



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Q.F.

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-105192

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TÍTULO** COMPOSICIÓN INHIBIDORA SELECTIVA DE LA
CICLOOXIGENASA - 2 PERFECTIBLES EN PIEL

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** PHARMACIA CORPORATION

DOMICILIO 800 NORTH LINDBERGH BLVD, MAIL ZONE
04E, ST. LOUIS, MO. 63167 ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** CARLOS Z. OLARTE.

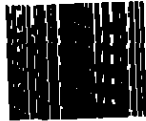
22. **BOGOTÁ, D. C.,** NOVIEMBRE 28, 2003
202099

PETITORIO

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 105192 00



SUPERINTENDENCIA Y LICENCIACIÓN
Radicación : 03105192 00000000 Folios: 139
Fecha (MM/AA): 2003-11-28 16:28:41
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

licación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PHARMACIA CORPORATION.

Dirección: 800 North Lindbergh Blvd., Mail Zone 04E, St. Louis,
MO 63167 Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio:

Lugar de Constitución:

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.

Teléfono: 6386200

Fax: 6386201

E-Mail: filings@olartenisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/17067

Fecha Mayo 30, 2002

Publicación Internacional No. WO 02/096435

Fecha Diciembre 5, 2002

⑥

Título (54)

COMPOSICIÓN INHIBIDORA SELECTIVA DE LA CICLOOXIGENASA-2 PERMEABLE EN PIEL.

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K31/635

⑧

Prioridad

SI ☒NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Mayo 31, 2001

Noviembre 13, 2001

(31) Número de Solicitud

60/294,838

60/350,756

⑨

Comprobante de pago No. 84,504

Fecha 03-11-20

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional 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 12 x 12
- ☐ 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
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 de Bía T.P. 74295

LISTA DE INVENTORES

GUANG WEI LU
3172 Birchwood Court,
Ann Arbor, MI 48105
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: CHINA

GARY D. EWING
8419 Finch Drive,
Kalamazoo, MI 49009
Estados Unidos de América
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

PRAVEEN TYLE
8514 Plover Drive,
Kalamazoo, MI 49009
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

BRENDA M. STOLLER
6208 Independence Drive,
Portage, MI 49024
Estados Unidos de América
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

RAJEEV GOKHALE
1817 Waxwing Lane,
Libertyville, IL 60048
Estados Unidos de América
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

ASHWINI GADRE
12943 Banyan Town Drive,
St. Louis, MI 63146
Estados Unidos de América
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

1/4
4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03105192 00000000 Folios: 139
Fecha (AMD): 2003-11-20 16:30:41
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 84,504
FECHA : NOVIEMBRE 20 DE 2003

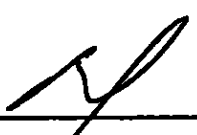
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13594215	20/11/2003	2,500,000.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 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. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 December 2002 (05.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/096435 A2

(51) International Patent Classification: A61K 31/635,
31/415, 31/42, 31/365, 31/444, 31/4418, 31/122, 31/352,
31/50, 47/10, A61P 29/00

(US). GADRE, Ashwin [US/US]; 12943 Banyan Town
Drive, St-Louis, MO 63146 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/17067

(74) Agents: FORBES, James, C. et al.; Pharmacia Corpora-
tion, Corporate Patent Department, 800 North Lindbergh
Blvd., Mail Zone 04E, St. Louis, MI 63167 (US).

(22) International Filing Date: 30 May 2002 (30.05.2002)

(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, GE, 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.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/294,838 31 May 2001 (31.05.2001) US
60/350,756 13 November 2001 (13.11.2001) US

(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).

(71) Applicant (for all designated States except US): PHAR-
MACIA CORPORATION [US/US]; Corporate Patent
Department, 800 North Lindbergh Blvd., Mail Zone 04E,
St. Louis, MO 63167 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LU, Guang,
Wei [CN/US]; 3172 Birchwood Court, Ann Arbor, MI
48105 (US). EWING, Gary, D. [US/US]; 8419 Finch
Drive, Kalamazoo, MI 49009 (US). TYLE, Praveen
[US/US]; 8514 Plover Drive, Kalamazoo, MI 49009 (US).
STOLLER, Brenda, M. [US/US]; 6208 Independence
Drive, Portage, MI 49024 (US). GOKHALE, Rajeev
[US/US]; 1817 Waxwing Lane, Libertyville, IL 60048

Published:

without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/096435 A2

(54) Title: SKIN-PERMEABLE SELECTIVE CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR COMPOSITION

(57) Abstract: A dermally deliverable pharmaceutical composition comprises at least one selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitory drug or prodrug thereof solubilized in a pharmaceutically acceptable carrier that comprises a low molecular weight mono-
hydric alcohol, and exhibits a skin permeation rate of the therapeutic agent at least equal to that exhibited by a reference solution of
the therapeutic agent in 70% aqueous ethanol. A method of effecting targeted delivery of a selective COX-2 inhibitory drug to a site
of pain and/or inflammation in a subject comprises topically administering such a composition to skin of the subject, preferably at
a locus overlying or adjacent to the site of pain and/or inflammation. A method of effecting systemic treatment of a subject having
a COX-2 mediated disorder comprises transdermally administering such a composition, preferably by contacting the composition
with an area of skin of the subject not greater than about 400 cm².

SKIN-PERMEABLE SELECTIVE CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR
COMPOSITION

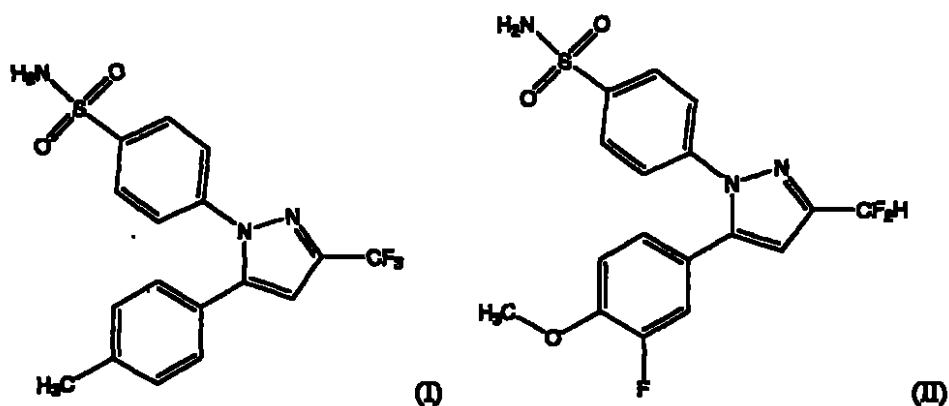
FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to pharmaceutical compositions containing a selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitory drug, in particular to such compositions that are suitable for administration to skin to provide a local or systemic therapeutic effect. The invention also relates to processes for preparing such compositions and to methods of treatment comprising administration of such compositions to skin of a subject in need thereof.

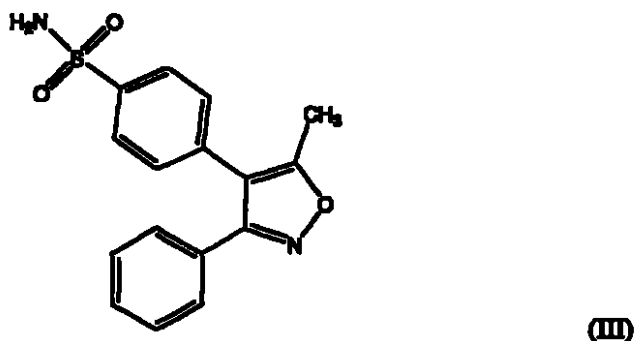
BACKGROUND OF THE INVENTION

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 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-inflammatory, antipyretic, analgesic and other useful therapeutic effects while minimizing or eliminating such adverse side effects. Selective COX-2 inhibitory drugs have therefore represented a major advance in the art.

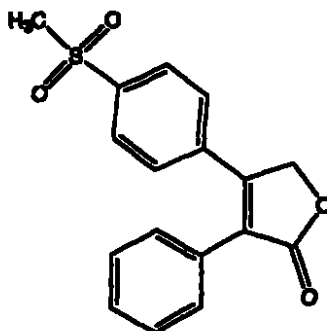
Numerous compounds have been reported having therapeutically and/or prophylactically useful selective COX-2 inhibitory effect, and have been disclosed as having utility in treatment or prevention of specific COX-2 mediated disorders or of such disorders in general. Among such compounds are a large number of substituted pyrazolyl benzenesulfonamides as reported in U.S. Patent No. 5,466,823 to Talley *et al.*, including for example the compound 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide, also referred to herein as celecoxib (I), and the compound 4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-difluoromethyl]-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide, also referred to herein as deracoxib (II).



Other compounds reported to have therapeutically and/or prophylactically useful selective COX-2 inhibitory effect are substituted isoxazolyl benzenesulfonamides as reported in U.S. Patent No. 5,633,272 to Talley *et al.*, including for example the compound 4-[5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide, also referred to herein as valdecoxib (III).



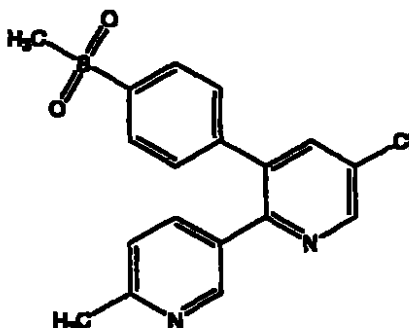
Still other compounds reported to have therapeutically and/or prophylactically useful selective COX-2 inhibitory effect are substituted (methylsulfonyl)phenyl furanones as reported in U.S. Patent No. 5,474,995 to Ducharme *et al.*, including for example the compound 3-phenyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5H-furan-2-one, also referred to herein as rofecoxib (IV).



(IV)

U.S. Patent No. 5,981,576 to Belley *et al.* discloses a further series of (methylsulfonyl)phenyl furanones said to be useful as selective COX-2 inhibitory drugs, including 3-(1-cyclopropylmethoxy)-5,5-dimethyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5H-furan-2-one and 3-(1-cyclopropylethoxy)-5,5-dimethyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-5H-furan-2-one.

U.S. Patent No. 5,861,419 to Dube *et al.* discloses substituted pyridines said to be useful as selective COX-2 inhibitory drugs, including for example the compound 5-chloro-3-(4-methylsulfonyl)phenyl-2-(2-methyl-5-pyridinyl)pyridine, also referred to herein as etoricoxib (V).

