente 0,1 mg/ml. Los agentes terapéuticos más preferidos tienen una solubilidad en el agua 20° C y pH de 7,4 mayor de aproximadamente 0,5 mg/ml.

Una droga inhibitoria de COX-2 selectiva útil aquí o la cual una prodroga o sal útil aquí se convierte in vivo, exhibe inhibición selectiva COX-2 con relación al COX-1 por un factor de selectividad de al menos 50, preferiblemente al menos 100. tales drogas incluyen sin limitación los compuestos descrito en las patentes y publicaciones en listados adelante, cada una de los cuales se incorporan individualmente aquí como referencia.

Patente estadounidense No. 5,344,991 de Reitz & Li.

Patente estadounidense No. 5,380,738 de Norman et al.

Patente estadounidense No. 5,393,790 de Reitz et al.

Patente estadounidense No. 5,401,765 de Lee.

Patente estadounidense No. 5,418,254 de Huang & Reitz.

Patente estadounidense No. 5,420,343 de Koszyk & Weier.

Patente estadounidense No. 5,434,178 de Talley & Rogier.

Patente estadounidense No. 5,436,265 de Black et al.

Patente estadounidense No. 5,466,823 de Talley et al.

Patente estadounidense No. 5,474,995 de Ducharme et al.

Patente estadounidense No. 5,475,018 de Lee & Bertenshaw.

Patente estadounidense No. 5,486,534 de Lee et al.

Patente estadounidense No. 5,510,368 de Lau et al.

Patente estadounidense No. 5,521,213 de Prasit et al.

Patente estadounidense No. 5,536,752 de Ducharme et al.

Patente estadounidense No. 5,543,297 de Cromlish et al.

Patente estadounidense No. 5,547,975 de Talley et al.

Patente estadounidense No. 5,550,142 de Ducharme et al.

Patente estadounidense No. 5,552,422 de Gauthier et al.

Patente estadounidense No. 5,5085,504 de Desmond et al.

Patente estadounidense No. 5,593,992 de Adams et al.

Patente estadounidense No. 5,596,008 de Lee.

Patente estadounidense No. 5,604,253 de Lau et al.

Patente estadounidense No. 5,604,260 de Guay & Li

Patente estadounidense No. 5,616,458 de Lipsky et al.

Patente estadounidense No. 5,616,601 de Khanna et al.

Patente estadounidense No. 5,620,999 de Weier et al.

Patente estadounidense No. 5,633,272 de Talley et al.

Patente estadounidense No. 5,639,780 de Lau et al.

Patente estadounidense No. 5,643,933 de Talley et al.

Patente estadounidense No. 5,658,903 de Adams et al.

Patente estadounidense No. 5,668,161 de Talley et al.

Patente estadounidense No. 5,670,510 de Huang & Reitz.

Patente estadounidense No. 5,677,318 de Lau.

Patente estadounidense No. 5,681,842 de Dellaria & Gane.

Patente estadounidense No. 5,686,460 de Nicolaï et al.

Patente estadounidense No. 5,686,470 de Weier et al.

Patente estadounidense No. 5,696,143 de Talley et al.

Patente estadounidense No. 5,710,140 de Ducharme et al.

Patente estadounidense No. 5,716,955 de Adams et al.

Patente estadounidense No. 5,723,485 de Güngör & Teulon.

Patente estadounidense No. 5,739,166 de Reitz et al.

Patente estadounidense No. 5,741,798 de Lazer et al.

Patente estadounidense No. 5,756,499 de Adams et al.

Patente estadounidense No. 5,756,529 de Isakson & Talley.

Patente estadounidense No. 5,776,967 de Kreft et al.

Patente estadounidense No. 5,783,597 de Beers & Wachter

Patente estadounidense No. 5,789,413 de Black et al.

Patente estadounidense No. 5,807,873 de Nicolai & Teulon

Patente estadounidense No. 5,817,700 de Dube et al.

Patente estadounidense No. 5,830,911 de Failli et al.

Patente estadounidense No. 5,849,943 de Atkinson & Wang.

Patente estadounidense No. 5,859,036 de Sartori et al.

Patente estadounidense No. 5,861,419 de Dube et al.

Patente estadounidense No. 5,866,596 de Sartori & Teulon.

Patente estadounidense No. 5,869,524 de Failli.

Patente estadounidense No. 5,869,660 de Adams et al.

Patente estadounidense No. 5,883,267 de Rossen et al.

Patente estadounidense No. 5,892,053 de Zhi et al.

Patente estadounidense No. 5,922,742 de Black et al.

Patente estadounidense No. 5,929,076 de Adams &
Garigipati.

Citado anteriormente Patente estadounidense No.
5,932,598.

Patente estadounidense No. 5,935,990 de Khanna et al.

Patente estadounidense No. 5,945,539 de Haruta et al.

Patente estadounidense No. 5,756,529 de Reitz & Li

Patente estadounidense No. 5,958,978 de Yamazaki et al.

Patente estadounidense No. 5,968,958 de Guay et al.

Patente estadounidense No. 5,972,950 de Nicolai & Teulon.

Patente estadounidense No. 5,973,191 de Marnett &
Kalgutkar.

Patente estadounidense No. 5,981,576 de Belley et al.

Patente estadounidense No. 5,994,381 de Haruta et al.

Patente estadounidense No. 5,002,014 de Haruta et al.

Patente estadounidense No. 5,004,960 de Li et al.

Patente estadounidense No. 5,005,000 de Hopper et al.

Patente estadounidense No. 5,020,347 de Delaszlo & Hagmann

Citado anteriormente Patente estadounidense No. 5,034,256.

Patente estadounidense No. 5,040,319 de Corley et al.

Patente estadounidense No. 5,040,450 de Davies et al.

Patente estadounidense No. 5,046,208, de Adams et al.

Patente estadounidense No. 5,046,217 de Friesen et al.

Patente estadounidense No. 5,057,319 de Black et al.

Patente estadounidense No. 5,063,804 de De Nanteuil et al.

Patente estadounidense No. 5,063,807 de Chabrier de Lassauniere & Broquet

Patente estadounidense No. 5,071,954 de LeBlanc et al.

Patente estadounidense No. 5,077,868 de Cook et al.

Patente estadounidense No. 5,077,869 de Sui & Wachter.

Patente estadounidense No. 5,083,969 de Ferro et al.

Patente estadounidense No. 5,096,753 de Spohr et al.

Patente estadounidense No. 5,133,292 de Wang et al.

Publicación de Patente Internacional WO 94/15932

Publicación de Patente Internacional WO 96/19469
Publicación de Patente Internacional WO 96/26921
Publicación de Patente Internacional WO 96/31509
Publicación de Patente Internacional WO 96/36623
Publicación de Patente Internacional WO 96/38418
Publicación de Patente Internacional WO 97/03953
Publicación de Patente Internacional WO 97/15932
Publicación de Patente Internacional WO 97/10840
Publicación de Patente Internacional WO 97/13755
Publicación de Patente Internacional WO 97/13767
Publicación de Patente Internacional WO 97/25048
Publicación de Patente Internacional WO 97/30030
Publicación de Patente Internacional WO 97/34882
Publicación de Patente Internacional WO 97/46524
Publicación de Patente Internacional WO 98/04527
Publicación de Patente Internacional WO 98/06708
Publicación de Patente Internacional WO 98/07425
Publicación de Patente Internacional WO 98/17292
Publicación de Patente Internacional WO 98/21195

Publicación de Patente Internacional WO 98/22457

Publicación de Patente Internacional WO 98/32732

Publicación de Patente Internacional WO 98/41516

Publicación de Patente Internacional WO 98/43966

Publicación de Patente Internacional WO 98/45294

Publicación de Patente Internacional WO 98/47871

Publicación de Patente Internacional WO 99/01130

Publicación de Patente Internacional WO 99/01131

Publicación de Patente Internacional WO 99/01452

Publicación de Patente Internacional WO 99/01455

Publicación de Patente Internacional WO 99/10331

Publicación de Patente Internacional WO 99/10332

Publicación de Patente Internacional WO 99/11605

Publicación de Patente Internacional WO 99/12930

Publicación de Patente Internacional WO 99/14195

Publicación de Patente Internacional WO 99/14205

Publicación de Patente Internacional WO 99/15505

Publicación de Patente Internacional WO 99/23087

Publicación de Patente Internacional WO 99/24404

Publicación de Patente Internacional WO 99/25695

Publicación de Patente Internacional WO 99/35130

Publicación de Patente Internacional WO 99/61016

Publicación de Patente Internacional WO 99/61436

Publicación de Patente Internacional WO 99/62884

Publicación de Patente Internacional WO 99/64415

Publicación de Patente Internacional WO 00/01380

Publicación de Patente Internacional WO 00/08024

Publicación de Patente Internacional WO 00/10993

Publicación de Patente Internacional WO 00/13684

Publicación de Patente Internacional WO 00/18741

Publicación de Patente Internacional WO 00/18753

Publicación de Patente Internacional WO 00/23426

Publicación de Patente Internacional WO 00/24719

Publicación de Patente Internacional WO 00/26216

Publicación de Patente Internacional WO 00/31072

Publicación de Patente Internacional WO 00/56348

Publicación de Patente Internacional WO 00/56348

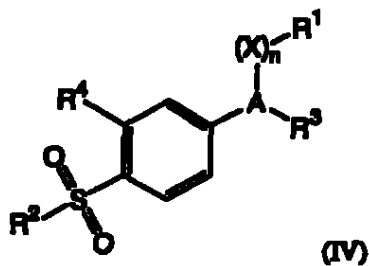
Solicitud de Patente Europea No. 0 799 823.

Solicitud de Patente Europea No. 0 846 689.

Solicitud de Patente Europea No. 0 863 134.

Solicitud de Patente Europea No. 0 985 666.

Una droga inhibitoria de COX-2 selectiva preferida útil aquí, o a la cual una prodroga o sal útil aquí se convierte in vivo, es un compuesto de fórmula(IV):



En donde:

A es un sustituyente seleccionado de heterociclilo y parcialmente insaturado o insaturado y anillos carbocíclicos parcialmente insaturados o insaturados, preferiblemente un grupo de heterociclilo seleccionado de pirazolilo, furanonilo, y isaxolilo, piridinilo, ciclopentenonilo y grupo piridazonilo.

X es O, S o CH₂;

n es 0 o 1;

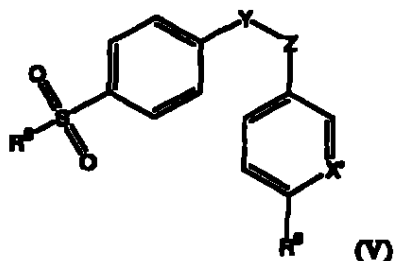
R^1 es al menos un sustituyente seleccionado de heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquelino y arilo, y es opcionalmente sustituido en una posición sustituible con 1 o más radicales seleccionados de alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcóxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, nitro, alcóxialquilo, alquisulfinilo, halo, alcoxi y alquiltio;

R^2 es metilo, amino o aminocarbonialquilo;

R^3 es una o más radicales seleccionados de hidro, halo, alquilo, alqueno, alquino, oxo, ciano, carboxilo, cicloalquilo, heterocicliloxi, alquilo, alquiltio, alquicarbonilo,, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalqueno, aralquilo, heterocicliacionalquilo, acilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcóxicarbonilo, arilcarbonilo, aralquicarbonilo, aralqueno, alcóxialquilo, ariltioalquilo, ariloxialquilo, aralquiltioalquilo, aralcoxialquilo, alcóxiaralcoxialquilo,

alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilo,
 aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilo, N-
 arilaminocarbonilo, N-aquilo-N-arilaminocarbonilo,
 alquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilo, aquilamino,
 N-arilamino, N-aralquilamino, N-alquilo-N-aralquilamino,
 N-alquilo, N-arilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo,
 N-arilaminoalquilo, N-aralquilaminoalquilo, N-alquilo-N-
 aralquilaminoalquilo, N-alquilo-N-arilaminoalquilo,
 ariloxi, aralcoxi, aritio, aralquitio, alquilsulfinilo,
 alquisulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, N-
 arilaminosulfonilo, arilsulfonilo y N-alquilo-N-
 arilaminosulfonilo, R³ es opcionalmente sustituido en una
 posición sustituible con uno o más radicales
 seleccionados de alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo,
 alcoxycarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi,
 amino, alquilamino, arilamino, nitro, alcoxialquilo,
 alquilsulfinilo, halo, alcoxi y alquitio; y
 alcoxialquilo, alquilsufinil, halo, alcoxi y alquitio; y
 R⁴ se selecciona de hidrido y halo.

Las composiciones de la invención son especialmente
 útiles para sales solubles en agua, prodrogas y sales de
 prodrogas de drogas inhibitorias COX-2 selectivas que
 tiene la fórmula (V):

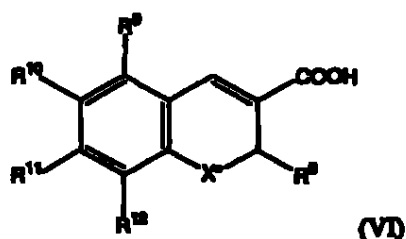


Donde R^5 es un grupo metilo o amino, R^6 es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} o grupo alcoxi, X' es N o CR^7 donde R^7 es hidrógeno o halógeno, y Y y Z son independientemente átomos de carbono o nitrógeno que define átomos adyacentes de un anillo de 5 a 6 miembros que es opcionalmente sustituido en una o más posiciones con grupos oxo, halo, metilo o halometilo, o un isómero o tautómero de este. Tales anillos de 5 o 6 miembros preferidos son anillos de ciclopentenona, furanona, metilpirazol, isaxazol y piridina sustituidos en no más de una posición.

Ilustrativamente, las composiciones de invención son adecuadas para sales solubles en agua, prodrogas y sales de prodrogas de celecoxib, deracoxib, valdecoxib, rofecoxib, hetoricoxib, 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(mentilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona y 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi -3-metil-1-butoxi)-5-[4-

(metilsulfonil) fenil]-3-(2H)-piridazinona, más particularmente valdecoxib. Una prodroga particularmente útil de valdecoxib para uso en composiciones de la invención es parecoxib, más particularmente una sal soluble en agua de este, por ejemplo parecoxib sodio.

El parecoxib utilizado en la composición y los métodos de la invención pueden ser preparados ilustrativamente de la manera establecida en la patente estadounidense No. 5,932,598 anteriormente citada las composiciones de la invención también son útiles para compuesto que tiene la fórmula(VI):



En donde X'' es O, S o N-alquilo inferior; R⁸ es haloalquilo; R⁹ es hidrógeno o halógeno; R¹⁰ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o haloalcoxi, aralquilcarbonilo inferior, dialquilaminosulfonilo inferior, alquilamnosulfonilo inferior, aralquilaminosulfonilo inferior, heteroaralquilaminosulfonilo inferior, o un

heterociclosulfonilo de 5- o 6- miembros que contienen nitrógeno; y R^{11} y R^{12} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, o arilo; y para las sales farmacéuticamente aceptables de este.

Un compuesto particularmente útil de formula (VI) es ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopirano-3-carboxílico, particularmente en la forma de una sal soluble en agua de este, por ejemplo la sal de sodio, este compuesto puede ilustrativamente ser preparado de la manera establecida en la patente estadounidense No. 6,034,256 anteriormente citada.

Uno o más agentes terapéuticos seleccionados de aquellos descritos anteriormente están presentes en una composición en polvo reconstituible de la invención en una cantidad total de aproximadamente 30% a aproximadamente 90%, preferiblemente aproximadamente 40% aproximadamente 85%, y más preferiblemente aproximadamente 50% aproximadamente 80%, en peso de la composición.

El agente amortiguante, que está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 60%,

preferiblemente aproximadamente 10% a aproximadamente 60%, y más preferiblemente aproximadamente 20% a aproximadamente 50%, en peso de la composición es típicamente el ingrediente excipiente predominante. En una modalidad de la invención la composición en polvo reconstituíble consiste esencialmente del agente terapéutico y del agente amortiguante.

El agente amortiguante se selecciona para suministrar un pH de la composición, luego de reconstitución en un volumen fisiológicamente aceptable de un líquido solvente parenteralmente aceptable, que (a) es parenteralmente aceptable, (b) es consistente con el agente terapéutico que esta completamente en solución en el líquido solvente, y (c) suministra un medio en donde el agente terapéutico exhibe estabilidad química aceptable durante al menos aproximadamente una hora luego de la reconstitución. Los agente amortiguantes adecuados pueden ser ilustrativamente ser seleccionados de fosfato de sodio y potasio, citrato de sodio y potasio, mono-, di- y trietanolaminas, 2-amino-2(hidroximetil)-1,3-propanodiol(trometamina), etc. Y mezclas de estos. Los agentes amortiguantes preferidos son fosfatos dibásicos de sodio y potasio y trometamina. Una gente amortiguante

especialmente preferido es fosfato de sodio dibásico, por ejemplo fosfato de sodio dibásico anhidro, heptahidrato, dodecahidrato, etc.

En una modalidad, el pH de la composición luego de reconstitución es aproximadamente 7 a aproximadamente 9, preferiblemente aproximadamente 7,5 a aproximadamente 8,5, por ejemplo aproximadamente 8. si se desea, el pH se puede ajustar en incluir en la composición, del agente amortiguante, una pequeña cantidad de un ácido, por ejemplo ácido fosfórico, y / o una base, por ejemplo hidróxido de sodio.

Excipientes diferentes del agente amortiguante, si están presentes, constituyen no más de aproximadamente 10%, preferiblemente no más de aproximadamente 5%, en peso de la composición antes de la reconstitución. El termino "excipiente" abarca aquí todos los componentes no terapéuticamente activos de la composición excepto agua. En una modalidad de la invención, ningún excipiente diferente del agente amortiguante esta sustancialmente presente.

Sorprendentemente, se ha encontrado importante incluir en la composición no más de aproximadamente 10% en peso, preferiblemente no más de aproximadamente 5% en peso, y más preferiblemente sustancialmente ninguna cantidad de ingredientes comúnmente utilizados como agentes de masa en formulaciones parenterales reconstituibles, diferente a los agentes amortiguantes. En particular, el agente de masa ampliamente utilizados manitol es preferiblemente excluido de la composición, o si se incluye está presente en no más de aproximadamente 10%, preferiblemente no más de aproximadamente 5%, en peso de la composición.

De acuerdo con la presente invención, se cree que al minimizar la cantidad de, o excluir todos los tales agentes de masa, especialmente manitol, como componente de la composición, la estabilidad química aceptable se puede asegurar la estabilidad química aceptable del agente terapéutico.

Opcionalmente, uno o más preservativos pueden ser incluidos en la composición en hasta aproximadamente 0,5% en peso. Los preservativos adecuadamente ilustrados

incluyen metilparabeno, propilparabeno, fenol, y benzil alcohol.

Una composición en polvo reconstituible de la invención contiene preferiblemente menos de aproximadamente 5%, más preferiblemente menos de aproximadamente 2%, y más preferiblemente menos de aproximadamente 1%, en peso de agua. Típicamente el contenido de humedad es aproximadamente 0,5% aproximadamente 1% en peso. Es especialmente importante mantener la cantidad de agua en tan bajo nivel cuando el agente terapéutico tiene una tendencia a degradarse o convertirse a una forma menos soluble en la presencia de agua. Las composiciones en polvo de la invención exhiben estabilidad química aceptable del agente terapéutico durante al menos aproximadamente 30 días, preferiblemente al menos aproximadamente 6 meses, no más preferiblemente al menos aproximadamente 2 años, cuando se almacena la temperatura ambiente (aproximadamente 20-25° C) en un frasco sellado.

La "Estabilidad química aceptable" significa aquí que la composición, luego del periodo de tiempo definido (por ejemplo, aproximadamente 30 días, aproximadamente 6

meses o aproximadamente 2 años), pasa una prueba estándar para pureza química del agente terapéutico, por ejemplo como se puede requerir par aprobación de una autoridad regulatória. Un ejemplo de tal ensayo es la "regla de 5% total, impureza simple 1%", por medio de la cual una preparación de una droga candidato debe contener no más de 5% total de impurezas, y no más del 1% de cualquier impureza simple.

Donde el agente terapéutico es parecoxib, por ejemplo en la forma de parecoxib sodio, la conversión parcial a valdecoxib puede ocurrir en una composición durante un periodo de tiempo. Como el valdecoxib es en si mismo terapéuticamente activo como una droga inhibitoria de COX-2 selectiva (de hecho la eficacia terapéutica del parecoxib es dependiente de la conversión en el cuerpo a valdecoxib), tal conversión no resulte en una perdida del efecto terapéutico. Sin embargo, como el valdecoxib tiene una solubilidad extremadamente baja en agua, es deseable minimizar tal conversión antes de la reconstitución, de tal forma que la disolución completa del agente terapéutico se asegure. La presencia de partículas, tales como las que resultarían de la presencia de unas cantidades significativas de valdecoxib, es generalmente

indeseable en una solución destinada para administración parenteral.

Se ha encontrado sorprendentemente que la conversión de parecoxib a valdecoxib en una composición en polvo reconstituible puede reducirse grandemente mediante la reducción o, preferiblemente eliminación de la composición de agentes de masa tales como manitol. Estos se ilustran en los ejemplos 1 y 2 adelante. Las composiciones de la invención, que tienen no más del 10% en peso de excipientes diferente a los agentes amortiguantes, exhiben un muy alto grado de estabilidad química de parecoxib, como se muestra en el ejemplo 1, mientras que las composiciones que tienen más altos niveles de excipientes diferente de los agentes amortiguantes exhiben un mayor grado de conversión de parecoxib a valdecoxib, como se muestra en el ejemplo 2.

Una composición de una solución inyectable preparada al reconstituir una composición en polvo como la aquí suministrada en un solvente parenteralmente aceptable, preferiblemente un solvente acuoso, es una modalidad adicional de la presente invención. En tal composición de solución el agente terapéutico puede tener estabilidad

química limitada, en cuyo caso se prefiere reconstruir la composición en un corto periodo de tiempo, por ejemplo dentro de una hora, antes de la administración. En otros casos el agente terapéutico puede exhibir un relativamente alto grado de estabilidad química de solución, y en tales casos no es crítico administrarlo en un corto periodo de tiempo después de reconstitución.

Cuando el agente terapéutico es parecoxib, por ejemplo en la forma de parecoxib sodio, la conversión parcial a valdecoxib altamente insoluble puede ocurrir en solución acuosa durante un periodo de tiempo, que resulta en la formulación de partículas sólidas. Como se indico anteriormente, la presencia de partículas sólidas es generalmente indeseable en las formulaciones inyectables; así en el caso particular de las composiciones de parecoxib de la invención, las soluciones inyectables son preferiblemente administradas dentro de un corto periodo de tiempo, por ejemplo dentro de aproximadamente 1 hora luego de reconstitución.

El índice de conversión de parecoxib a valdecoxib en un medio acuoso puede ser mayormente reducido al mantener el medio a un pH de aproximadamente 7 o más.

Adicionalmente, la solubilidad acuosa del parecoxib sólido en si misma se afecta fuertemente por el pH. Por ejemplo, la solubilidad de equilibrio a 20° C se eleva desde 1,0 mg/ml a pH 7,3 a 18 mg/ml a pH 7,8 y a 220 mg/ml a pH 8,2. Las soluciones supersaturadas de parecoxib sodio también se pueden preparar a concentraciones más altas. Un rango de pH preferido que suministra aceptabilidad fisiológica, buena estabilidad química a corto plazo y buena solubilidad de parecoxib sodio aproximadamente 7,5 a aproximadamente 8,5, más preferiblemente aproximadamente 7,8 aproximadamente 8,2, por ejemplo aproximadamente 8,0.