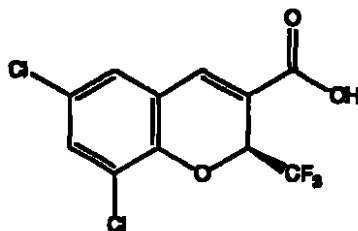


(V)

European Patent Application No. 0 863 134 discloses the compound 2-(3,5-difluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-cyclopenten-1-one said to be useful as a selective COX-2 inhibitory drug. International Patent Publication No.

WO 99/11605 discloses 5-alkyl-2-arylamino phenylacetic acids and derivatives thereof, including the compound 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid and salts thereof, said to be selective inhibitors of COX-2.

U.S. Patent No. 6,034,256 to Carter *et al.* discloses a series of 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 (VI).

119
9

(VI)

International Patent Publication No. WO 00/24719 discloses substituted pyridazinones said to be useful as selective COX-2 inhibitory drugs, including the compound 2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(2H)-pyridazinone.

Selective COX-2 inhibitory drugs have been formulated in a variety of ways, principally for oral delivery. However, topical administration of such drugs has been suggested in general terms, for example in some of the above-cited patents.

Above-cited U.S. Patents No. 5,466,823 and No. 5,633,272 disclose that their subject compounds, which include celecoxib and valdecoxib, can be delivered topically. It is further disclosed in these patents that the compounds may be dissolved in water, polyethylene glycol, propylene glycol, ethanol, corn oil, cottonseed oil, peanut oil, sesame oil and benzyl alcohol.

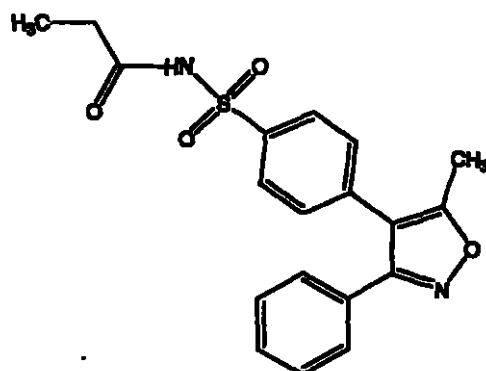
Above-cited U.S. Patent No. 5,474,995 discloses that its subject compounds, which include rofecoxib, can be formulated as creams, ointments, jellies, solutions or suspensions for topical use. Above-cited U.S. Patent No. 5,861,419 similarly discloses that its subject compounds, which include etoricoxib, can be formulated as creams, ointments, jellies, solutions or suspensions for topical use, and further suggests that topical formulations may generally be comprised of a pharmaceutical carrier, co-solvent, emulsifier, penetration enhancer, preservative system and emollient.

Above-cited U.S. Patent No. 6,034,256 discloses that its subject compounds, which include (S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid and salts thereof, can be applied as a topical ointment or cream for treatment of inflammations of external tissues, e.g., skin.

U.S. Patent No. 5,932,598 to Talley *et al.* discloses a class of water-soluble prodrugs of selective COX-2 inhibitory drugs, including the compound N-[[4-(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)phenyl]sulfonyl]propanamide, also referred to herein as parecoxib (VII), and salts thereof, for example the sodium salt, referred to herein as

parecoxib sodium. Parecoxib converts to the substantially water-insoluble selective COX-2 inhibitory drug valdecoxib following administration to a subject. Parecoxib 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

5 COX-1.



(VII)

Because of the high water solubility of parecoxib, particularly of salts such as parecoxib sodium, by comparison with most selective COX-2 inhibitory drugs such as celecoxib and valdecoxib, the prodrug parecoxib has been proposed for parenteral

10 use. See Talley *et al.* (2000), *J. Med. Chem.* 43, 1661-1663.

Above-cited U.S. Patents No. 5,932,598 and No. 6,034,256 disclose that their subject compounds can be applied as a topical ointment or cream for treatment of inflammations of external tissues, *e.g.*, skin. It is further disclosed therein that the aqueous phase of a cream base for such purpose may include at least 30% by weight

15 of a polyhydric alcohol such as propylene glycol, butane-1,3-diol, mannitol, sorbitol, glycerol, polyethylene glycol and mixtures thereof, and that the topical formulation may include a dermal penetration enhancer such as dimethylsulfoxide. It is still further disclosed therein that the subject compounds can be administered by a transdermal device, for example using a patch either of the reservoir and porous

20 membrane type or of a solid matrix variety.

U.S. Patent No. 5,607,690 to Akizawa discloses an external anti-inflammatory and analgesic plaster preparation containing the NSAID diclofenac in the form of its hydroxyethylpyrrolidine salt, which is reported to exhibit enhanced skin permeation by comparison with an otherwise similar preparation containing diclofenac sodium.

25 The low skin permeability of diclofenac sodium is stated therein to result from the low solubility in water of this salt.

11

International Patent Publication No. WO 99/62557 discloses a composition for transdermal administration of an NSAID comprising an absorption promoter that consists essentially of a diethylene glycol ether and a sorbitan ester, and an adhesive matrix.

- 5 International Patent Publication No. WO 00/41538 discloses a composition for transdermal administration of a drug comprising a blend of two or more acrylic-based polymers having differing functionalities.

- 10 International Patent Publication No. WO 00/51575 discloses a transdermal device containing a composition of an NSAID with a skin permeation enhancer selected from fatty alcohols, *e.g.*, oleyl alcohol and fatty acid esters, *e.g.*, glyceryl monooleate, isopropyl myristate.

- 15 International Patent Publication No. WO 97/29735 discloses a transdermal drug delivery system comprising a dermal penetration enhancer that is an ester sunscreen, preferably a long-chain alkyl ester of *p*-aminobenzoic acid, dimethyl *p*-aminobenzoic acid, cinnamic acid, methoxycinnamic acid or salicylic acid, for example octyl dimethyl *p*-aminobenzoate or octyl salicylate.

- 20 Administration of an NSAID, and more particularly of a selective COX-2 inhibitory drug, to the skin with the objective of achieving local or systemic therapeutic effect has therefore been widely contemplated in the art. However, there remains a need in the art for a selective COX-2 inhibitory drug composition that can be shown to exhibit a sufficient rate of skin permeation of the drug to achieve such effect.

- 25 Where a systemic effect is desired, the composition must be capable of delivering daily an amount of the drug by skin permeation at least equal to the minimum therapeutically effective daily dosage amount when the drug is given orally or parenterally. Furthermore, it is neither practical nor convenient to apply a drug over a very large area of skin to achieve this result; typically a maximum area for application is about 400 cm², but preferably a much smaller area of skin is treated.

- 30 For illustration, in the case of celecoxib, a typical minimum daily dosage amount by oral administration for an adult human is about 200 mg. A minimum permeation rate of 500 µg/cm².day over an area of 400 cm² is therefore needed to provide the minimum daily dosage amount of celecoxib. It is generally desirable to treat a much smaller area than 400 cm², thus the minimum permeation rate desired is

4/12
12

even higher than $500 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{day}$. Even where only local delivery is desired, a high permeation rate is still important, because the area of skin available for local application is generally no greater than about 140 cm^2 , often much less. In practice, a permeation rate of at least about $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{day}$, even for the most therapeutically potent selective COX-2 inhibitory drugs, is desirable in the great majority of situations.

Whether a systemic or local therapeutic effect is desired, it has therefore remained a difficult challenge to formulate a selective COX-2 inhibitory drug composition having therapeutic effectiveness when administered to an area of skin no greater than about 400 cm^2 .

SUMMARY OF THE INVENTION

There is now provided a dermally deliverable pharmaceutical composition comprising a therapeutic agent in a therapeutically effective amount solubilized in a solubilizing amount of a pharmaceutically acceptable carrier that comprises a low molecular weight monohydric alcohol, wherein (a) the therapeutic agent comprises at least one selective COX-2 inhibitory drug or prodrug thereof, and (b) a test sample of the composition provides a skin permeation rate of the therapeutic agent at least equal to that provided by a reference solution of the therapeutic agent in 70% aqueous ethanol.

A "reference solution" herein is one having the same concentration of the therapeutic agent as the test sample, up to the limit of solubility of the therapeutic agent in 70% aqueous ethanol. Such a reference solution is itself an embodiment of the present invention.

Preferably a skin permeation rate of not less than about $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{day}$ is provided by the test sample.

There is further provided a dermally deliverable pharmaceutical composition comprising a therapeutic agent solubilized in a solubilizing amount of a pharmaceutically acceptable carrier that comprises a low molecular weight monohydric alcohol, wherein the therapeutic agent comprises at least one selective COX-2 inhibitory drug or prodrug thereof and is present at a concentration in the composition of about 12.5 to about 400 mg/ml.

There is still further provided a dermally deliverable pharmaceutical composition comprising a therapeutic agent solubilized in a solubilizing amount of a

pharmaceutically acceptable carrier that comprises a low molecular weight monohydric alcohol, wherein the therapeutic agent comprises valdecoxib and/or a prodrug thereof and is present at a concentration in the composition of about 0.5 to about 400 mg/ml.

5 In preferred compositions of the invention, the carrier further comprises a skin permeation enhancer.

There is still further provided a method of effecting targeted delivery of a selective COX-2 inhibitory drug to a site of pain and/or inflammation in a subject, the method comprising topically administering a pharmaceutical composition as provided
10 herein to a skin surface of the subject, preferably at a locus overlying or adjacent to the site of pain and/or inflammation.

There is still further provided a method of effecting systemic treatment of a subject having a COX-2 mediated disorder, the method comprising transdermally administering a pharmaceutical composition as provided herein, preferably by
15 contacting the composition with an area of skin of the subject not greater than about 400 cm².

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

A dermally deliverable pharmaceutical composition of the invention comprises a therapeutic agent solubilized in a solubilizing amount of a
20 pharmaceutically acceptable carrier that comprises a low molecular weight monohydric alcohol. For example, the therapeutic agent can be present at an unsaturated, saturated or supersaturated concentration, so long as the therapeutic agent remains in solubilized form for an acceptable time period between preparation and use when stored in a closed container at normal ambient temperature.

25 What constitutes an "acceptable time period" is situation dependent, but is normally at least about 5 days, preferably at least about 30 days, more preferably at least about 6 months, still more preferably at least about 1 year, and most preferably at least about 2 years.

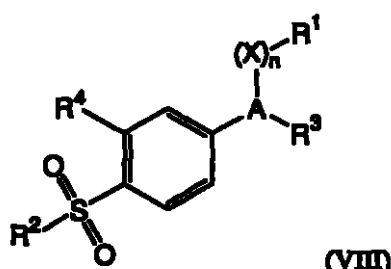
Optionally, in addition to a solubilized component of the therapeutic agent as
30 required herein, there can be a second component of the therapeutic agent that is present in particulate form, dispersed in the carrier, for example in stable suspension therein. This second component can act as a reservoir of the therapeutic agent to maintain substantial saturation of the solubilized component. However, it is generally

preferred that substantially all of the therapeutic agent is present in solubilized form.

The term "dermally deliverable" means that the composition is suitable for direct application to skin and permits absorption into the skin and/or permeation through the skin of the agent in an amount sufficient to provide local and/or systemic therapeutic effect.

The therapeutic agent comprises at least one selective COX-2 inhibitory drug or prodrug thereof. Any such selective COX-2 inhibitory drug or prodrug known in the art can be used.

A preferred selective COX-2 inhibitory drug useful herein is a compound of formula (VIII):



or a prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

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;

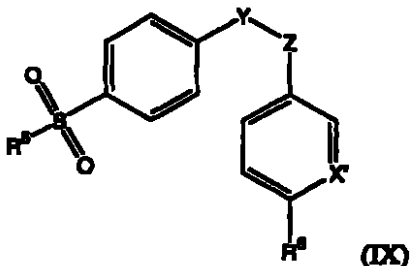
R¹ is at least one substituent selected from heterocyclyl, cycloalkyl, cycloalkenyl and aryl, and is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino,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

R² is methyl, amino or aminocarbonylalkyl;

R³ is one or more radicals selected from hydrido, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, oxo, cyano, carboxyl, cyanoalkyl, heterocycloxy, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyl, cycloalkyl, aryl, haloalkyl, heterocyclyl, cycloalkenyl,

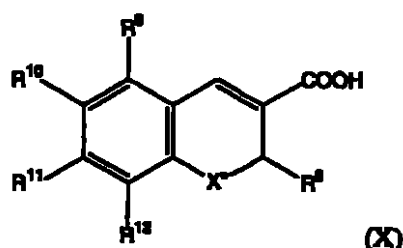
aralkyl, heterocyclalkyl, acyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl,
 alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, aralkenyl, alkoxyalkyl,
 arylthioalkyl, aryloxyalkyl, aralkylthioalkyl, aralkoxyalkyl,
 alkoxyaralkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonyl,
 5 aminocarbonylalkyl, alkylaminocarbonyl, N-arylaminocarbonyl, N-
 alkyl-N-arylaminocarbonyl, alkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkyl,
 alkylamino, N-arylamino, N-aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-
 alkyl-N-arylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, N-arylaminalkyl, N-
 aralkylaminalkyl, N-alkyl-N-aralkylaminalkyl, N-alkyl-N-
 10 arylaminalkyl, aryloxy, aralkoxy, arylthio, aralkylthio, alkylsulfinyl,
 alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-arylaminosulfonyl,
 arylsulfonyl and N-alkyl-N-arylaminosulfonyl, R³ being optionally
 substituted at a substitutable position with one or more radicals selected
 15 from alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, hydroxyl,
 hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, nitro,
 alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, halo, alkoxy and alkylthio; and
 R⁴ is selected from hydrido and halo.

Compositions of the invention are especially useful for selective COX-2
 inhibitory drugs having the formula (IX):



20 where R³ is a methyl or amino group, R⁶ is hydrogen or a C₁₋₄ alkyl or alkoxy group,
 X' is N or CR⁷ where R⁷ 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
 25 groups, or an isomer, tautomer, pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof.
 Preferred such five- to six-membered rings are cyclopentenone, furanone,
 methylpyrazole, isoxazoles and pyridine rings substituted at no more than one position.

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



where X' is O, S or N-lower alkyl; R⁸ is lower haloalkyl; R⁹ is hydrogen or halogen;

- 5 R¹⁰ is hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy or haloalkoxy, lower aralkylcarbonyl, 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.
- 10

A particularly useful compound of formula (X) is (S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid.

- Compositions of the invention are also useful for selective COX-2 inhibitory 5-alkyl-2-arylaminophenylacetic acids and derivatives thereof. Particularly useful
- 15 compounds of this class are 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid and pharmaceutically acceptable salts thereof.

- Illustratively, celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, 2-(3,5-difluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-cyclopentan-1-one, (S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid, 2-(3,4-
- 20 difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(2H)-pyridazinone, 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid and their salts, more particularly celecoxib, valdecoxib, parecoxib and its salts, rofecoxib and etoricoxib, are useful in the method and composition of the invention.

- In a presently preferred embodiment, the therapeutic agent comprises
- 25 valdecoxib and/or a prodrug thereof, for example parecoxib and/or a salt thereof, such as parecoxib sodium.

Valdecoxib used in compositions of the invention can be prepared by any known process, for example in the manner set forth in above-cited U.S. Patent No.

442
17

5,633,272. Parecoxib used in compositions of the invention can be prepared by any known process, for example in the manner set forth in above-cited U.S. Patent No. 5,932,598. Other selective COX-2 inhibitory drugs can be prepared by any known process, including processes set forth in patent publications disclosing such drugs; for example in the case of celecoxib in above-cited U.S. Patent No. 5,466,823 or in U.S. Patent No. 5,892,053 to Zhi *et al.*, incorporated herein by reference.

According to a first embodiment of the invention, the composition exhibits a skin permeation rate of the therapeutic agent at least equal to that provided by a reference solution of the therapeutic agent in 70% aqueous ethanol, preferably a rate of not less than about 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{day}$. When a skin permeation rate or range of such rates is indicated herein, it will be understood to mean a rate as determined by a standard test, illustratively a standard test using human cadaver skin.

As an example of such a test, a Franz diffusion cell can be used having a cadaver skin membrane of suitable area, *e.g.*, a disk of diameter 20 mm, and a suitable receptor fluid, as described more particularly in the Examples below. Suitable receptor fluids can be selected by one of skill in the art, but presently preferred receptor fluids are a 1% polysorbate 80 solution and a 6% polyethylene glycol (20) oleyl ether (oleth-20) solution. The receptor fluid is maintained at a suitable temperature, preferably a temperature approximating living human skin temperature. A receptor fluid temperature of 32°C has been found suitable. The membrane is oriented so that its internal surface, *i.e.*, the surface opposite the epidermal surface, is placed in contact with the receptor fluid. Air bubbles are removed from the receptor fluid, which is then allowed to equilibrate for 30 minutes with the membrane. A test sample of a composition is placed in contact with the epidermal surface of the membrane, and left in place for a desired period, for example 24 hours. At intervals during this period, and/or at the end of this period, concentration of one or more selective COX-2 inhibitory drugs is determined in the receptor fluid by a suitable analytical method, *e.g.*, high performance liquid chromatography (HPLC). This concentration is a measure of the amount of the drug or drugs that have permeated the skin membrane during the period of the test, and can be used to calculate a skin permeation rate of drug in units such as $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{day}$ or $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hour}$.

It will be understood that skin membranes exhibit significant variation in permeability, depending on source. Absolute permeation rates through such

membranes are therefore less meaningful than relative permeation rates by comparison with a reference composition. A standard reference composition adopted herein is a solution of the therapeutic agent in 70% aqueous ethanol. It has been found that such a reference composition, which is itself an embodiment of the invention, commonly provides a skin permeation rate of about $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{day}$ or greater, particularly if the therapeutic agent is in substantially saturated solution in the 70% aqueous ethanol. However, a composition is not excluded from the scope of the present invention if in a test using a particular skin membrane it provides a skin permeation rate lower than $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{day}$, so long as the rate is at least equal to that exhibited in a comparative test of the reference composition using a skin membrane from the same source.

Preferred permeation rates depend to some extent on the therapeutic potency of the drug or prodrug selected. In the case of celecoxib, for example, which requires relatively high blood levels for therapeutic effectiveness, the skin permeation rate is preferably not less than about $25 \mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{day}$, more preferably not less than about $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{day}$, still more preferably not less than about $75 \mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{day}$ and most preferably not less than about $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{day}$.

According to a second embodiment of the invention, the therapeutic agent in the composition comprises at least one selective COX-2 inhibitory drug or prodrug thereof and is present in the composition at a concentration of about 12.5 to about 400 mg/ml. Below this concentration range, for example at a concentration of 10 mg/ml (or about 1% by weight) the skin permeation rate for most selective COX-2 inhibitory drugs, even in the presence of a permeation enhancer, is likely to be too low to be therapeutically effective. Above this concentration range, for example at a concentration of about 40% by weight (which depending on the specific gravity of the composition can be equivalent to a concentration of about 420 to about 500 mg/ml), it is likely to be very difficult to solubilize most selective COX-2 inhibitory drugs, prodrugs or salts thereof.

Preferably in this embodiment the concentration of the therapeutic agent is about 12.5 to about 375 mg/ml, more preferably 12.5 to about 250 mg/ml and most preferably about 12.5 to about 125 mg/ml. It will be understood by one of skill in the art that for a drug having a relatively high dosage requirement (e.g., celecoxib) the optimum concentration is likely to be higher than for a drug having a relatively low

dosage requirement (e.g., valdecoxib).

Celecoxib compositions of the present invention, to be useful for transdermal application to give systemic delivery of the drug, preferably contain celecoxib in a concentration permitting a daily dosage amount of about 100 mg to about 400 mg, for example about 250 mg to about 350 mg, illustratively about 275 mg to about 325 mg. Preferably the concentration is such that this dosage amount can be provided by application of the composition one to four times a day, to a skin area of up to about 400 cm².

Valdecoxib compositions of the present invention, to be useful for transdermal application to give systemic delivery of the drug, preferably contain valdecoxib in a concentration permitting a daily dosage amount of about 10 mg to about 100 mg, preferably about 20 mg to about 80 mg, for example about 30 mg to about 40 mg, illustratively about 32 mg to about 38 mg, more particularly about 34 mg to about 36 mg. Preferably the concentration is such that this dosage amount can be provided by application of the composition one to four times a day, preferably one to two times a day, to a skin area of up to about 400 cm², preferably about 1 cm² to about 100 cm².

Parecoxib compositions of the present invention, to be useful for transdermal application to give systemic delivery of valdecoxib, preferably contain parecoxib or a salt thereof in a concentration permitting a daily dosage amount of about 10 mg to about 100 mg, preferably about 30 mg to about 80 mg, for example about 45 mg to about 75 mg, illustratively about 50 mg to about 70 mg. Preferably the concentration is such that this dosage amount can be provided by application of the composition one to four times a day, preferably one to two times a day, to a skin area of up to about 400 cm², preferably about 1 cm² to about 100 cm².