Cualquier solvente líquido conocido parenteralmente aceptable se puede utilizar para reconstituir una composición en polvo de la invención. El agua para inyección puede ser adecuada, pero generalmente se suministrará con una solución hipotónica. De acuerdo con esto, se prefiere generalmente utilizar un líquido acuoso que contiene un soluto total como dextrosa o cloruro de sodio. Ilustrativamente, 0,9% de inyección de cloruro de sodio USP, inyección de cloruro de sodio 0,9% bacteriostática USP, inyección de dextrosa al 5% USP, y

dextrosa del 5% e inyección de cloruro de sodio 0,45% USP son adecuadas. La inyección de Ringer lactada USP es menos adecuada, al menos cuando el agente terapéutico es parecoxib sodio, en razón a una tendencia a formar cristales.

Un volumen adecuado del solvente líquido para reconstitución depende de la edad y peso del cuerpo del sujeto, la solubilidad y cantidad de dosis del agente terapéutico y otros factores, pero es generalmente aproximadamente 0,25 ml a aproximadamente 5 ml, preferiblemente aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 2 ml. Por ejemplo, en el caso del parecoxib sodio, una dosis de 20 mg puede generalmente ser convenientemente reconstituida en aproximadamente 1 ml de cualquiera de los líquidos solventes anteriores, aunque para una dosis de 40 mg un volumen de 2 ml de solvente líquido es generalmente adecuado.

Una composición en polvo de la invención preferiblemente tiene suficiente porosidad para permitir la rápida disolución del agente terapéutico a la reconstitución del líquido solvente. Un alto grado de porosidad es obtenible al utilizar un proceso para

preparar el polvo como se describe adelante. Tal proceso es una modalidad adicional de la presente invención y se describe aquí con particular preferencia al parecoxib sodio y heptahidrato de fosfato de sodio dibásico; sin embargo, se entenderá que el proceso puede ser fácilmente adaptado a otros agentes terapéuticos y / o otros agentes amortiguantes de acuerdo con la invención.

En este proceso, parecoxib sodio y el heptahidrato de fosfato de sodio dibásico como agente amortiguante se disuelven en agua para formar una solución acuosa. Preferiblemente agua para inyección se utiliza como disolvente. El parecoxib sodio y el agente amortiguante están presentes en la solución a concentraciones relativas una a la otra consistentes con las concentraciones relativas deseadas de estos ingredientes en la composición final. Las concentraciones absolutas de estos ingredientes no son críticas; sin embargo, en el interés de la eficiencia del proceso es generalmente preferible que la concentración del parecoxib sodio sea tan alta como pueda ser convenientemente preparada sin arriesgar exceder el límite de solubilidad. Otros ingredientes de formulación se pueden agregar en esta etapa si se desea. El orden de adición no es crítica pero

es fuertemente preferido agregar el parecoxib sodio de ultimo para asegurar la disolución rápida y completa.

La solución es opcionalmente pero preferiblemente esterilizada, por ejemplo al pasar a través de uno o más filtros esterilizantes, y es entonces medida en uno o más frascos, cada una de los frascos recibe un volumen medido de solución que tiene una dosis unitaria de una cantidad deseada de parecoxib sodio. Los tapones de liofilización que tienen una abertura para permitir que ocurra la sublimación están ubicados sobre los frascos. Preferiblemente los frascos y los tapones son estériles y el llenado se conduce bajo condiciones asépticas.

Los frascos tapados fueron entonces ubicados en una cámara de liofilización y los contenidos de los frascos y utilizados, preferiblemente un sitio de tres fases.

En la primera fase del ciclo de liofilización, la solución en cada frasco es congelada a una temperatura por debajo de la temperatura de transición vítrea de la solución. Para las composiciones de la invención que comprende parecoxib sodio y fosfato sodio dibásico, la temperatura de transición vítrea es aproximadamente -20°

C. la temperatura de transición vítrea se puede medir mediante cualquier técnica conocida como por ejemplo al utilizar un microscopio para secado por congelado o mediante medición de resistencia eléctrica. Una temperatura adecuada para esta fase de congelado típicamente aproximadamente -30°C a aproximadamente -60°C , por ejemplo aproximadamente -40°C a aproximadamente -50°C . la temperatura es gradualmente disminuida desde temperatura ambiente a la temperatura de congelamiento deseada, típicamente durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas, más típicamente aproximadamente 2 a aproximadamente 4 horas. La temperatura es entonces mantenida a una temperatura de congelamiento, típicamente durante un periodo de 0,5 a aproximadamente 24 horas, más típicamente a aproximadamente 0,75 a aproximadamente 3 horas.

En la fase de congelamiento de un proceso de liofilización preferido, la temperatura es primero descendida desde temperatura ambiente a aproximadamente -20°C de manera ligeramente rápida, por ejemplo durante un periodo de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1 hora, más preferiblemente aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,75 hora. La temperatura es entonces

descendida más gradualmente desde aproximadamente -20°C aproximadamente -30°C , por ejemplo durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas, más preferiblemente aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 horas, si estar ligados a la teoría se cree que este descenso gradual de la temperatura asegura que la solución se congele completamente. La temperatura es entonces descendida de manera ligeramente rápida desde aproximadamente -30°C a la temperatura de congelamiento final, preferiblemente aproximadamente -40°C , por ejemplo durante un periodo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 hora, más preferiblemente aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,5 horas. Se ha encontrado que una fase de congelamiento en forma de etapas como se describe anteriormente tiende a suministrar un producto final liofilizado que parece sólido sin grietas.

En una segunda parte del ciclo de liofilización, el secado por congelado se efectúa al conducir un vacío en la cámara de liofilización esta fase se describe aquí, como la fase de "secado primario". Un vacío de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 μm de Hg (aproximadamente 25 a aproximadamente 500 militorr),

preferiblemente aproximadamente 50 a aproximadamente 300 μm Hg, es generalmente adecuado. Durante la fase de secado primario, la temperatura es gradualmente elevada, opcionalmente en etapas separadas por periodos cuando la temperatura es mantenida constante. Preferiblemente se mantiene el vacío con un barrido de nitrógeno. El hielo se sublima desde la solución congelada durante esta fase, formando una torta parcialmente seca.

En la fase de secado primario de un proceso de liofilización preferido, la temperatura es primero elevada desde la temperatura de congelamiento, por ejemplo, aproximadamente -40°C , a aproximadamente 0°C durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas, preferiblemente aproximadamente 2 a aproximadamente 4, y es luego mantenida a aproximadamente 0°C durante un periodo prolongado, por ejemplo aproximadamente 6 horas a aproximadamente 12 horas, preferiblemente aproximadamente 8 a aproximadamente 10 horas. Preferiblemente un vacío de aproximadamente 150 a aproximadamente 300 μm Hg se utiliza durante la fase de secado primario.

En una tercera fase del ciclo de liofilización, el secado se completa bajo vacío. Esta fase se describe aquí como la fase de "secado secundario". De nuevo un vacío de aproximadamente 25 a aproximadamente 500 μm Hg, preferiblemente aproximadamente 50 a aproximadamente 300 μm Hg, es generalmente adecuada, preferiblemente mantenida con un barrido de nitrógeno. La temperatura se eleva durante la fase de secado secundario, preferiblemente a un nivel por encima de la temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente a 40° C. para sacar la humedad y suministrar un polvo que tenga un contenido de humedad menor de aproximadamente 5% preferiblemente menor de aproximadamente 2%, mas preferiblemente menor de aproximadamente 1%, en peso.

En la fase de secado secundaria de un proceso de liofilización preferido, la temperatura se eleva primero desde aproximadamente 0° C a aproximadamente 40° C durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas, preferiblemente aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 horas, y luego se mantiene a aproximadamente 40° C durante aproximadamente 3 a aproximadamente 12 horas, preferiblemente aproximadamente 4 a aproximadamente 8 horas. Preferiblemente un vacío de

aproximadamente 150 a aproximadamente 300 μm Hg se utiliza durante la fase de secado secundario. Opcionalmente durante la parte final de la fase de secado secundario, aunque la temperatura es mantenida a aproximadamente 40° C, el vacío se disminuye a aproximadamente 25 a aproximadamente 75 μm Hg.

El tiempo de ciclo de liofilización total es típicamente aproximadamente 18 horas a aproximadamente 36 horas. La extensión del tiempo de ciclo generalmente no es deleterea para la calidad del producto terminado pero incrementa el costo del proceso. La mejor combinación de la calidad del producto y la economía del proceso se pueden encontrar mediante pruebas de rutinas basados en la información presentada aquí, y variará dependiendo de varios factores incluyendo el equipo de liofilización particular utilizado, la composición y concentración precisa de los ingredientes en la solución que está siendo liofilizada, el agente terapéutico y el agente amortiguante seleccionado etc. En general, sin embargo, un tiempo de ciclo de aproximadamente 18 a aproximadamente 24 horas se encontrará adecuado. En el caso de las composiciones de paracoxib sodio que tienen fosfato de sodio dibásico como el agente amortiguante, se

ha encontrado que el acortamiento del tiempo del ciclo sustancialmente por debajo y aproximadamente 18 horas, por ejemplo a 16,5 horas, conduce a una incidencia creciente de colapso de producto terminado, lo cual a su vez no conduce a la disolución rápida deseada luego de la reconstitución.

Al completar el ciclo de liofilización, el vacío se libera y la temperatura se permite regresar a temperatura ambiente. Los frascos son entonces tapados y sellados y se evita la reabsorción de humedad proveniente de la atmósfera y se mantiene la esterilidad.

Un artículo de manufactura que comprende un frasco sellado, preferiblemente un frasco de vidrio, que tiene incluida con este una composición en polvo como se suministra en una cantidad de dosis unitaria y una condición estéril, es una modalidad adicional de la presente invención. En una modalidad particular, tal artículo de manufactura se suministra, preparado mediante un proceso como se describió anteriormente. El frasco preferiblemente tiene una capacidad suficiente para posibilitar la reconstitución de la composición in situ. Generalmente una capacidad de aproximadamente 1 ml a

aproximadamente 10 ml, preferiblemente aproximadamente 2 ml a aproximadamente 5 ml, se encontrará conveniente.

El termino "frascos" aquí se utiliza par denotar cualquier contenedor pequeño, que tenga un cierre, que sea adecuado para empacar una cantidad de dosis unitaria de un polvo reconstituible.

Preferiblemente en condición estéril. Debe entenderse que las formas equivalentes de empaque, tales como una ampolla, una jeringa desechable y un cartucho de jeringa, están involucradas por esta modalidad de la invención.

Opcionalmente el frasco puede comprender dos compartimentos, uno para contener el polvo reconstituible y otro para contener un liquido solvente en una cantidad suficiente para disolver el polvo. En tal un frasco los dos compartimentos están interconectados por una abertura en donde un tapón puede colocarse para impedir el contacto del polvo y el disolvente liquido hasta que el frasco este listo para ser usado. Durante el uso, el liquido es llevado en contacto con el polvo por medio de quitar o punzonar el tapón por cualquier medio adecuado,

por ejemplo un dispositivo tal como un embolo que ejerce presión o empuja una aguja por el tapón. Ejemplos de tales frascos multi-compartimento incluyen un cartucho de doble cámara para una jeringa y un frasco de doble cámara tal como aquel disponible bajo la marca Act-O-Vial® de Farmacia Corporation.

Una cantidad de dosificación unitaria de una composición de polvo de la invención adecuada para prepararse y/o colocarse en un frasco para formar un articulo de fabricación de la invención, es una cantidad que comprende suficiente del agente terapéutico para suministra un beneficio terapéutico luego de la administración parenteral a un sujeto que tiene una condición o desorden mediado por COX-2. Por ejemplo, en el caso de una composición de sodio parecoxib de la invención, una cantidad de dosificación unitaria adecuada es generalmente una que contiene cerca de 1 mg a cerca de 200 mg, preferiblemente cercar de 5 mg, a cerca de 120 mg, y más preferiblemente cercar de 10 mg a cerca de 100 mg, por ejemplo cerca de 20 mg, cerca de 40 mg o cerca de 80 mg, de parecoxib. En donde el agente terapéutico es diferente al parecoxib, una cantidad de dosificación unitaria adecuada es una que sea terapéuticamente

equivalente al parecoxib en dosificaciones que varían según las indicadas anteriormente.