For other selective COX-2 inhibitory drugs and prodrugs, the concentration should provide a daily dosage amount in a range known to be therapeutically effective for such drugs and prodrugs. Preferably, the daily dosage amount is in a range providing therapeutic equivalence to celecoxib, valdecoxib or parecoxib in the daily dose ranges indicated immediately above.

According to a third embodiment of the invention, the therapeutic agent in the composition comprises valdecoxib and/or a prodrug thereof and is present in the composition at a concentration of about 0.5 to about 400 mg/ml, preferably about 0.5 to about 125 mg/ml. Concentration of the therapeutic agent by weight in this

1/20
20

embodiment is preferably about 0.05% to about 10%, more preferably about 0.5% to about 5%, particularly where the composition is to be used to effect targeted delivery of the therapeutic agent to a site of pain and/or inflammation from an overlying or adjacent skin surface.

5 In this third embodiment, a preferred prodrug is parecoxib or a salt thereof, for example parecoxib sodium.

Alternatively according to this third embodiment, the therapeutic agent can be valdecoxib alone or in combination with another drug.

It has surprisingly been found that a composition comprising both parecoxib or a salt thereof and a selective COX-2 inhibitory drug of low water solubility, for example celecoxib or valdecoxib, the skin permeation rate of the drug of low water solubility is greatly increased by comparison with a composition lacking the parecoxib. Thus, in a particular embodiment, the therapeutic agent in a composition as described above comprises parecoxib or a salt thereof and a selective COX-2
10 inhibitory drug of low water solubility. According to this embodiment, the drug of low water solubility can illustratively be selected from celecoxib, deracoxib, valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib, 2-(3,5-difluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-cyclopenten-1-one and 2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(2H)-pyridazinone.

20 According to any of the above embodiments, the therapeutic agent is preferably fully solubilized in the carrier.

The carrier comprises a pharmaceutically acceptable solvent for the therapeutic agent. For a therapeutic agent consisting of one or more water-soluble drugs or prodrugs, for example parecoxib sodium, water is a preferred solvent. For
25 drugs or prodrugs of low water solubility, one or more pharmaceutically acceptable organic solvents will be required. Such solvents can, for example, be selected from mono-, di- and polyhydric alcohols, illustratively including ethanol, isopropanol, n-butanol, 1,3-butanediol, propylene glycol, glycerol, glycofurol, myristyl alcohol, oleyl alcohol and polyethylene glycol (PEG), e.g., PEG having an average molecular weight of about 200 to about 800. Suitable PEGs include PEG-200, PEG-350, PEG-400, PEG-540 and PEG-600, with PEG-400 being preferred. Some of the above
30 solvents can function additionally as skin permeation enhancers.

Alternatively or in addition, a pharmaceutically acceptable glycol ether solvent

can be used, such as those conforming to formula (XI):



wherein R^1 and R^2 are independently hydrogen or C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, phenyl or benzyl groups, but no more than one of R^1 and R^2 is hydrogen; m is an integer of 2 to about 5; and n is an integer of 1 to about 20. It is preferred that one of R^1 and R^2 is a C_{1-4} alkyl group and the other is hydrogen or a C_{1-4} alkyl group; more preferably at least one of R^1 and R^2 is a methyl or ethyl group. It is preferred that m is 2. It is preferred that n is an integer of 1 to about 4, more preferably 2.

Glycol ethers useful in compositions of the present invention typically have a molecular weight of about 75 to about 1000, preferably about 75 to about 500, and more preferably about 100 to about 300. Importantly, such glycol ethers must be pharmaceutically acceptable and must meet all other conditions prescribed herein.

Non-limiting examples of glycols and glycol ethers that may be used in compositions of the present invention include ethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol dimethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether, ethylene glycol diethyl ether, ethylene glycol monobutyl ether, ethylene glycol dibutyl ether, ethylene glycol monophenyl ether, ethylene glycol monobenzyl ether, ethylene glycol butylphenyl ether, ethylene glycol terpinyl ether, diethylene glycol monomethyl ether, diethylene glycol dimethyl ether, diethylene glycol monoethyl ether, diethylene glycol diethyl ether, diethylene glycol divinyl ether, ethylene glycol monobutyl ether, diethylene glycol dibutyl ether, diethylene glycol monoisobutyl ether, triethylene glycol dimethyl ether, triethylene glycol monoethyl ether, triethylene glycol monobutyl ether, tetraethylene glycol dimethyl ether, and mixtures thereof. See for example Flick (1998): Industrial Solvents Handbook, 5th ed., Noyes Data Corporation, Westwood, NJ.

A presently preferred glycol ether solvent is diethylene glycol monoethyl ether, sometimes referred to in the art as DGME or ethoxydiglycol. It is available for example under the trademark Transcutol™ of Gattefossé Corporation.

According to the present invention, at least one solvent or skin permeation enhancer present is a low molecular weight monohydric alcohol. By "low molecular weight" in this context is meant having substantially lower molecular weight than myristyl alcohol. Preferred low molecular weight monohydric alcohols are C_{2-6} monohydric alcohols, for example ethanol, isopropanol, *n*-butanol or DGME.

4/22
22

It has surprisingly been found that an ethanol-water mixture as solvent for a selective COX-2 inhibitory drug such as celecoxib or valdecoxib generally gives a greater skin permeation rate of the drug than ethanol alone. Suitable weight ratios of ethanol to water are from about 50/50 to about 90/10. An optimum ratio is about 5 65/35 to about 75/25, for example about 70/30. Thus a composition having a carrier consisting of ethanol alone will typically not meet the criterion established herein of providing a skin permeation rate at least equal to that provided by a reference solution of the therapeutic agent in 70% aqueous ethanol.

Compositions of the present invention optionally comprise one or more 10 pharmaceutically acceptable co-solvents. Non-limiting examples of co-solvents suitable for use in compositions of the present invention include any solvent listed above; N-methyl-2-pyrrolidinone (NMP); oleic and linoleic acid triglycerides, for example soybean oil; caprylic/capric triglycerides, for example Miglyol™ 812 of Huls; caprylic/capric mono- and diglycerides, for example Capmul™ MCM of 15 Abitec; benzyl phenylformate; diethyl phthalate; triacetin; polyoxyethylene caprylic/capric glycerides such as polyoxyethylene (8) caprylic/capric mono- and diglycerides, for example Labrasol™ of Gattefossé; medium chain triglycerides; propylene glycol fatty acid esters, for example propylene glycol laurate; oils, for example corn oil, mineral oil, cottonseed oil, peanut oil, sesame seed oil and 20 polyoxyethylene (35) castor oil, for example Cremophor™ EL of BASF; polyoxyethylene glyceryl trioleate, for example Tagat™ TO of Goldschmidt; polyoxyethylene sorbitan esters, for example polysorbate 80; and lower alkyl esters of fatty acids, for example ethyl butyrate, ethyl caprylate and ethyl oleate.

It is preferred to include as a component of the carrier a skin permeation 25 enhancer.

In one embodiment, a permeation enhancer selected from terpenes, terpenoids, fatty alcohols and derivatives thereof is present in the carrier. Examples include oleyl alcohol, thymol, menthol, carvone, carveol, citral, dihydrocarveol, dihydrocarvone, neomenthol, isopulegol, 4-terpinenol, menthone, pulegol, camphor, geraniol, 30 α -terpineol, linalool, carvacrol, *trans*-anethole, isomers thereof and racemic mixtures thereof. Optionally more than one such permeation enhancer, for example a fatty alcohol and a terpene or terpenoid, can be present. Thus, in an illustrative embodiment, a composition of the invention comprises as penetration enhancers oleyl

alcohol and thymol.

Fatty acids such as oleic acid and their alkyl and glyceryl esters such as isopropyl laurate, isopropyl myristate, methyl oleate, glyceryl monolaurate, glyceryl monooleate, glyceryl dilaurate, glyceryl dioleate, etc. also can be used as permeation enhancers. Fatty acid esters of glycolic acid and its salts, for example as disclosed in International Patent Publication No. WO 98/18416, incorporated herein by reference, are also useful permeation enhancers. Examples of such esters include lauroyl glycolate, caproyl glycolate, cocoyl glycolate, isostearyl glycolate, sodium lauroyl glycolate, tromethamine lauroyl glycolate, etc. Also useful as permeation enhancers are lactate esters of fatty alcohols, for example lauryl lactate, myristyl lactate, oleyl lactate, etc. An example of a particularly preferred permeation enhancer is glyceryl monolaurate.

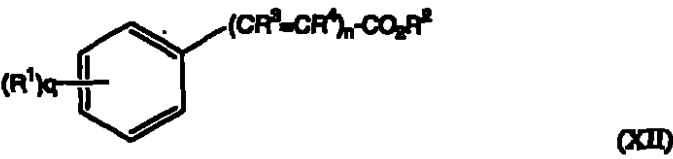
Other permeation enhancers include hexahydro-1-dodecyl-2H-azepin-2-one (laurocapram, AzoneTM) and derivatives thereof, dimethylsulfoxide (DMSO), n-decyl methylsulfoxide, salicylic acid and alkyl esters thereof, e.g., methyl salicylate, N,N-dimethylacetamide, dimethylformamide, N,N-dimethyltoluamide, 2-pyrrolidinone and N-alkyl derivatives thereof, e.g., NMP and N-octyl-2-pyrrolidinone, 2-nonyl-1,3-dioxolane, eucalyptol and sorbitan esters.

An illustrative carrier comprises DMSO and water in a ratio of 100:0 to about 10:90 by volume.

Another illustrative carrier comprises oleyl alcohol and propylene glycol in a ratio of about 20:80 to about 5:95 by volume.

Yet another illustrative carrier comprises laurocapram and propylene glycol in a ratio of about 20:80 to about 5:95 by volume.

In a particular embodiment, the carrier comprises as a permeation enhancer a sunscreen. This can be an ester sunscreen as described, for example, in above-cited International Patent Publication No. WO 97/29735, incorporated herein by reference. Preferred permeation enhancers according to this embodiment are compounds of formula (XII):



where R^1 groups are independently hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, hydroxyl or NR^5R^6 groups in which R^5 and R^6 are independently hydrogen or lower alkyl groups or R^5 and R^6 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- or 6-membered heterocyclic ring; R^2 is a C_{5-18} linear, branched or cyclic alkyl group; R^3 is a hydrogen or phenyl group; R^4 is a hydrogen or cyano group; n is 0 or 1; and q is 1 or 2. R^2 in a compound of formula (XII) is preferably a C_{5-12} alkyl group, most preferably an isoamyl, octyl (i.e., 2-ethylhexyl), menthyl or homomenthyl group.