Las composiciones de la invención son útiles en el tratamiento y la prevención de un muy amplio rango de desordenes mediados por COX-2, incluyendo pero no restringiendo a desordenes caracterizados por inflamación, dolor y/o fiebre. Tales composiciones son especialmente útiles como agentes anti-inflamatorios, tal como en el tratamiento de artritis, con el beneficio adicional de tener significativamente menos efectos colaterales dañinos que las composiciones del NSAID convencionales que carecen de selectividad para el COX-2 sobre el COX-1. En particular, las composiciones de la invención tienen un potencial reducido de toxicidad gastrointestinal e irritación gastrointestinal, incluyendo ulceración gastrointestinal superior y sangrado, por comparación o en comparación con las composiciones de NSAID convencionales. Así las composiciones de la invención son particularmente útiles como una alternativa a las NSAID convencionales es donde las NSAID son contraindicadas, por ejemplo en pacientes con úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerativa, diverticulitis y con una historia

recurrente de lecciones gastrointestinales; el sangrado gastrointestinal, desordenes de coagulación incluyendo anemia tales como hipoprotrombinemia, hemofilia, u otros problemas de sangrado; enfermedades de riñón; o en pacientes que están próximos a cirugías o pacientes que toman anticoagulantes.

Las composiciones contempladas son útiles para tratar una variedad de desordenes artríticos, incluyendo pero sin limitarse a artritis reumatoide, espondiloartopatías, artritis gouti, osteoartritis, lupus eritematosus sistémico y artritis juvenil.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de asma, bronquitis, calambres menstruales, labor pretérmino, tendinitis, bursitis, neuritis alérgica, infección de citomegalovirus, apoptosis incluyendo apoptosis inducida por HIV, lumbago, enfermedad del hígado incluyendo hepatitis, condiciones relacionadas con la piel tales como psoriasis, eczema, acné, quemaduras, dermatitis y danos por radiación ultravioleta incluyendo quemaduras del solución, e inflamación post-operativa incluyendo aquella que sigue a la cirugía oftálmica tal como la cirugía de cataratas o las cirugías refractivas.

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

Tales composiciones son útiles para tratar inflamaciones en tales enfermedades como dolores de migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplástica, enfermedad Hodgkin's, esclerodoma, fiebre reumática, diabetes tipo I, enfermedad de uniones neuromusculares incluyendo miastemia gravis, enfermedad de materia blanca incluyendo esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótica, síndrome de Behcet's, polimiositis, gingivitis, nefritis, hipersensibilidad, hinchazón que ocurre después de daños incluyendo edema cerebral, isquemia miocárdial , y similar.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de desordenes oftálmicos, incluyendo sin limitación desordenes inflamatorios tales como endoftalmitis, episcleritis, retinitis, iriditis, ciclitis, coroiditis, keratitis, conjuntivitis y blefaritis, desordenes

inflamatorios de más de una parte del ojo, por ejemplo, retinocoroiditis, iridociclitis, iridocicloroiditis (también conocida como uveitis), queratoconjuntivitis, blefaroconjuntivitis, etcétera; otras retinopatías mediadas por COX-2 incluyen retinopatía diabética, fotofobia ocular; trauma agudo de cualquier tejido del ojo incluyendo trauma postquirúrgico por ejemplo, luego de una cirugía de transplante de cataratas o corneal; inflamación ocular postcirugía; miosis intraoperativa; rechazo de injerto corneal; ocular por ejemplo retinal, neovascularización incluyendo aquel daño que sigue o infección; degeneración macular; edema macular cistoide; fibroplasia retrolental; glaucoma neovascular; y dolor ocular.

Las composiciones también son útiles en el tratamiento de inflamación pulmonar, tal como aquellas asociadas con infecciones virales y fibrosis cística, y en resorción de huesos tales como aquellas asociadas con la osteoporosis.

Tales composiciones son útiles para el tratamiento de ciertos desordenes del sistema nervioso central, tales como demencias corticales incluyendo la enfermedad de

Alzheimer, neurodegeneración, y daño en el sistema nervioso central resultando de golpes, isquemia y trauma. El termino "tratamiento" en el presente contesto incluye la inhibición parcial o total de demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia multi-infartica, demencia pre-senil, demencia alcohólica y demencia senil.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de rinitis alérgica, síndrome de distensión respiratoria, síndrome de choque de endotoxina y enfermedad del hígado.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento del dolor, incluyendo pero sin limitarse a dolor post-operativo, dolor dental, dolor muscular, y dolor que resulta del cáncer. Por ejemplo, tales composiciones son útiles para aliviar el dolor, la fiebre y la inflamación, en una variedad de condiciones que incluyen la fiebre reumática, influenza y otras infecciones virales incluyendo el resfriado común, dolor de cuello y de espalda bajo, dismenorrea, dolor de cabeza, dolor de diente, torceduras y lecciones, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedad de las uniones degenerativa (osteoartritis),

gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras, traumas luego de cirugía y procedimientos dentales.

Tales condiciones son útiles para tratar e impedir desordenes cardiovasculares relacionados con la inflamación, incluyendo enfermedades vasculares, enfermedades de la arteria coronaria, aneurisma, rechazo vascular, arteriosclerosis, aterosclerosis que incluye aterosclerosis por transplante cardiaco, infarto miocardial, embolismo, infarto, trombosis incluyendo trombosis venosa, angina incluyendo angina inestable, inflamación de la placa coronaria, inflamación inducida por bacterias incluyendo la inflamación inducida por clamidia, inflamación inducida viral, e inflamación asociada con procedimientos quirúrgicos tales como injertos vasculares incluyendo cirugía de bypass de arteria coronaria, procedimientos de revascularización incluyendo angioplastia, colocación de stent, endarterectomia, y otros procedimientos invasivos que involucran las arterias, venas y capilares.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de desordenes relacionado con angiogénesis en un sujeto por ejemplo para inhibir la angiogénesis tumoral. Tales



composiciones son útiles en el tratamiento de neoplasia, incluyendo metástasis; condiciones oftalmológicas tales como rechazo de injerto corneal, neovascularización ocular, neovascularización retinal incluyendo neovascularización luego de daños o infección, retinopatía diabética, degeneración macular, fibroplasia retrolental y glaucoma neovascular; enfermedades ulcerativas tales como ulcera gástrica; patológicas pero no malignas, condiciones tales como hemangiomas, incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibromas de nasofaringe y necrosis avascular del hueso; y desordenes del sistema reproductor femenino tal como la endometriosis.

Tales composiciones son útiles en la prevención y tratamiento de tumores benignos y malignos y neoplasia incluyendo cáncer, tales como cáncer colorectal, cáncer del cerebro, cáncer de los huesos, neoplasia derivadas de células epiteliales (carcinoma epitelial) tales como carcinomas de célula basal, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de labios, cáncer de boca, cáncer esofágial, cáncer de intestino pequeño, cáncer de estomago, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer del ovario,

cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de pecho, cáncer de la piel tal como célula escamosa y cáncer de célula basal, cáncer de la próstata, carcinoma de célula renal, y otros cánceres conocidos que afectan las células epiteliales en todo el cuerpo. Las neoplasias para las cuales las composiciones de la invención se contemplan que son particularmente útiles son cáncer gastrointestinal, esófago de Barrett's, cáncer de hígado, cáncer de vejiga o vesícula, cáncer pancreático, cáncer de los ovarios, cáncer de la próstata, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de pecho y cáncer de la piel. Tales composiciones también pueden ser utilizada para tratar la fibrosis que ocurre con la terapia de radiación. Tales composiciones pueden ser usadas para tratar sujetos que tienen pólipos adenomatosos, incluyendo aquellos con poliposis adenomatosa familiar (FAP). Adicionalmente tales composiciones pueden ser usadas para impedir la formación de pólipos en sujetos con riesgo de FAP.

Tales composiciones inhiben la contracción muscular suave inducida por prostanoides por la inhibición de las síntesis de prostanoïdes contractiles y por lo tanto puede ser usada en tratamiento de dismenorrea, labor

prematura, asma y desordenes relacionados con eosinofilia. También pueden ser usados para disminuir la perdida de huesos particularmente en las mujeres postmenopausales (por ejemplo, tratamiento de osteoporosis), y para el tratamiento de glaucoma.

Los usos preferidos para las composiciones de la invención son para tratamiento de artritis reumatoide y osteortritis, para manejo general del dolor, (particularmente dolor de cirugía post-oral, dolor de cirugía post-general, dolor de cirugía post-ortopédica, y dolores agudos de osteoartritis), para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer's, y para la quimioprevención del cáncer del colon.

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

La presente invención adicionalmente esta dirigida aun método terapéutico de tratamiento de una condición o desorden en donde el tratamiento con una droga inhibitoria del COX-2 es indicada, el método comprende la administración parenteral de una composición reconstituida de la invención en un sujeto que la necesita. El régimen de dosificación para impedir, dar alivio de, o mejorar la condición o desorden preferiblemente corresponde a una vez al día o un tratamiento de dos veces al día, pero puede ser modificado de acuerdo con una variedad de factores. Estos incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta y condición medica del sujeto y la naturaleza y severidad del desorden. Así como el régimen de dosificación actualmente empleado puede variar ampliamente y puede por lo tanto desviarse de los regimenes de dosificación preferidos establecidos anteriormente.

El tratamiento inicial puede empezar con un régimen de dosis como se indico anteriormente. El tratamiento es generalmente continuado como sea necesario durante un periodo de varias semanas a varios meses o años hasta que la condición o desorden ha sido controlado o eliminado. Los sujetos que se someten a tratamiento con una

composición reconstituida de la invención pueden monitorear rutinariamente por cualesquier métodos bien conocido de la técnica para determinar la efectividad de la terapia. Análisis continuos de datos de tales monitoreo permiten la modificación del régimen de tratamiento durante la terapia de modo que las dosis óptimamente efectivas sean administradas en cualquier punto en el tiempo, y de modo que la duración del tratamiento pueda ser determinada. De esta manera el régimen de tratamiento y el horario de dosificación puede ser racionalmente modificado durante el curso de la terapia de modo que cantidades menores de la composición exhiban una efectividad satisfactoria sean administradas, de modo que la administración se continúe solamente durante el tiempo que sea necesario para tratar exitosamente la condición o desorden.

El termino "administración parenteral" involucra aquí inyección y/o infusión de una composición dentro o a través de la piel de un sujeto, e incluye administración intradermal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intramedular, intra-articular, intrasinovial, intraespinal, intratecal e intracardiaca. Cualesquier dispositivo conocido útiles para inserción parenteral o

infusión de drogas puede ser usado para efectuar tal administración.

Se ha encontrado que el parecoxib, cuando es administrado parenteralmente a un sujeto humano es convertido rápido y completamente a valdecoxib. Sorprendentemente, por lo tanto aun cuando la conversión rápida del efecto terapéutico es deseada, una dosis terapéuticamente efectiva de parecoxib, por ejemplo en la forma de parecoxib sodio, es una que es igual a una dosis terapéuticamente efectiva de valdecoxib administrada oralmente. El termino "igual" en este contexto significa igual en cantidad molar o en cantidad absoluta (por ejemplo en peso). Con base en peso moleculares, la conversión completa de 1 mg de parecoxib produce alrededor de 0,85 mg de valdecoxib. Para propósitos prácticos, ningún error grande surge de considerar 1 mg de parecoxib como equivalente a 1 mg de valdecoxib.

Así de acuerdo con una modalidad de la presente invención, se suministra un método para el tratamiento de un desorden mediado por COX-2 en un sujeto humano que comprende administrar parenteralmente parecoxib o una sal del mismo a un sujeto en una dosificación de parecoxib

igual a una dosificación terapéuticamente efectiva de valdecoxib. Preferiblemente, el parecoxib o la sal de el, por ejemplo la sal de sodio, es administrada en una cantidad de dosificación diaria de cerca de 1 mg cerca de 200 mg. Cantidades de dosificación diarias más preferidas son cerca de 5 mg a cerca de 120 mg, más preferiblemente cerca de 10 mg a cerca de 100 mg, por ejemplo cerca de 20 mg cerca de 40 mg o cerca de 80 mg de parecoxib.

Es especialmente sorprendente encontrar, como se ilustra en la figura 1, una conversión que sea tan rápida y completa de parecoxib en valdecoxib que la administración parenteral por ejemplo intravenosa del parecoxib aun sujeto humano suministra un pico significativamente temprano de concentración de plasma sanguíneo de valdecoxib que lo hace la administración oral del valdecoxib mismo en una dosis igual en una forma de liberación inmediata.

En una modalidad adicional de la invención, un articulo de manufactura se suministra el cual comprende una frasco sellado preferiblemente un frasco de vidrio que contiene una composición suministrable parenteralmente estéril que comprende parecoxib o una sal

de el en una cantidad de dosificación de parecoxib igual a una dosificación efectiva terapéuticamente de valdecoxib. Preferiblemente la cantidad de dosificación de parecoxib esta entre cerca de 1 mg a cerca de 200 mg, más preferiblemente cerca de 5 mg a cerca de 120 mg, y más preferiblemente cerca de 10 mg a cerca de 100 mg, por ejemplo cerca de 20 mg, cerca de 40 mg o cerca de 80 mg. preferiblemente el parecoxib está presente como parecoxib sodio. Opcionalmente el frasco es un frasco multicompartimento como se describió anteriormente.

Los métodos terapéuticos de la presente invención incluyen adicionalmente combinación de terapias de parecoxib o una composición de la invención con una o más drogas seleccionadas de opioides, u otros analgésicos, incluyendo analgésicos narcóticos, antagonistas de receptor Mu, antagonista de receptor kappa, analgésicos no narcóticos (por ejemplo no adictivo), inhibidores de toma de monoamina, agentes reguladores de adenosina, derivados de cannabinoides, antagonistas de sustancia P, antagonistas de receptor de neuroquinina-1 y bloqueadores del canal de sodio entre otros. Las terapias de combinación preferidas comprenden el uso de una composición de la invención con uno o más compuestos

seleccionados de aceclofenac, acetatacina, ácido e-acetamidocaproico, acetaminofen, acetaminosalol, acetanilida, ácido acetilsalicílico (aspirina), s-adenosilmetionina, alclofenac, alfentanil, allilprodina, alminoprofen, aloxiprin, alfaprodina, aluminio bis(acetilsalicilato), amfenac, aminoclortenoxazin, 3-amino-4-ácido hidroxibutírico, 2-amino-4-picolina, aminopropilona, aminopirina, amixetrina, salicilato de amonio, ampiroxica, amtolmetin guacil, anileridina, antipirina, salicilato de antipirina, antrafenina, apazona, bendazac, benorilato, benoxaprofeno, benzpiperilona, benzidamina, benzil morfina, bermoprofen, bezitramida, α -bisabolol, bromfenac, p-bromoacetanilida, acetato de ácido 5-bromosalicílico, bromosaligenina, bucetin, ácido bucloxico, bucoloma, bufexamac, bumadizon, buprenorfina, butacetina, butibufeno, butofanol, acetil salicilato de calcio, carbamazepina, carbifeno, carprofeno, carsalan, clorobutanol, clortenoxazina, salicilato de colina, cincofeno, cinmetazona, cirmadol, clidanac, clometcina, clonitazeno, clonixina, clopirac, clova, codeína, bromuro de codeína metilo, fosfato de codeína, sulfato de codeína, cropropamida, crotetamida, desomorfina, dexoxadrol, dextromoramida, dezocina,

110

diampromida, diclofenac sodio, difenamizol,
difenpiramida, diflunisal, dihidrocodeina,
dihidrocodeinona enol, acetato, dihidromorfina,
dihidroxi-aluminio acetilsalicilato, dimenoxadol,
dimifeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo,
dipipanona, diprocetil, dipirona, ditazol, droxicam,
emorfazona, ácido enfenamico, epirizol, eptazocina,
etersalato, etenzamida, etaheptazina, etixazeno,
etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etodolac, etofenamato,
etonitazeno, eugenol, felbinac, fenbufen, ácido
fenclozico, fendosal, fenoprofeno, fentanil, fentiazac,
fepradinol, feprazona, floctafenina, ácido flufenamico,
fluoresona, flupirtina, fluproquazona, flurbiprofeno,
fosfosal, ácido gentisico, glafenina, glucametacina,
salicilato de glicol, guaiazuleno, hidrocodona,
hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenac, ibuprofeno,
ibuproxam, salicilato de imidazol, indometacina,
indoprofeno, isofezolac, isoladol, isometadona,
isonixina, isoxepac, isoxicam, ketobemidona, ketoprofeno,
ketorolac, p-lactofenetida, lepetamina, levorfanol,
lofentanil, lonazolac, lornoxicam, loxoprofeno,
acetilsalicilato de lisina, acetilsalicilato de magnesio,
ácido meclofenamico, ácido mefenamico, meperidina,
meptazinol, mesalamina, metazocina, hidrocioruro

metadona, metotrimeprazina, ácido metiazinico,
metofolina, metopon, mofebutazona, mofezolac, morazona,
morfina, hidrocloreto de morfina, sulfato de morfina,
salicilato de morfina, mirofina, nabumetona, nalbufina,
salicilato de 1-naftilo, naproxeno, narceina, nefopam,
nicomorfina, nifenazona, ácido niflumico, nimesulida, 5'-
nitro-2'-propoxiacetanilida, norlevorfanol, normetadona,
normofina, norpipanona, olsalazina, opio, oxaceprol,
oxametacina, oxaprozina, oxicodona, oximorfona,
oxifenbutazona, papaveretum, paranilina, parsalmida,
pentazocina, pirisoxal, fenacetina, fenadoxona,
fenazocina, hidrocloreto de fenazopiridina, fenocol,
fenopiridina, fenopirazona, acetilsalicilato de fenilo,
fenilbutazona, salicilato de fenilo, feniramidol,
piketoprofeno, piminodina, pipebuzona, piperidona,
piprofen, pirazolac, piritramida, piroxicam,
pranoprofeno, proglumetacina, proheptazina, promedol,
propacetamol, propiram, propoxifeno, propifenazona,
proquazona, ácido protizinico, ramiferazona,
remifentanil, metilsulfato de rimazolium, salacetamida,
salicina, salicilamida, ácido salicilamida o-acético,
ácido salicisulfúrico, salsalto, salverina, simetrida,
salicilato de sodio, sulfentanil, sulfasalazina,
sulindac, dismutasa superóxido, suprofen, suxibuzona,

112

talniflumato, tenidap, tenoxicam, terofenamato, tetrandrina, tiazolinobutazona, ácido tiaprofenico, tiaramida, tilidina, tinoridina, ácido tolfenamico, tolmetin, tramadol, tropesina, viminol, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno, y zomepirac (ver The Merck Index, 12^{da} Edición, therapeutic category and biological activity Index, ed. S. Budavari (1996), pp. Ther-2 a ther-3 y ther-12 (Analgésico(Dental), Analgésico (Narcótico), Analgésico (No-narcótico), Anti-inflamatorio (No-esteroidal))).

Las terapias de combinación particularmente preferidas comprenden el uso de parecoxib o una composición de la invención con un compuesto opioide, más particularmente en donde el compuesto opioide es codeína, meperidina, morfina, o derivados de ellos.

La droga es usada en terapia de combinación con parecoxib o una composición de la invención puede ser administrada por cualquier ruta, incluyendo parenteralmente, oralmente, tópicamente, etcétera.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran aspectos de la presente invención pero no deben ser constituidos como limitaciones.

Ejemplo 1

Composiciones de polvo reconstituible, identificado aquí como formulaciones A-D, fueron preparadas como se describe más adelante, que contiene respectivamente 5,10,20 y 40 mg de cantidades de dosificación de parecoxib en la forma de parecoxib sodio.

Primero, las soluciones para liofilización fueron preparadas teniendo composiciones como se muestra en la tabla 1. Las soluciones A-D para liofilización corresponde a las formulaciones A-D respectivamente.

**Tabla 1. Composiciones de soluciones A-D para
liofilización**

Ingredientes	A	B	C	D
Parecoxib sodio (mg)	5,30	10,59	21,18	42,36
Heptahidrato dibásico de fosfato sodio (mg)	0,67	1,34	2,68	5,36
Acido fosfórico, 1M	Según se requiera para ajuste del pH			
Hidróxido de sodio, 1N	Según se requiera para ajusta del pH			
Agua para inyección USP, para hacer (ml)	1	1	1	2

En la preparación de cada una de las anteriores soluciones para liofilización, el heptahidrato dibásico de fosfato de sodio fue disuelto en un volumen adecuado de agua para inyección y el pH de la solución resultante fue ajustado a 8,1 usando ácido fosfórico al 1M. el parecoxib sodio fue disuelto en esta solución. El pH fue verificado y reajustado si fuera necesario con ácido fosfórico al 1M o hidróxido de sodio al 1N y el volumen



fue ajustado hasta un volumen objetivo por la adición de agua para formar la solución para liofilización. El volumen de cada solución preparada fue suficiente para preparar varias composiciones de dosificación unitaria (1 ml o 2 ml de solución por dosis unitaria como se indico en la tabla 1).

La solución para liofilización fue pasada por dos filtros esterilizadores Durapore® de 0,2 μm y 1 ml o 2 ml de la solución fue llenado asépticamente en frascos de vidrio claros depirogenados no tratados tipo 1 de 2 ml o 5 ml respectivamente. El llenado fue medido por peso. La densidad promedio de diversos lotes de cada solución fue de 1,05g/ml. En un ensayo separado, el parecoxib sodio se encontró que no se ligaba a los filtros esterilizantes.

Los frascos fueron parcialmente taponados con tapones de liofilización esterilizados (que tienen una abertura para permitir la sublimación), y fueron colocados en una cámara de liofilización previamente esterilizada y sometidos a un ciclo de liofilización. Un ciclo típico usado es como se describe en la tabla 2. Se uso nitrógeno estéril para llenar los espacios superiores

116

del frasco y para romper el vacío en la terminación del ciclo. Los frascos fueron taponados completamente mientras estuvieron en la cámara. Luego de la remoción de la cámara los frascos fueron inmediatamente sellados con sellos de hojas de aluminio agarradas en su lugar, y fueron almacenados a temperatura ambiente protegidos de la luz.

Tabla 2. Ciclo de liofilización típico

Fase	Descripción
congelación	Temperatura ambiente de -50°C en 1,7 h mantenido a -50°C durante 7,0 h
Secado primario	-50°C A 15°C en 1,5 h mantenido a 15°C durante 2,25 h 15°C a 45°C en 1,0 h mantenido a 45°C durante 16,5 h vacío de 300 μ m Hg
Secado secundario	45°C a temperatura ambiente en 5,0 h vacío de 300 μ m Hg
Tiempo del ciclo total	36 h



Las formulaciones A-D resultantes formaron ponqués en los frascos que mostraron buena apariencia, por ejemplo, sin quebraduras o colapsamiento del ponqué. El análisis por difracción de rayos X del polvo (PXRD) indica que los ponqués eran amorfos. Aun después de almacenamiento a 70° C durante 12 semanas el análisis PXRD no mostró ningún cambio en el carácter físico de los ponqués, y ninguna evidencia de colapsamiento se vio.