Particularly preferred compounds of formula (XII) are alkyl esters of *p*-aminobenzoic acid (PABA), *p*-dimethylaminobenzoic acid, 2-aminobenzoic acid, cinnamic acid, *p*-methoxycinnamic acid, salicylic acid and 2-cyano-3,3-diphenylacrylic acid, for example 2-ethylhexyl *p*-dimethylaminobenzoate (Padimate O), 2-ethylhexyl *p*-methoxycinnamate, 2-ethylhexyl salicylate, menthyl salicylate, homomenthyl salicylate (homosalate), menthyl 2-aminobenzoate and 2-ethylhexyl 2-cyano-3,3-diphenylacrylate (octocrylene).

Compounds of formula (XII) are useful as permeation enhancers herein even if they are not effective as sunscreens.

Alternatively the sunscreen can be other than an ester sunscreen, for example a benzophenone sunscreen or modification thereof, such as 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone (oxybenzone), 2,2'-dihydroxy-4-methoxybenzophenone (dioxbenzone), 5-benzoyl-4-hydroxy-2-methoxybenzenesulfonic acid (sulisobenzene) or 1-(*p*-*tert*-butylphenyl)-3-(*p*-methoxyphenyl)-1,3-propanedione (avobenzene).

Other ingredients of the carrier can include one or more excipients selected from thickening agents, surfactants, emulsifiers, antioxidants, preservatives, stabilizers, colors and fragrances. A skin irritation reducing agent, such as vitamin E, glycyrrhetic acid or diphenhydramine, can also be present.

A composition of the invention can be in any liquid or semi-solid dosage form suitable for topical application to skin and can be formulated according to conventional methods known in the art. A dosage form as contemplated herein is one that does not have as a component thereof a solid backing material, although, following application of the composition to skin, an occluding material such as a dressing or bandage can, if desired, be applied over the treated area without removing

4/25
25

the composition or method of treatment thereof from the scope of the present invention. A liquid or semi-solid dosage form of the invention can comprise a solution, a suspension and/or an emulsion.

A suitable dosage form can be for example a cream, paste, gel, ointment, lotion or aerosol. The concentration of therapeutic agent in the dosage form depends on the selective COX-2 inhibitory drug(s) or prodrug(s) in question, the desired dosage amount of such drug(s) or prodrug(s) to be administered, the desired frequency of administration, the selection of permeation enhancer if any, the nature of the dosage form and other factors.

A non-limiting illustrative paste, ointment, gel or cream is a composition of the invention comprising at least one selective COX-2 inhibitory drug or prodrug, at least one solvent, at least one skin permeation enhancer and at least one thickening agent. Suitable thickening agents for ointments, gels and creams include without limitation hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxyethylcellulose, ethylcellulose, carboxymethylcellulose, dextran, guar gum, polyvinylpyrrolidone (PVP), pectin, starch, gelatin, casein, acrylic acid, acrylic acid esters, acrylic acid copolymers, vinyl alcohols, alkoxy polymers, polyethylene oxide polymers, polyethers and the like.

Illustratively such a composition can comprise amounts of these ingredients as follows (all percentages by weight):

selective COX-2 inhibitory drug or prodrug	1.25-10%
solvent(s) (e.g., 70% ethanol, 30% water)	50-97%
co-solvent(s) and/or surfactant(s)	0-15%
skin permeation enhancer(s)	2-20%
thickening agent(s)	1-5%

Where the skin permeation enhancers comprise a fatty alcohol and a terpene or terpenoid, e.g., oleyl alcohol and thymol, suitable amounts of these in the illustrative composition described immediately above are 2-10% by weight of the fatty alcohol and 1-6% by weight of the terpene or terpenoid. Amounts outside these ranges can also be useful in particular situations.

Certain compounds listed above as permeation enhancers can function as topical analgesics in their own right. For example, methyl salicylate, menthol or a combination thereof (as found, for example, in Bengay® products of Pfizer) can

4/26
26

provide complementary analgesia when included in a composition of the present invention. In particular, such compounds can provide early-onset, short-term analgesia that complements the longer-term, sustained analgesic and anti-inflammatory effects of the selective COX-2 inhibitory drug or prodrug. In
5 compositions of the invention comprising methyl salicylate and menthol, suitable amounts are 5-30% by weight of methyl salicylate and 2-20% by weight of menthol. Amounts outside these ranges can also be useful in particular situations.

An embodiment of the invention is a composition suitable for application to skin by means of an applicator such as an aerosol, a spray, a pump-pack, a brush or a
10 swab. Preferably, such an applicator provides fixed or variable metered dose application, as exemplified by a metered dose aerosol, a stored-energy metered dose pump or a manual metered dose pump. According to this embodiment, application is most preferably performed by means of a topical metered dose aerosol combined with an actuator nozzle shroud which together accurately control the amount and/or
15 uniformity of the dose applied. The shroud can help control the distance of the nozzle from the skin, a function that can alternatively be achieved by means of a spacer-bar or the like. Another function of the shroud is to enclose the treated area of the skin in order to prevent or limit bounce-back and/or loss of the composition. Preferably the area of application defined by the shroud is substantially circular in shape. The
20 composition may be propelled by a pump-pack or more preferably by use of an aerosol propellant such as a hydrocarbon or hydrofluorocarbon propellant, nitrogen, nitrous oxide, carbon dioxide or an ether, for example dimethyl ether.

In a particular embodiment, a cream, paste, gel, ointment, lotion or aerosol composition of the invention comprises as a skin permeation enhancer a sunscreen,
25 *e.g.*, octyl *p*-dimethylaminobenzoate (octyl dimethyl PABA or Padimate O). A suitable amount of such a sunscreen in the composition is 1-10%, preferably 2-8%, by weight.

In this embodiment the sunscreen can have a dual function as a sunscreen (*i.e.*, protectant against sunburn or other ultraviolet injury to skin) and permeation enhancer
30 for the selective COX-2 inhibitory drug or prodrug. Where the drug or prodrug is to be administered for relief of pain and/or inflammation arising from such injury, a composition of this embodiment can be especially useful. Optionally other typical ingredients of sunscreen preparations can be included, such as titanium dioxide.

7/27
27

A particular feature of the present invention is that the dosage form can be designed so that the drug penetrates the skin to deliver a therapeutically effective amount of the drug to a target site such as epidermal, dermal, subcutaneous, muscular and articular organs and tissues while maintaining systemic levels of the drug not
5 greatly in excess of a minimum therapeutically effective level. Thus pharmaceutical compositions as described above can be used to effect targeted delivery of a selective COX-2 inhibitory drug to an external or internal site of pain and/or inflammation in a subject. According to a therapeutic method of the invention, a composition as provided herein is topically administered to a skin surface of the subject, preferably at
10 a locus overlying or adjacent to the site of pain and/or inflammation.

Pharmaceutical compositions as described above can also be used to effect systemic treatment of a subject having a COX-2 mediated disorder. According to a therapeutic method of the invention, a pharmaceutical composition as provided herein is administered transdermally, preferably by contacting the composition with an area
15 of skin of the subject not greater than about 400 cm².

In either of the above methods, the composition according to a first embodiment is a dermally deliverable pharmaceutical composition comprising a therapeutic agent solubilized in a pharmaceutically acceptable carrier that comprises a C₂₋₆ monohydric alcohol, wherein the therapeutic agent comprises at least one
20 selective COX-2 inhibitory drug or prodrug thereof, and wherein the composition exhibits a skin permeation rate of the therapeutic agent at least equal to that exhibited by a reference solution of the therapeutic agent in 70% aqueous ethanol, preferably a rate of not less than about 10 µg/cm².day, more preferably not less than about 50 µg/cm².day.

In either of the above methods, the composition according to a second embodiment is a dermally deliverable pharmaceutical composition comprising a therapeutic agent solubilized in a pharmaceutically acceptable carrier that comprises a C₂₋₆ monohydric alcohol, wherein the therapeutic agent comprises at least one
25 selective COX-2 inhibitory drug or prodrug thereof and is present at a concentration in the carrier of about 12.5 to about 400 mg/ml.
30

In either of the above methods, the composition according to a third embodiment is a dermally deliverable pharmaceutical composition comprising a therapeutic agent solubilized in a pharmaceutically acceptable carrier that comprises a

C₂₋₆ monohydric alcohol, wherein the therapeutic agent comprises valdecoxib and/or a prodrug thereof and is present at a concentration in the carrier of about 0.5 to about 400 mg/ml.

Therapeutic methods and compositions of the invention are useful in treatment
5 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 of conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
10 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, reduced potential for renal side effects such as reduction in renal function leading to fluid retention and exacerbation of hypertension, reduced effect on bleeding times including inhibition of
15 platelet function, and possibly a lessened ability to induce asthma attacks in aspirin-sensitive asthmatic subjects, 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
20 or with a recurrent history of 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,
25 including but not limited to rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies, gouty 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 infectivity, apoptosis including HIV-induced apoptosis, lumbago, liver disease
30 including hepatitis, skin-related conditions such as psoriasis, eczema, acne, burns, dermatitis and ultraviolet radiation damage including sunburn, and post-operative inflammation including the following ophthalmic surgery such as cataract surgery or refractive surgery.

429
29

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

Such compositions are useful in treating inflammation in such diseases as
5 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, sarcoidosis, nephrotic syndrome, Behcet's syndrome, polymyositis, gingivitis, nephritis, hypersensitivity, swelling occurring after injury including brain edema,
10 myocardial ischemia, and the like.

Such compositions are useful in treatment of ophthalmic diseases, such as retinitis, conjunctivitis, retinopathies, uveitis, ocular photophobia, and of acute injury to the eye tissue.

Such compositions are useful in treatment of pulmonary inflammation, such as
15 that associated with viral infections and cystic fibrosis, and in bone resorption such as 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,
20 ischemia and trauma. The term "treatment" in the present context includes partial or 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 syndrome and liver disease.

Such compositions are used in treatment of pain, including but not limited to
25 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,
30 sprains and strains, myositis, neuralgia, synovitis, arthritis, including rheumatoid 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 transplant atherosclerosis, myocardial infarction, embolism, stroke, thrombosis including venous thrombosis, angina including unstable angina, coronary plaque
- 5 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.
- 10 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
- 15 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.
- 20 Such compositions are useful in the treatment of pre-cancerous diseases, such as actinic keratosis.
- Such compositions are useful in prevention, treatment and inhibition of benign and malignant tumors and neoplasia including neoplasia in metastasis, for example in colorectal cancer, brain cancer, bone cancer, epithelial cell-derived neoplasia
- 25 (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, 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
- 30 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, 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 prevent polyps from forming in patients at risk of FAP.