Las formulaciones A,B y C (5,10 y 20 mg de parecoxib) fueron analizadas en cuanto a contenido residuales agua y, como una indicación de estabilidad química para valdecoxib. El análisis del valdecoxib, por HPLC, fue llevado acabo sobre muestras frescamente preparadas y sobre muestras almacenadas durante 12 semanas a 70°C. los datos, mostrados en la tabla 3, muestran una excelente estabilidad química con menos de 0,5% de valdecoxib a un después de 12 semanas de almacenamiento a alta temperatura.

118

Tabla 3. Estabilidad de las formulaciones A-C.

Parámetro	A	B	C
Agua (%) muestra fresca	1,6	1,4	0,8
Muestra fresca de valdecoxib (%)	0,06	0,07	0,03
Valdecoxib (%), almacenado 12 semanas a 70°C	0,45	0,37	0,36

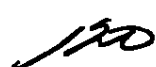
La formulación D (40 mg de parecoxib) fue ensayada en cuanto pH y contenido residual de agua y analizada parecoxib y valdecoxib por HPLC cuando fue preparada frescamente y luego de 4,8 y 12 semanas de almacenamiento a diferentes temperaturas. Los datos, mostrados en la tabla 4, muestran una excelente estabilidad química, con menos de 0,5% de valdecoxib aun después de 12 semanas de almacenamiento a alta temperatura. Los porcentajes de parecoxib y valdecoxib se expresan en una base libre de excipientes.

119

Tabla 4. Estabilidad de la formulación D

Temperatura de almacenamiento y tiempo de muestreo	Pareco xib (%)	Valdec oxib (%)	Agua (%)	pH
Preparada frescamente	97,4	0,03	1,00	7,9
40°C, 4 semanas	97,1	0,03	1,06	8,0
40°C, 8 semanas	96,4	0,03	1,08	7,8
40°C, 12 semanas	96,9	0,04	1,29	7,8
55°C, 4 semanas	96,8	0,05	1,03	8,0
55°C, 8 semanas	96,8	0,07	0,84	7,8
55°C, 12 semanas	95,4	0,09	0,87	7,9
70°C, 4 semanas	97,3	0,14	0,90	8,0
70°C, 8 semanas	96,6	0,20	0,77	7,8
70°C, 12 semanas	Ningún dato	Ningún dato	Ningún dato	Ningún dato

Formulaciones A-C fueron reconstituidas en 1 ml, y la formulación D en 2 ml, de una inyección en cloruro de sodio al 0,9 % USP. Los ponqués se disolvieron instantáneamente.



EJEMPLO 2

Las composiciones de polvo reconstituible, de aquí en adelante identificadas como formulaciones E-J, fueron preparadas como se describe enseguida, cada una contenía 20 mg de parecoxib en la forma de parecoxib sodio. Las soluciones para liofilización fueron primero preparadas teniendo composiciones como se muestra en la tabla 5. Las soluciones E-J para liofilización corresponde a las formulaciones E-J respectivamente. La preparación de las soluciones y de las composiciones de polvo liofilizado fue hecha por un procedimiento similar aquel para las formulaciones A-D en el ejemplo 1.

Se debe notar que cada una de las formulaciones E-J contiene más de cerca de 10% de ingredientes excipientes diferentes de los agentes de amortiguación (fosfato dibásico de sodio o trometamina). Estas formulaciones se presentan aquí con propósitos comparativos.

121

**Tabla 5. Composición de las soluciones E-J para
liofilización**

Ingredientes	E	F	G	H	I	J
Parecoxib sodio (mg)	21,18	21,18	21,18	21,18	21,18	21,18
Heptahidrato de fosfato dibásico de sodio (mg)		2,68		2,68	2,68	2,68
Trometamina (mg)	1,2		1,2			
Manitol (mg)	30	30			30	30
Glicina (mg)			13,5	13,5		
Polietileno glicol 4000 (mg)					200	
Sulfobutil- β - ciclodextrina (mg)						15
Acido clorhídrico, 1N	Según se requiera para ajuste del pH					
Hidróxido de sodio, 1N	Según se requiera para ajuste del pH					
Agua para inyección USP, para hacerla (ml)	1	1	1	1	1	1

Las formulaciones E-J fueron analizadas en cuanto parecoxib y valdecoxib, cuando fueron preparadas frescamente y despees de 4 semanas de almacenamiento a

diversas temperaturas. Los porcentajes de parecoxib y valdecoxib son expresados en la tabla 6 sobre la base libre de excipiente.

Tabla 6. Estabilidad de las formulaciones E-J

Parámetro	E	F	G	H	I	J
parecoxib(%), según se preparo	99,00	99,40	104,3	102,2	90,46	99,86
Parecoxib(%), 5°C, 4 semanas	95,71	95,72	100,0	98,04	90,17	98,76
Parecoxib(%), 55°C, 4 semanas	98,79	99,00	98,37	98,03	87,57	97,41
Parecoxib(%), 70°C, 4 semanas	87,60	98,00	82,77	92,81	85,58	90,00
valdecoxib(%), según se preparo	0,19	0,17	0,25	0,26	0,16	0,20
valdecoxib(%), 5°C, 4 semanas	0,02	0,12	0,19	0,19	0,13	0,14
valdecoxib(%), 55°C, 4 semanas	1,43	0,26	1,72	1,38	0,43	1,04
valdecoxib(%), 70°C, 4 semanas	9,03	0,89	15,08	5,26	0,95	8,81

Debe notarse que las formulaciones E-j exhibieron una estabilidad química mucho más pobre que las formulaciones A-D de la invención. Las formulaciones F y I, cada una de las cuales contenía 30 mg de manitol en adición al fosfato dibásico de sodio, exhibieron la mayor estabilidad de las formulaciones ensayadas en este ejemplo, pero sin embargo mostraron un grado mucho mayor de conversión de parecoxib a valdecoxib que lo que lo hicieron las formulaciones A-D después de almacenamiento durante 4 semanas a 55°C a 70°C. la estabilidad química de las formulaciones E,G,H y J fue inaceptablemente pobre.

Más aún, ninguna de las formulaciones E-J exhibió una disolución instantánea luego de la reconstrucción. La formulación I, que contenía 200 mg de polietileno glicol 4000 en adición al manitol y al fosfato dibásico de sodio, probó especialmente ser lenta y difícil para disolverse en los intentos para reconstituir la formulación.

Ejemplo 3

La concentración de valdecoxib en plasma sanguíneo en sujetos humanos fue determinada en un estudio fármaco sintético. En 11 sujetos adultos saludables, una dosis de 20 mg de parecoxib intravenosa (IV), como parecoxib sodio fue administrada en bolo de 1 ml, o una dosis única de 20 mg de valdecoxib fue administrada oralmente en la forma de una tableta de liberación inmediata, con 240 ml de agua. Los sujetos tomaron 180 ml de agua una, dos y tres horas después de la dosis.

La concentración de valdecoxib en el plasma sanguíneo fue determinado usando un procedimiento de cromatografía de alto comportamiento de líquido (HPLC). La concentración media de valdecoxib en el plasma fue de 0 a 24 horas post-dosis como se muestra en la figura 1.

La máxima concentración de valdecoxib en el plasma de sangre fue alcanzada más temprano cuando el parecoxib sodio fue administrado intravenosamente que cuando el valdecoxib fue administrado oralmente.

Ejemplo 4

En un estudio de un grupo paralelo de 24 horas controlado por placebo, doblemente ciego, aleatorio, de dosis única con centro único de un grupo de 224 pacientes (56 en cada grupo de tratamiento) requirió la extracción de dos terceros molares impactados ipsilaterales incluyendo recepción de la parte del hueso, en hombres y mujeres desde 18 -45 años de edad inclusive, y fueron aleatorios para recibir una dosis intravenosa preventiva única de 20 mg, 40 mg, u 80 mg de parecoxib, o placebo, en un volumen de 4 ml de 0,9% de cloruro de sodio.

Iniciando en 30 minutos después de terminar la cirugía, el nivel de dolor fue determinado cada dos horas hasta 24 horas, excepto que los pacientes no estuvieran despiertos para sentir dolor. El dolor fue sentido por los pacientes en una escala de 0 a 3 y en una tabla que representa un continuo "ningún dolor" a "el peor dolor". El rescate por medicación fue administrado a demanda de los pacientes. Al final del ensayo programado, o inmediatamente ante de la administración de la medicación de rescate, al paciente se le preguntó que evaluara la

126

efectividad de la medicación en estudio para retardar el dolor.

El tiempo de la medicación de rescate (TRM) fue analizado usando técnicas de análisis de supervivencia. El tiempo medio para el evento de cada grupo de tratamiento fue calculado usando el estimador de limite de producto Kaplan-Meier, incluyendo el ajuste descrito por Miller(1981) en Survival Analysis, pp. 74-75. New York: John Wiley & Sons. Noventa y cinco por ciento (95%) de intervalos de confianza para el tiempo medio para el evento fueron calculados usando el método de Simón & Lee (1982), Cancer Treat. Rep. 66, 37-42. Para TRM, Los pacientes que no requirieron medicación de rescate hasta más allá de 24 horas de sentir fueron considerados censados en 24 horas. Los pacientes que cayeron por razones diferentes a la administración del medicamento de rescate fueron censados en el tiempo en que ellos cayeron fuera del estudio.

Sobre la bases de TRM mediano (Tabla 7), las dosis únicas de parecoxib 20 mg, 40 mg y 80 mg resultaron en TRM significativamente más largo que el placebo. Los

127

valores medios de TRM para el parecoxib 40 mg y 80 mg no fueron significativamente diferente uno del otro pero ambos fueron significativamente más largos que el TRM para el parecoxib de 20 mg.

La proporción de pacientes que tomaron la medicación de rescate (también mostrada en la tabla 7) fue significativamente menor para los grupos tratados con parecoxib que en el grupo tratado con placebo; no hubo una diferencia significativa entre el parecoxib 40 mg y 80 mg con respecto a este parámetro.

Tabla 7. Tiempo de medicación de rescate (TRM)

Grupo de tratamiento	TRM médium	Intervalo de confianza 95%	Medicación de rescate
placebo	2h51m	2h16m a 3h16m	93%
Parecoxib 20 mg	6h17m	4h04m a 11h17m	78%
Parecoxib 40 mg	>24h	11h04m a > 24h	48%
Parecoxib 80 mg	12h00m	6h24m a 16h37m	59%

128

Con respecto a la evaluación de los pacientes en cuanto a la efectividad de la medicación en estudio, los registros para los pacientes en cada uno de los grupos de tratamiento con parecoxib fueron significativamente mayores que aquellos en los grupos de tratamiento con placebo, no hubo diferencia entre los grupos de tratamiento con parecoxib de 40 mg y 80 mg. de los pacientes del grupo con tratamiento con parecoxib de 40 mg, 92% se calificaron la medicación de estudio como "buenas" o "excelente".

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende, en forma de polvo:

- (a) al menos un agente terapéutico soluble en agua seleccionado de drogas inhibitorias COX-2 selectivas y prodrogas y sales de esta, en una cantidad total terapéuticamente efectiva que constituye aproximadamente el 30% aproximadamente 90% en peso,
- (b) un agente amortiguador parenteralmente aceptable en una cantidad de aproximadamente 5% aproximadamente 60% en peso, y
- (c) otros ingredientes excipientes parenteralmente aceptables en una cantidad total de cero a aproximadamente 10% en peso,

de la composición; dicha composición es reconstituible en un líquido solvente parenteralmente aceptable para forma una solución inyectable.



2. La composición de la reivindicación 1 en donde el agente terapéutico comprende una sal soluble en agua, prodroga o sal de una prodroga, de una droga inhibitoria selectiva de COX-2 seleccionada de celecoxib, deracoxib, valdecoxib, rofecoxib, hetericoxib, 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-ona y 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2H)-piridazinona.
3. La composición de la reivindicación 1 en donde el agente terapéutico comprende una sal, prodroga o sal de una prodroga solubles en agua, de valdecoxib.
4. La composición de la reivindicación 1 en donde el agente terapéutico comprende parecoxib o una sal de ella.
5. La composición de la reivindicación 1 en donde el agente terapéutico comprende parecoxib sodio.

131

6. La composición de la reivindicación 1 en donde el agente terapéutico comprende ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopirram-3-carboxílico o una sal soluble en agua del mismo.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el agente terapéutico está presente en una cantidad entre 40% a cerca de 85%, preferiblemente cerca de 50% a cerca de 80%, en peso de la composición.
8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el agente amortiguador está presente en una cantidad entre cerca de 10% a cerca de 60%, preferiblemente cerca de 20% a cerca de 50%, en peso de la composición.
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que consiste esencialmente del agente terapéutico y del agente de amortiguador.

10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el agente amortiguador se selecciona de fosfato de sodio y potasio, citratos de sodio y potasio, mono-, di- y trietanolaminas, trometaminas y mezclas de estos.
11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el agente amortiguador se selecciona de fosfatos dibásicos de sodio y potasio y trometamina.
12. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el agente amortiguador es fosfato dibásico de sodio.
13. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que, luego de la reconstitución, tiene un pH entre cerca de 7 a cerca de 9.
14. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que tiene suficiente porosidad para permitir una disolución rápida

del agente terapéutico luego de la reconstitución.

15. Una solución inyectable preparada por medio de reconstituir una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en un solvente parenteralmente aceptable.
16. La solución de la reivindicación 15 en donde el solvente es un solvente acuoso.
17. La solución de la reivindicación 16 que tiene un pH de cerca de 7,5 a cerca de 8,5.
18. La solución de la reivindicación 16 en donde el solvente acuoso contiene dextrosa y/o cloruro de sodio.
19. Un artículo de manufactura que comprende un frasco sellado que tiene contenido en él una cantidad de dosificación unitaria de una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en una condición estéril.

20. El artículo de manufactura de la reivindicación 19 en donde la composición comprende como agente terapéutico parecoxib sodio en una cantidad dosificada de cerca de 1 mg a cerca de 200 mg, preferiblemente cerca de 5 mg a cerca de 120 mg, más preferiblemente a cerca de 10 mg a cerca de 100 mg, de parecoxib.
21. El artículo de manufactura de la reivindicación 19 en donde el frasco es un frasco multicompartimento.
22. Un proceso para preparar una composición reconstituible inhibitoria y selectiva de COX-2, el proceso comprende la etapa de liofilizar una solución acuosa que comprende:
- (a) al menos un agente terapéutico seleccionado de drogas y prodrogas inhibitorias selectivas de COX-2 y sales de esta, en una cantidad total terapéuticamente efectiva que constituye aproximadamente el 30% aproximadamente 90% en peso,

135

- (b) un agente amortiguador parenteralmente aceptable en una cantidad de aproximadamente 5% aproximadamente 60% en peso, y
- (c) otros ingredientes excipientes parenteralmente aceptables en una cantidad total de cero a aproximadamente 10% en peso,

de la composición; excluyendo agua; dicha etapa de liofilización resulta en la formación de un polvo fácilmente reconstituible.

23. El proceso de la reivindicación 22 en donde el agente terapéutico es parecoxib sodio.

24. El proceso de la reivindicación 23 en donde el agente amortiguador es fosfato dibásico de sodio.

25. El proceso de la reivindicación 24 en donde, antes de la etapa de liofilización, la solución es preparada disolviendo el parecoxib sodio y el fosfato dibásico de sodio en agua para inyección, esterilizada y luego medida en frascos, cada uno teniendo un volumen de

solución que tiene una cantidad de dosificación unitaria de parecoxib sodio, y los frascos son colocados en una cámara de liofilización.

26. El proceso de la reivindicación 25, en donde, en una etapa de preparación de la solución, el parecoxib sodio es agregado de último.

27. El proceso de una cualquiera de la reivindicaciones 24 a 26 en donde la etapa de liofilización comprende una fase de congelamiento, una fase primaria de secado y una fase secundaria desecado.

28. El proceso de la reivindicación 27 en donde:

(a) En la fase de congelado, la temperatura es bajada hasta una temperatura de congelamiento de cerca de -30°C a cerca de -60°C durante un periodo de cerca de 1 a cerca de 5 horas y es mantenida en la temperatura de congelamiento durante cerca de 0,5 a cerca de 24 horas;

- (b) En la fase desecado primario, un vacío de cerca de 25 a cerca de 500 μm de Hg es logrado, y la temperatura es elevada desde la temperatura de congelamiento hasta cerca de 0° C durante un periodo de cerca de 1 a cerca de 5 horas; y
- (c) En la fase secundaria de secado bajo vacío de cerca de 25 a cerca de 500 μm de Hg, la temperatura es elevada desde cerca de 0° C a un nivel por encima de la temperatura ambiente durante un periodo de cerca de una a cerca de cuatro horas y mantenida a la temperatura elevada de cerca de 3 a cerca de 12 horas;

Para resultar en un polvo que tiene un contenido de humedad de menos de cerca de 2% en peso.

29. El proceso de la reivindicación 27 en donde el tiempo de ciclo completo de liofilización es de cerca de 18 a cerca de 24 horas.

30. Un método para tratar o impedir un desorden mediado por COX-2 en un sujeto, el método

comprende reconstituir una cantidad de dosificación unitaria de una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en una cantidad fisiológicamente aceptable de un solvente parenteralmente aceptable líquido para formar una solución inyectable, y administrar la solución parenteralmente al sujeto.

31. El método de la reivindicación 30 en donde la administración parenteral es por inyección o infusión intradermal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intramedular, intraarticular, intrasinobial, intraespinal, intratecal o intracardiaca.
32. El método de la reivindicación 30 en donde la administración parenteral es por inyección o infusión intravenosa.
33. El método de la reivindicación 32 en donde la composición es inyectada intravenosamente como un bolo.

34. Un método para tratar o impedir un desorden mediado por COX-2 en un sujeto humano, el método comprende administrar parenteralmente parecoxib o una sal del mismo a un sujeto en una dosificación de parecoxib igual a una dosificación terapéuticamente efectiva de valdecoxib.
35. El método de la reivindicación 34 en donde el parecoxib o la sal del mismo es administrada en una cantidad de dosificación diaria de cerca de 1 mg a cerca de 200 mg, y preferiblemente cerca de 5 mg acerca de 120 mg, más preferiblemente cerca de 10 mg a cerca de 100 mg de parecoxib.
36. El método de la reivindicación 34 o la reivindicación 35 en donde el parecoxib o la sal del mismo es inyectada intravenosamente como un bolo.
37. Un artículo de fabricación que comprende un frasco sellado que tiene contenido en él una composición estéril parenteralmente suministrable que comprende parecoxib o una sal

ND

del mismo en una cantidad de dosificación de parecoxib igual a una dosificación terapéuticamente efectiva de valdecoxib.

38. El artículo de fabricación de la reivindicación 37 en donde la cantidad de dosificación de parecoxib es de cerca de 1 mg a cerca de 200 mg, preferiblemente cerca de 5 mg a cerca de 120 mg, más preferiblemente de cerca de 10 mg a cerca de 100 mg.
39. El artículo de fabricación de la reivindicación 37 o la reivindicación 38 en donde el parecoxib está presente como parecoxib sodio.
40. El artículo de fabricación de las reivindicaciones 37 o reivindicación 38 en donde el frasco es un frasco multicompartimento.

14/

HOJA 1/1

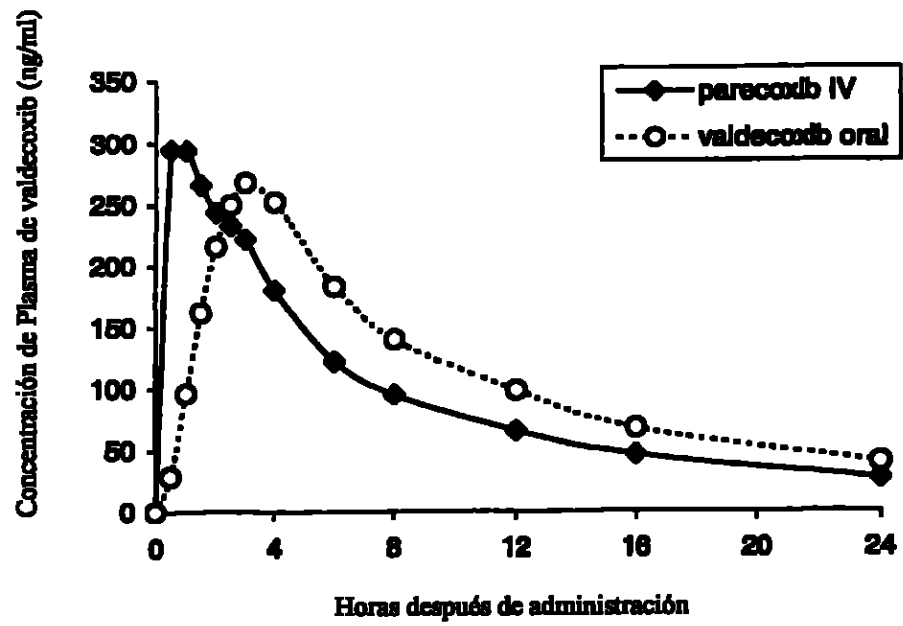


FIGURA 1

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 3317/1/PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US 02/ 10252	International filing date (day/month/year) 02/04/2002	Priority date (day/month/year) 03/04/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/42		
Applicant PHARMACIA CORPORATION et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 28/10/2002	Date of completion of this report 13/11/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer F RSTER W K Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



I. Basis of the report

143

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES**PCT****REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL****(Artículo 36 y Regla 70 PCT)**

Archivo de referencia del agente o solicitante

3317/1/PCT

PARA ACCIÓN COMPLEMENTARIAVer Notificación de Reporte de Examen Preliminar
Internacional (del PCT/IPEA/416)

Solicitud Internacional No.

PCT/US02/10252

Fecha de presentación internacional (día/mes/año)

02/04/2002

Fecha de Prioridad (día/mes/año)

03/04/2001

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o
clasificación nacional e IPC**A61K31**

Solicitante

PHARMACIA CORPORATION et al.

185

1. Este Reporte de Examen Preliminar Internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se remite al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consiste de un total de 2 hojas, incluyendo esta hoja de portada.

☐ Este reporte también se acompaña por ANEXOS, es decir hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas antes a esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de acuerdo con el PCT).

Estos anexos consisten de un total de _____ hojas.

3. Este Reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Base del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☐ Concepto de sin fundamento con respecto a
novedad, nivel inventivo y aplicabilidad
industrial
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Declaración motivada de acuerdo con el
Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel
inventivo o aplicabilidad industrial; las
citaciones y explicaciones ayudan a dicha
declaración
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud
internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud
internacional

Fecha de presentación de la petición

28/10/2002

Fecha de terminación de este reporte

142

13/11/2002

Nombre y dirección de correspondencia del IPEA/

European Patent Office
D-80298 Munich
Teléfono. (+ 49-89) 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49 - 89) 2399 - 4465

Oficial Autorizado

F RSTER W K

Teléfono No. (+ 49-89) 2399 2828

Aparece sello de la Oficina de Patentes Europea

Del PCT/IPEA/409 (hoja de portada) P20476 (Octubre 2002)

148

REPORTE DE EXAMEN**PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.

PCT/US02/10252

I. Bases del Reporte

La base de este reporte de examen preliminar internacional es la solicitud como se presentó originalmente.

V. Declaración motivada de acuerdo con la Regla 66.3(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como se definió en las reivindicaciones presenta los criterios mencionados en el Artículo 33(1)PCT, es decir parece ser novedosos, involucrar un nivel inventivo y ser aplicable industrialmente.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES**PCT****NOTIFICACIÓN RELACIONADA CON****LA PRESENTACIÓN O TRASPASO****DE DOCUMENTO DE PRIORIDAD**

(Instrucciones Administrativas PCT, Sección 411)

De la

OFICINA INTERNACIONAL

A:

FORBES, James, C.
Pharmacia Corporation
Corporate Patent Department
800 North Lindberg Blvd.
Mail Zone 04C
St. Louis, MO 63167
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Fecha de correspondencia (día/mes/año)

01 Julio 2002 (01.07.02)

Archivo de referencia del agente o solicitante

3317/1/PCT

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud internacional No.