- 5 More particularly, the compositions can be used in treatment, prevention and inhibition of acral lentiginous melanoma, actinic keratoses, adenocarcinoma, adenoid cystic carcinoma, adenoma, adenosarcoma, adenosquamous carcinoma, astrocytic tumors, Bartholin gland carcinoma, basal cell carcinoma, breast cancer, bronchial gland carcinoma, capillary hemangioma, carcinoids, carcinosarcoma, cavernous
- 10 hemangioma, cholangiocarcinoma, chondrosarcoma, choroid plexus papilloma or carcinoma, clear cell carcinoma, cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides), cystadenoma, dysplastic nevi, endodermal sinus tumor, endometrial hyperplasia, endometrial stromal sarcoma, endometrioid adenocarcinoma, ependymoma, epithelioid angiomatosis, Ewing's sarcoma, fibrolamellar sarcoma, focal nodular
- 15 hyperplasia, gastrinoma, germ cell tumors, glioblastoma, glucagonoma, hemangioblastoma, hemangioendothelioma, hemangioma, hepatic adenoma, hepatic adenomatosis, hepatocellular carcinoma, insulinoma, intraepithelial neoplasia, interepithelial squamous cell neoplasia, invasive squamous cell carcinoma, Kaposi's sarcoma, large cell carcinoma, leiomyosarcoma, lentigo-maligna melanoma,
- 20 malignant melanoma, malignant mesothelial tumors, medulloblastoma, medulloepithelioma, melanoma, meningioma, mesothelioma, mucoepidermoid carcinoma, neuroblastoma, neuroepithelial adenocarcinoma, nodular melanoma, oat cell carcinoma, oligodendroglioma, osteosarcoma, papillary serous adenocarcinoma, pineal tumors, pituitary tumors, plasmacytoma, pseudosarcoma, pulmonary blastoma,
- 25 renal cell carcinoma, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, serous carcinoma, small cell carcinoma, soft tissue carcinoma, somatostatin-secreting tumor, squamous carcinoma, squamous cell carcinoma, submesothelial carcinoma, superficial spreading melanoma, undifferentiated carcinoma, uveal melanoma, verrucous carcinoma, vipoma, well differentiated carcinoma and Wilm's tumor.

- 30 Such compositions inhibit prostanoind-induced smooth muscle contraction by inhibiting synthesis of contractile prostanoids 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 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 prevention and treatment of headache and migraine, for treatment of Alzheimer's disease, and for colon cancer chemoprevention.

Topical application of a composition of the invention can be especially useful in treatment of any kind of dermal disorder having an inflammatory component, whether malignant, non-malignant or pre-malignant, including scar formation and ketosis, and also including burns and solar damage, for example sunburn, wrinkles, etc. Such compositions can be used to treat inflammation resulting from a variety of skin injuries including without limitation those caused by viral diseases including herpes infections (e.g., cold sores, genital herpes), shingles and chicken pox. Other lesions or injuries to the skin that can be treated with such compositions include pressure sores (decubitus ulcers), hyperproliferative activity in the epidermis, miliria, psoriasis, eczema, acne, dermatitis, itching, warts and rosacea. Such compositions can also facilitate healing processes after surgical procedures, including cosmetic procedures such as chemical peels, laser treatment, dermabrasion, face lifts, eyelid surgery, etc.

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

The present compositions can be used in combination therapies with 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, *s*-acetamidocaproic acid, acetaminophen, acetaminosalol, acetanilide, acetylsalicylsalicylic acid, *S*-adenosylmethionine, alclofenac, alfentanil, allylprodine,

- alminoprofen, aloxiprin, alphaprodine, aluminum bis(acetylsalicylate), amfenac,
 aminochlorthenoxazin, 3-amino-4-hydroxybutyric acid, 2-amino-4-picoline,
 amiaopropylon, aminopyrine, amixetrine, ammonium salicylate, ampiroxicam,
 amtolmetin guacil, anileridine, antipyrine, antipyrine salicylate, antrafenine, apazone,
 5 aspirin, balsalazide, bendazac, benorylate, benoxaprofen, benzpiperylon,
 benzydamine, benzylmorphine, berberine, bermoprofen, bezitramide, α -bisabolol,
 bromfenac, *p*-bromoscetanilide, 5-bromosalicylic acid acetate, bromosaligenin,
 bucetin, bucloric acid, bucolome, bupexamac, bumadizon, buprenorphine, butacetin,
 butibufen, butorphanol, calcium acetylsalicylate, carbamazepine, carbiphenes,
 10 carprofen, carsalam, chlorobutanol, chlorthenoxazin, choline salicylate, cinchophen,
 cimetacin, cirnadol, clidanac, clometacin, clonitazene, clonixin, clopirac, clove,
 codeine, codeine methyl bromide, codeine phosphate, codeine sulfate, cropropamide,
 crothamide, desomorphine, dexoadrol, dextromoramide, dezocine, diampromide,
 diclofenac, difenamizole, difenpiramide, difluminal, dihydrocodeine,
 15 dihydrocodeinone enol acetate, dihydromorphine, dihydroxyaluminum
 acetylsalicylate, dimenoxadol, dimspheptanol, dimethylthiambutene, dioxaphetyl
 butyrate, dipipanone, dipyroctyl, dipyrone, ditazol, droxicam, emorfazone,
 emfenamic acid, epirizole, eptazocine, etanercept, etersalate, ethenzamide,
 ethoheptazine, ethoxazone, ethylmethylthiambutene, ethylmorphine, etodolac,
 20 etofenamate, etonitazene, eugenol, felbinac, fenbufen, fenclozic acid, fendosal,
 fenoprofen, fentanyl, fentiazac, fepradinol, feprazone, floctafenine, flufenamic acid,
 flunoxaprofen, fluorenone, flupirtine, fluproquazone, flurbiprofen, fosfosal, gentisic
 acid, glafenine, glucametacin, glycol salicylate, guaiazulene, hydrocodone,
 hydromorphone, hydroxypethidine, ibufenac, ibuprofen, ibuproxam, imidazole
 25 salicylate, indomethacin, indoprofen, infliximab, interleukin-10, isofezolac, isoladol,
 isomethadone, isonixin, isoxepac, isoxicam, ketobemidone, ketoprofen, ketorolac,
p-lactophenetide, lefetamine, levorphanol, lexipafant, lofantaniil, lonazolac,
 lornoxicam, loxoprofen, lysine acetylsalicylate, magnesium acetylsalicylate,
 meclofenamic acid, mefenamic acid, meperidine, meptazinol, mesalamine,
 30 metazocine, methadone, methotrimeprazine, metiazinic acid, metofoline, metopon,
 mofebutazone, mofezolac, morazone, morphine, morphine hydrochloride, morphine
 sulfate, morpholine salicylate, myrophine, nabumetone, nalbuphine, 1-naphthyl
 salicylate, naproxen, narcaine, nefopam, nicomorphine, nifenazone, niflumic acid,

nimesulide, 5'-nitro-2'-propoxyacetanilide, norlevorphanol, normethadone, normorphine, norpipanone, olsalazine, opium, oxaceprol, oxametacine, oxaprozin, oxycodone, oxymorphone, oxyphenbutazone, papaveretum, paranyline, parsalimide, pentazocine, perisoxal, phenacetin, phenadoxone, phenazocine, phenazopyridine
5 hydrochloride, phenocoll, phenoperidine, phenopyrazone, phenyl acetylsalicylate, phenylbutazone, phenyl salicylate, phenylamidol, piketoprofen, piminodine, pipebuzone, piperylone, pirazolac, piritramide, piroxicam, pirprofen, pranoprofen, proglumetacin, proheptazine, promedol, propacetamol, propiram, propoxyphene, propyphenazone, proquazone, protizinc acid, ramifenazone, remifentanyl, rimazolium
10 metilsulfate, salacetamide, salicin, salicylamide, salicylamide o-acetic acid, salicylsulfuric acid, salsalate, salverine, simetride, sodium salicylate, sufentanyl, sulfasalazine, sulindac, superoxide dismutase, suprofen, suxibuzone, talniflumate, tenidap, tenoxicam, terofenamate, tetrandrine, thiazolinobutazone, tiaprofenic acid, tiaramide, tilidine, tinoridine, tolfenamic acid, tolmetin, tramadol, tropezin, viminol,
15 xenbucin, ximoprofen, zaltoprofen, ziconotide and zomepirac (see The Merck Index, 13th Edition (2001), Therapeutic Category and Biological Activity Index, lists therein headed "Analgesic", "Anti-inflammatory" and "Antipyretic").

Particularly preferred combination therapies comprise use of a composition of the invention, for example a celecoxib or valdecoxib composition of the invention,
20 with an opioid compound, more particularly where the opioid compound is codeine, meperidine, morphine or a derivative thereof.

The compound to be administered in combination with the selective COX-2 inhibitory drug can be formulated separately therefrom, and administered by any suitable route, including orally, rectally, parenterally or topically to the skin or
25 elsewhere. Alternatively, the compound to be administered in combination with the selective COX-2 inhibitory drug can be coformulated therewith in a dermally deliverable composition of the invention.

In an embodiment of the invention, particularly where the COX-2 mediated condition is headache or migraine, the present selective COX-2 inhibitory drug
30 composition is administered in combination therapy with a vasomodulator, preferably a xanthine derivative having vasomodulatory effect, more preferably an alkylxanthine compound.

Combination therapies wherein an alkylxanthine compound is co-administered

7/35
35

with a selective COX-2 inhibitory drug composition as provided herein are embraced by the present embodiment of the invention whether or not the alkylxanthine is a vasomodulator and whether or not the therapeutic effectiveness of the combination is to any degree attributable to a vasomodulatory effect. The term "alkylxanthine"

5 herein embraces xanthine derivatives having one or more C₁₋₄ alkyl, preferably methyl, substituents, and pharmaceutically acceptable salts of such xanthine derivatives. Dimethylxanthines and trimethylxanthines, including caffeine, theobromine and theophylline, are especially preferred. Most preferably, the alkylxanthine compound is caffeine.

10 The total and relative dosage amounts of the selective COX-2 inhibitory drug and of the vasomodulator or alkylxanthine are selected to be therapeutically and/or prophylactically effective for relief of pain associated with the headache or migraine. Suitable dosage amounts will depend on the particular selective COX-2 inhibitory drug and the particular vasomodulator or alkylxanthine selected. For example, in a
15 combination therapy with celecoxib and caffeine, typically the celecoxib will be administered in a daily dosage amount of about 50 mg to about 1000 mg, preferably about 100 mg to about 600 mg, and the caffeine in a daily dosage amount of about 1 mg to about 500 mg, preferably about 10 mg to about 400 mg, more preferably about 20 mg to about 300 mg.

20 The vasomodulator or alkylxanthine component of the combination therapy can be administered in any suitable dosage form by any suitable route, including orally, rectally, parenterally or topically to the skin or elsewhere. The vasomodulator or alkylxanthine can optionally be coformulated with the selective COX-2 inhibitory drug in a single transdermal dosage form. Thus a transdermal composition of the
25 invention optionally comprises both a selective COX-2 inhibitory drug and a vasomodulator or alkylxanthine such as caffeine, in total and relative amounts consistent with the dosage amounts set out hereinabove.

The phrase "in total and relative amounts effective to relieve pain", with respect to amounts of a selective COX-2 inhibitory drug and a vasomodulator or
30 alkylxanthine in a composition of the present embodiment, means that these amounts are such that (a) together these components are effective to relieve pain, and (b) each component is or would be capable of contribution to a pain-relieving effect if the

4/36
36

other component is or were not present in so great an amount as to obviate such contribution.

EXAMPLES

This invention will be more fully described by way of the following Examples but is not limited to these Examples. The term "parecoxib" is used in these Examples in the strict sense of parecoxib acid except where otherwise indicated; for example "parecoxib Na" means the sodium salt of parecoxib.

As a way of measuring the skin permeation properties of selective COX-2 inhibitory drugs or prodrugs in dermally deliverable pharmaceutical compositions, a Franz diffusion cell was provided utilizing a human cadaver skin membrane and a 1% polysorbate 80 (Tween™ 80) solution as a receptor fluid. Frozen skin was thawed at room temperature and punched with a 20 mm puncher to provide a membrane. The receptor compartment of the Franz diffusion cell was filled with the receptor fluid and the diffusion cell was maintained at 32°C. The membrane was mounted on the receptor compartment, covered and fastened with a clamp. Air bubbles were removed from the receptor fluid, which was allowed to equilibrate for 30 minutes. A test composition was brought into contact with the membrane. The amount of drug which permeated through the membrane in a 24 hour period was determined by HPLC analysis of the receptor fluid. Each test was conducted in several replicates.

20 Example 1

Saturated solutions of celecoxib were prepared in the following solvents: 70% aqueous ethanol (EtOH), ethanol, PEG-400 and propylene glycol (PG). The solutions were tested for skin permeation properties as described above, using 250 µl drops of each test solution. Results are shown in Table 1.

25 Example 2

Saturated solutions of valdecoxib were prepared and tested exactly as described for the celecoxib solutions in Example 1. Results are shown in Table 1.

1/37

37

Table 1: Skin flux from saturated celecoxib and valdecoxib solutions

Drug	Celecoxib				Valdecoxib			
	70% EtOH	EtOH	PEG-400	PG	70% EtOH	EtOH	PEG-400	PG
Concentration (mg/ml)	15.2	91.4	297	33.3	12.7	7.48	210	23.6
Skin flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{day}$)	15.7 $\pm$ 3.83	5.62 $\pm$ 1.49	nd	ud	12.8 $\pm$ 4.96	1.44 $\pm$ 0.54	ud	ud

nd = undetectable

No skin permeation of either celecoxib or valdecoxib was observed over a 24 hour period when PEG-400 or propylene glycol was used as the solvent.

- 5 Surprisingly, 70% aqueous ethanol provided greater skin flux of both celecoxib and valdecoxib than ethanol alone. With this solvent, skin permeation rates of celecoxib and valdecoxib were similar (15.7 and 12.8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{day}$ respectively).

Example 3

- 10 A saturated solution of parecoxib sodium in 70% aqueous ethanol was prepared and tested exactly as described for the celecoxib and valdecoxib solutions in Examples 1 and 2. Since different lots of skin were used to determine the skin flux of each compound, a standard was run on each skin lot and the data were normalized. Results, together with the corresponding celecoxib and valdecoxib results from above, are shown in Table 2.

15 Table 2: Skin flux from saturated solutions in 70% aqueous ethanol

Drug or prodrug	Concentration (mg/ml)	Skin flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{day}$)	Normalized skin flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{day}$)
celecoxib	15.2	15.7 $\pm$ 3.83	34.9
valdecoxib	12.7	12.8 $\pm$ 4.96	53.4
parecoxib Na	386	254 $\pm$ 164	120.0

Example 4

- 20 To saturated solutions of celecoxib, valdecoxib and parecoxib sodium in 70% aqueous ethanol prepared as in Example 3 were added 5% oleyl alcohol and 3% thymol by weight as permeation enhancers were prepared for celecoxib, valdecoxib and parecoxib sodium. The solutions were tested for skin permeation properties as described above, using 250 μl drops of each test solution. An enhancement factor was calculated by comparison with the skin flux data in Table 2 above. Results are shown in Table 3.

Table 3: Skin flux from saturated solutions in 70% aqueous ethanol containing 5% oleyl alcohol and 3% thymol

Drug or prodrug	Skin flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{day}$)	Enhancement factor
celecoxib	21.7 ± 4.6	1.4
valdecoxib	323 ± 21	25
parecoxib Na	1210 ± 58.0	4.8

The combination of oleyl alcohol and thymol gave an especially pronounced enhancement of skin flux in the case of valdecoxib.

5 Example 5

Saturated solutions of valdecoxib (5-1, 5-2 and 5-3) were prepared using various solvents and permeation enhancers as carriers. The solutions were tested for skin permeation properties as described above. Carrier compositions are shown in Table 4 and valdecoxib concentration and skin flux data in Table 5.

10

Table 4: Carrier compositions (% by weight)

Composition	5-1	5-2	5-3
water	30	33	30
ethanol	62	62	30
isopropanol	-	-	10
1,3-butanediol	-	-	22
oleyl alcohol	5	5	5
thymol	3	-	3

Table 5: Valdecoxib concentration and skin flux

Composition	5-1	5-2	5-3
Concentration (mg/ml)	22.0	18.5	13.4
Skin flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{day}$)	441 ± 160	287 ± 23.9	302 ± 48.9

Example 6

Gel compositions of celecoxib and valdecoxib (each 1% by weight) were prepared as solutions in 70% aqueous ethanol, together with 3% by weight Klucel™ (hydroxypropylcellulose) as a thickening agent. These were non-occlusively tested, using a 50 mg amount of each gel, for skin permeation as described above. Distribution of drug in epidermis and dermis was also determined. Results are shown in Table 6, by comparison with the solution compositions of Examples 1 and 2.

15

4/39
39

Table 6: Skin flux from solution and gel compositions

Drug	Celecoxib		Valdecoxib	
Formulation	Solution	Gel	Solution	Gel
Concentration (mg/ml)	15.2	10	12.7	10
Amount applied	250 μ l	50 mg	250 μ l	50 mg
Occlusive?	yes	no	yes	no
Skin flux (μ g/cm ² .day)	15.7 $\pm$ 3.83	3.82 $\pm$ 3.36	12.8 $\pm$ 4.96	11.3 $\pm$ 6.48
Drug in epidermis (μ g)	3.92 $\pm$ 0.79	2.36 $\pm$ 1.06	9.27 $\pm$ 3.84	1.81 $\pm$ 1.87
Drug in dermis (μ g)	2.50 $\pm$ 1.53	1.22 $\pm$ 0.51	0.543 $\pm$ 0.525	nd

ud = undetectable

Example 7

5 In a 67% aqueous ethanol solvent containing 5% parecoxib sodium, saturated solutions of celecoxib and valdecoxib were prepared. Skin fluxes of both parecoxib sodium and either celecoxib or valdecoxib were determined as described above. Enhancement factors for celecoxib and valdecoxib skin flux, by comparison with the data in Table 2 above in absence of parecoxib sodium, were calculated. Results are shown in Table 7.

10 Table 7: Skin flux from combination compositions of parecoxib and either celecoxib or valdecoxib

Drug composition	Celecoxib + parecoxib Na		Valdecoxib + parecoxib Na	
	celecoxib	parecoxib	valdecoxib	parecoxib
Concentration (mg/ml)	15.9	49.4	19.2	49.7
Skin flux (μ g/cm ² .day)	183 $\pm$ 153	74.7 $\pm$ 14.7	108 $\pm$ 16.7	64.1 $\pm$ 11.3
Enhancement factor	11.5		8.4	

Surprisingly, the presence of parecoxib sodium in the solution greatly enhanced skin permeation of both celecoxib and valdecoxib.

Example 8

15 Gel formulations (Compositions 8-1 to 8-3) containing 2.5% or 5% celecoxib were prepared as solutions in 70% aqueous ethanol, together with 2% hydroxypropylcellulose (Klucel™) and 1% polysorbate 80 (Tween™ 80). Composition 8-1 contained no HPMC, and Compositions 8-2 and 8-3 contained 3% HPMC (Methocel™ E15LV). The gels were tested for skin permeation properties as
20 described in Example 6. Skin permeation results are shown in Table 8.

4/10
40

Table 8: Skin flux from celecoxib gel compositions

Composition	Celecoxib (%)	HPMC (%)	Replicates	Skin flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{day}$)
8-1	2.5	0	7	5.64 ± 3.38
8-2	2.5	3	6	9.34 ± 4.70
8-3	5	3	8	8.90 ± 5.57

Example 9

Gel formulations containing 2.5% celecoxib were prepared as in Example 8, but with further addition of 0.5% carbomer and 0.4% 2-amino-2-methyl-1-propanol (AMP-95™) and with various grades of HPMC incorporated at 3%. The gels were tested as described in Example 6, by comparison with a saturated celecoxib solution in 70% aqueous ethanol and a celecoxib gel (Composition 8-1) prepared as above with no HPMC. The average amount of celecoxib found in receptor fluid after 15 hours is presented in Table 9.

Table 9: Skin permeation in 15 hours from celecoxib gel compositions

Composition	HPMC	Celecoxib permeation ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
saturated in 70% ethanol		1.406 ± 0.086
8-1	none	1.464 ± 0.246
9-1	3% Methocel™ F4M	1.821 ± 0.452
9-2	3% Methocel™ E50LV	2.511 ± 0.959
9-3	3% Methocel™ E15LV	1.900 ± 0.260

Example 10

Saturated aqueous solutions of celecoxib, valdecoxib and parecoxib were prepared and skin flux was determined at various temperatures, as described in previous examples, using 3 replicates. Results are presented in Table 10.