PCT/US02/10252

Fecha de presentación internacional (día/mes/año)

02 Abril 2002 (02.04.02)

Fecha de Publicación internacional (día/mes/año)

No publicada aún

Fecha de prioridad (día/mes/año)

03 Abril 2001 (03.04.01)

Solicitante

PHARMACIA CORPORATION et al

1. Por medio de la presente se notifica que la fecha de recibo (excepto donde las letras "NR" aparecen en la columna a mano derecha) por la Oficina Internacional del (los) documento(s) de prioridad relacionado(s) a la(s) solicitud(es) oportunas indicadas adelante. A menos que se indique otra cosa por un asterisco que aparezca junto a una fecha de recibo o por las letras "NR", en la columna a mano derecha, el documento de prioridad relacionado es presentado o transmitido a la Oficina Internacional en cumplimiento con la Regla 17.1(a) o (b).



2. Ninguna notificación emitida previamente de estas actualizaciones y reemplazos con relación a la presentación o transmisión de documentos de prioridad.

3. Un asterisco(*) aparece junto a una fecha de recepción, en la columna a mano derecha, denota un documento de prioridad presentado o transmitido a la Oficina Internacional pero no en cumplimiento con la regla 17.1(a) o (b). En tal caso, la atención del solicitante se dirige a la Regla 17.1(c) que estipula que ninguna Oficina designada puede descuidar la prioridad reivindicada relacionada antes de dar al solicitante oportunidad, una vez entre a la fase nacional, de presentar el documento de prioridad dentro del límite de tiempo que se razonable de acuerdo con las circunstancias.

4. Las letras "NR" aparecen en la columna a mano derecha y denotan el documento de prioridad que no fue recibido por la Oficina Internacional o que el solicitante no requirió a la Oficina de recepción para preparar y transmitir a la Oficina Internacional, como lo estipula la Regla 17.1(a) o (b), respectivamente.

En tal caso, la atención del solicitante se dirige a la regla 17.1(c) que estipula que ninguna Oficina designada puede descuidar la prioridad reivindicada relacionada antes de dar al solicitante la oportunidad, una vez entre en la fase nacional, de presentar el documento de prioridad dentro de un límite de tiempo que se razonable de acuerdo con la circunstancias.

Fecha de prioridad

Abril 03 2001 (03.04.01)

Solicitud de prioridad No.

60/281,058

País de Oficina regional u Oficina de recepción PCT

Estados Unidos

Fecha de recepción de documento de prioridad

Mayo 17 2002 (17.05.02)

(aparece sello de recibido Julio 119 2002

PATENT DEPT

PHARMACIA CORP

CKOKIEL, IL)

The International Bureau of WIPO

34, chemin des Colombettes

1211 Geneva 20, Switzerland

facsimil NO. (41-22) 740.14.35

Oficial Autorizado

Khemais BRAHMI

TELÉFONO No. (41-22) 338.83.38

3213/1
CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, S. COLOMBIA

193

154 ~~157~~
Representación, Ratificación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation, ratification and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER-
OF-ATTORNEY

12482
16728

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

PHARMACIA CORPORATION

domiciliado (s) en/of 5200 Old Orchard Road,
Skokie, Illinois 60077, United States
of America,

por el presente ratificamos las solicitudes de patente
No. 01.087.295 y No. 01. 087.299

presentada por EMILIO FERRERO
como agente oficioso ante la Superintendencia de
Industria y Comercio
en Bogotá, Colombia
el 10 de octubre de 2001

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

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y

hereby ratify the patent applications
No. 01.087.295 y No. 01.087.299

filed without a Power of Attorney by EMILIO FERRERO

before the Superintendency of Industry and
Commerce

in Bogotá, Colombia

on October 10, 2001

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

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of

diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ of mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 13 Feb 02

en/in St. Louis, MO

por/by

Firma

PHARMACIA CORPORATION

Signature

J. Timothy Keane

Chief Counsel & Senior Director
Global IP

COMO NOTARIO PUBLICO (M) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA DE ESTE DOCUMENTO
QUE ME PRESENTO A LA VISTA

24 OCT 2003

[Handwritten signature]

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200__ ante mí, Notario Público o Funcionario Autorizado
de _____
compareció(eron) personalmente _____

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

Notario Público o Funcionario Autorizado – Notary Public or Attesting Official

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy 13 de Febrero de 2002
Compareció(eron) ante mí
J Timothy Keane
quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este
documento en representación de la Sociedad/compañía
denominada PHARMACIA CORPORATION

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:*

Resolución de la sociedad fechado
16 Marzo, 2001

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que PHARMACIA CORPORATION

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

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
5200 Old Orchard Road, Skokie, Illinois
60077, Estados Unidos de América.

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

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

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

Ciudad St. Louis

Estado Missouri

Hoy 13 Febrero de 2002

Notario Público o Funcionario Autorizado – Notary Public or Attesting Official

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen

CAVELIER ABOGADOS
WPP0DE01-181 (MINUTA N°12.1.1.2.6 USA)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
200__ before me, a Notary Public or Attesting Official of _____
personally appeared _____

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

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 13 day of February 2002
appeared before me
J Timothy Keane
who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company named
PHARMACIA CORPORATION

I certify:

1. That I have seen the following documents:*

Corporate Resolution dated
March 16, 2001

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That PHARMACIA CORPORATION

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

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is
5200 Old Orchard Road, Skokie, Illinois
60077, United States of America.

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

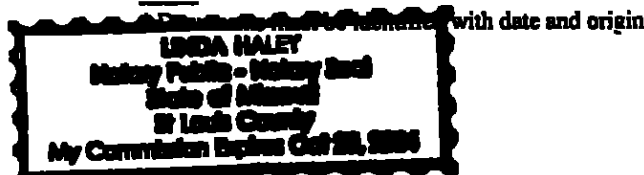
2.4. That Mr.(Messrs.) J. Timothy Keane

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

City St. Louis

State Missouri

This 13 day of February 2002



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

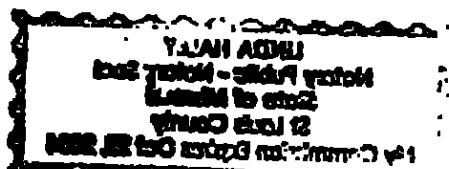
Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature

.....

COMO NOTARIA SEÑALÓ (X) DEL CÍRCULO
DE ESCRITA, HAY QUE CONSTATAR QUE LA
FOTOCOPIA CUMPLE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

24 OCT 2003



156

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

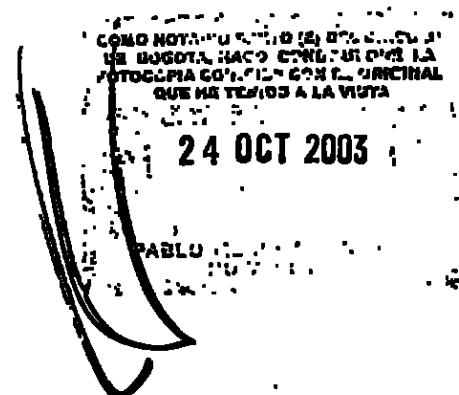
2. has been signed by LINDA HALEY
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
4. bears the seal/stamp of LINDA HALEY-NOTARY PUBLIC-STATE OF MISSOURI

Certified

5. at Jefferson City, Missouri
6. the 28th day of FEBRUARY, 2002
7. by Matt Blunt, Secretary of State, State of Missouri
8. No. 71512
9. Seal/Stamp
10. Signature:

Matt Blunt

Comm. 48 (12-2000)



157

TRADUCCIÓN OFICIAL NÚMERO 018/2002 REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 Y DEBIDAMENTE INSCRITO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, DE LOS SELLOS Y AUTENTICACIONES QUE APARECEN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN, RATIFICACIÓN Y PODER OTORGADO POR PHARMACIA CORPORATION DOMICILIADA EN 5200 OLD ORCHARD ROAD, SKOKIE, ILLINOIS 60077, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA POR EL CUAL RATIFICAN LAS SOLICITUDES DE PATENTE NÚMEROS 01.087.295 Y 01.087.299, PRESENTADAS POR EL DOCTOR EMILIO FERRERO ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DE BOGOTÁ, COLOMBIA EL DIA 10 DE OCTUBRE DE 2001, QUE IGUALMENTE OTORGA PODER A LOS DOCTORES EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 Y GERMÁN CAVELIER, TPA 832. Dado y firmado hoy 13 de febrero de 2002 en St. Louis, MO. Firmado: ilegible, a nombre de PHARMACIA CORPORATION, J. TIMOTHY KEANE, DIRECTOR PRINCIPAL Y ASESOR JURÍDICO PRINCIPAL, GLOBAL IP.

Certificado notarial en inglés y español, de fecha 13 de febrero de 2002 para certificar la comparecencia de J. Timothy Keane, representante de PHARMACIA CORPORATION, la existencia legal de dicha firma, su domicilio y la capacidad de J Timothy Keane para otorgar este poder. St. Louis, Missouri, 13 de febrero de 2002.

Firmado: Linda Haley. Sello: LINDA HALEY, NOTARIO PÚBLICO, SELLO NOTARIAL, ESTADO DE MISSOURI, CONDADO DE SAINT LOUIS, MI CARGO VENCE EL 23 DE OCTUBRE DE 2004.

24 OCT 2003

APOSTILLA:

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

1. Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por LINDA HALEY

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO

4. lleva el sello de LINDA HALEY, NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE MISSOURI

CERTIFICADO

5. en Jefferson City, Missouri

6. el 26 de febrero de 2002

7. por Matt Blunt, Secretario de estado, Estado de Missouri

8. Número 71512

9. Sello:

El sello del Secretario de estado de Missouri

10. Firma: Matt Blunt.

COLO: 12482-801-003-1

WPCL002G ID 3192

Bogotá, 15 de marzo de 2002

Eduardo Calado
Eduardo Calado Arce
"TRADUCCION OFICIAL"
ENL - SPA: CUB
Res. 341 Feb. 15 de 1999

CO SE ASISTE
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2002 MAR 15 P 12:08
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

431162
Eduardo Calado
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUERZAS INDICADAS

COMO NOTARIO JEFTE EN DEL CIRCULO
DE BOGOTA, N-CC CONSTA QUE LA
FOTOCOPIA CUMPLE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 OCT 2003
PASE

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
ROSA, HAGO CONSTAR QUE LA ANTERIORES
PUEBLO DE ROSA

Beltrán Roques

IDENTIFICADOS CON N.º (2)

SANTAFE DE ROSA 15 MAR 2602



SANTAFE DE BOGOTÁ 15 MAR 2602



24 OCT 2003

31.12.2017
 10.01.2018
 21.01.2018

5011E#

159

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA Y CORRECCION
Radicacion : 03095518 00000000 Folios: 159
Fecha : 2003-10-27 17:05:11
Tramite : 011 PCI-PATENT 3/9 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2.20 DIVISION DE NUEVA CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 75,140
FECHA : OCTUBRE 15 DE 2003

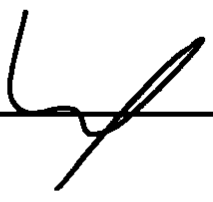
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15534393	15/10/2003	20,461,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01 01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL :	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo ~~13980-841-001-9~~
Colo 12482-841-006-6

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que 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:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
EMILIO FERRERO
Apoderado
FARMACIA CORPORATION

Oficio N°
00495

ASUNTO:	Radicación N°	03-95518
	Solicitud internacional	PCT/US02/10252
	Fecha inicio fase nacional	03/11/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

IRIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la División de Nuevas Creaciones. (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 13 FNE 2004.