Table 10: Skin flux at different temperatures

Compound	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Skin flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{day}$)	
		32°C	50°C
celecoxib	0.5	4.27 ± 0.84	23.71 ± 4.42
valdecoxib	12.1	7.94 ± 0.89	42.12 ± 7.82
parecoxib	50.8	8.62 ± 1.94	47.16 ± 3.70

Example 11

Gel formulations (Compositions 11-1 and 11-2) containing 2% parecoxib sodium and excipient ingredients as shown in Table 11 were prepared as follows. Tween™ 80 (polysorbate 80) was mixed with water in a first container. HPMC 2910

4/2/11
4)

was added slowly to the resulting aqueous mixture until it was completely dispersed. Ethanol, parecoxib sodium, propylene glycol, thymol and oleyl alcohol were mixed in a second container. The resulting mixture was added to the aqueous mixture in the first container and mixed well. KluCEL™ (hydroxypropylcellulose) was added slowly with further mixing.

It will be seen that Compositions 11-1 and 11-2 differ in the amount of propylene glycol they contain.

Table 11: Composition (% by weight) of gel formulations

Composition	11-1	11-2
parecoxib Na	2	2
hydroxypropylcellulose	3	3
HPMC 2910	3	3
polysorbate 80	1	1
propylene glycol	10	20
thymol	2	2
oleyl alcohol	5	5
ethanol	50	40
water	24	24

Compositions 11-1 and 11-2 were tested non-occlusively for skin permeation properties as described in previous examples, using 3 replicates. Both compositions were tested in a volume of 100 µl; Composition 11-1 was additionally tested in volumes of 50 and 20 µl. Skin flux was recorded as shown in Table 12.

Table 12: Skin flux for gel formulations of parecoxib sodium

Composition	Volume (µl)	Skin flux (µg/cm ² .day)
11-2	100	27.3 ± 7.0
11-1	100	27.7 ± 7.6
11-1	50	21.1 ± 11.6
11-1	20	3.6 ± 2.4

Example 12

Liquid formulations (Compositions 12-1 and 12-2) were prepared as simple solutions. Composition 12-1 contained 1% celecoxib, 30% water, and 69% ethanol, by weight. Composition 12-2 contained 1% celecoxib, 30% water, 59% ethanol and 10% urea, by weight. Both compositions were tested occlusively for skin flux in a volume of 500 µl. Results are shown in Table 13.

7/42
42

Table 13: Skin flux for liquid formulations of celecoxib

Composition	Replicates	Skin flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{day}$)
13-1	1	2.02
13-2	3	5.41 ± 3.45

Example 13

Gel formulations (Compositions 13-1 to 13-4) containing 2% parecoxib sodium and excipient ingredients as shown in Table 14 were prepared by the
5 procedure described in Example 11.

Table 14: Composition (% by weight) of gel formulations

Composition	14-1	14-2	14-3	14-4
parecoxib Na	2	2	2	2
hydroxypropylcellulose	3	3	3	3
HPMC 2910	0	3	0	3
polysorbate 80	0	0	1	1
Oleyl alcohol	5	5	5	5
thymol	2	2	2	2
propylene glycol	10	11	11	11
ethanol	50	43	44	42
water	28	31	32	31

Compositions 13-1 to 13-4 were tested for skin permeation properties as described in previous examples, using 3 replicates. Formulations were tested non-occlusively in a volume of 50 μL . Skin flux data are shown in Table 15.

10 Table 15: Skin flux for gel formulations of parecoxib sodium

Composition	Skin flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{day}$)
13-1	8.92 ± 8.52
13-2	6.73 ± 6.72
13-3	20.67 ± 7.48
13-4	21.11 ± 11.62

Example 14

Saturated solutions of parecoxib acid (Compositions 14-1 to 14-4) were prepared as shown in Table 16. After addition of parecoxib the solutions were mixed for 3 hours on a rotating mixer.

Table 16: Composition (% by weight) of parecoxib acid formulations

Composition	14-1	14-2	14-3	14-4
ethanol	7.0	6.5	6.5	6.5
water	3.0	3.0	3.0	3.0
parecoxib acid	saturated	saturated	saturated	saturated
lauryl lactate		0.5		
myristyl lactate			0.5	
glyceryl dilaurate				saturated

Compositions 14-1 to 14-4 were tested for skin permeation properties as described in previous examples, in a volume of 300 μ l, using 3 replicates. Skin flux data are shown in Table 17.

5

Table 17: Skin flux for parecoxib acid solutions

Composition	Skin flux (μ g/cm ² .day)
14-1	33.9 $\pm$ 19.68
14-2	104.4 $\pm$ 15.36
14-3	167.0 $\pm$ 44.4
14-4	86.2 $\pm$ 15.6

Example 15

Gel formulations (Compositions 15-1 to 15-4) containing 2% parecoxib sodium and excipient ingredients as shown in Table 18 were prepared by the procedure described in Example 11.

10

Table 18: Composition (% by weight) of gel formulations

Composition	15-1	15-2	15-3	15-4
parecoxib Na	2	2	2	2
hydroxypropylcellulose	3	3	3	3
HPMC 2910	3	3	3	3
polysorbate 80	1	1	1	1
oleyl alcohol	5	5	5	5
thymol	2	2	2	2
lauryl lactate	2	2.5	3	0
myristyl lactate	2	2.5	0	3
glyceryl dilaurate	1	0	2	2
propylene glycol	10	10	10	10
ethanol	40	40	40	40
water	29	29	29	29

Compositions 15-1 to 15-4 were tested for skin permeation properties as described in previous examples, using 3 replicates. Formulations were tested non-occlusively in a volume of 50 μ l. Skin flux data are shown in Table 19.

9/1/04
44

Table 19: Skin flux for gel formulations of parecoxib sodium

Composition	Skin flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{day}$)
15-1	67.7 ± 47.4
15-2	31.6 ± 4.0
15-3	55.3 ± 34.2
15-4	39.0 ± 3.1

Example 16

Gel formulations (Compositions 16-1 to 16-13) containing 2% celecoxib, 2% parecoxib or 2% parecoxib sodium, in each case with excipient ingredients as shown in Tables 20A and 20B, were prepared by the procedure described in Example 11.

Table 20A: Composition (% by weight) of gel formulations

Composition	16-1	16-2	16-3	16-4	16-5	16-6	16-7
celecoxib	2	2	2				
parecoxib						2	2
parecoxib Na				2	2		
carbomer 980	0.5	0.5		0.5	0.5	0.5	0.5
hydroxypropylcellulose							
HPMC 2910	3	3	6	3	3	3	3
polysorbate 80	1	1	1	1	1	1	1
2-amino-2-methyl-1-propanol	0.4	0.4		0.2	0.4	0.4	0.4
thymol		3	3		3		3
oleyl alcohol		5	2.5		5		5
glyceryl oleate		5	2.5		5		
ethanol	65	58	50	65	58	65	60
water	28.1	22.1	33	28.1	22.1	28.1	25.1
pH	7.50	8.45					

445
45

Table 20B: Composition (% by weight) of gel formulations

Composition	16-8	16-9	16-10	16-11	16-12	16-13
celecoxib						
parecoxib	2	2	2	2	2	2
parecoxib Na						
carbomer 980	0.5					
hydroxypropylcellulose				3	3	3
HPMC 2910	3	6	6	2	2	2
polysorbate 80	1	2	1	1	1	1
2-amino-2-methyl-1-propanol	0.4					
thymol	3		3		2	2
oleyl alcohol	5		2.5		5	5
glyceryl oleate			2.5			5
ethanol	58	65	50	65	62	62
water	22.1	25	33	27	23	18
pH		4.40		4.44	4.71	4.31

Compositions 16-1, 16-2, 16-9 and 16-11 to 16-13 were tested for skin permeation properties as described in previous examples, using 3 replicates. Formulations were tested non-occlusively in a volume of 100 μ l. Skin flux data are shown in Table 21.

Table 21: Skin flux for gel formulations

Composition	Skin flux (μ g/cm ² .day)
16-1	5.51 $\pm$ 2.28
16-2	2.56 $\pm$ 0.69
16-9	14.0 $\pm$ 6.5
16-11	10.1 $\pm$ 1.4
16-12	80.4 $\pm$ 15.1
16-13	74.7 $\pm$ 17.1

Example 17

Saturated solutions of celecoxib (Compositions 17-1 to 17-6) were prepared as in previous examples, in the solvent systems shown in Table 22.

Table 22: Composition (% by weight) of solvent systems for celecoxib solutions

Composition	17-1	17-2	17-3	17-4	17-5	17-6
ethanol	70	65	65	62	68	65
water	30	30	30	30	30	30
glyceryl oleate ¹		5				
salicylic acid			5			
oleyl alcohol				5		
thymol				3		
sodium lauryl sulfate					2	
acetone						5

¹ Airlacel™ 186

Compositions 17-1 to 17-6 were tested for skin permeation properties as described in previous examples, in a volume of 300 μ l, using 3 replicates. Skin flux data are shown in Table 23.

Table 23: Skin flux for saturated celecoxib solutions

Composition	Skin flux (μ g/cm ² .day)
17-1	2.60 $\pm$ 2.02
17-2	18.21 $\pm$ 11.04
17-3	6.02 $\pm$ 2.86
17-4	14.16 $\pm$ 0.48
17-5	4.05 $\pm$ 1.29
17-6	4.99 $\pm$ 1.03

Example 18

A 1% celecoxib gel formulation was prepared having the composition shown in Table 24. In a first container, water and polysorbate 80 were mixed, and HPMC was then added until the HPMC was completely dispersed. In a second container, ethanol, celecoxib, propylene glycol and eucalyptus oil were mixed. The resulting mixture was poured into the mixture in the first container and mixed well. Finally, hydroxypropylcellulose was added slowly with mixing to form a gel.

Table 24: Composition (% by weight) of celecoxib gel formulation

celecoxib	1.0
hydroxypropylcellulose	3.0
HPMC 2910	3.0
polysorbate 80	1.0
propylene glycol	10.0
eucalyptus oil	0.2
ethanol	56.8
water	25.0

The composition was tested for skin permeation properties as described in previous examples. The gel formulation was tested non-occlusively in a volume of 100 μ l. A skin flux of $7.58 \pm 1.19 \mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{day}$ was determined for the 1% celecoxib gel formulation.

5 Example 19

Saturated solutions of celecoxib and of valdecoxib were prepared in 70% aqueous ethanol. The solutions were tested for skin permeation properties as described in previous examples, using skin from different donors 1–4 and 6. The effect of skin donor on skin flux of celecoxib and valdecoxib from these solutions is shown in Table 25.

Table 25: Effect of skin donor on skin flux of celecoxib and valdecoxib

Skin donor	Skin flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{day}$)	
	celecoxib	valdecoxib
1	15.7 ± 3.8	
2		12.8 ± 5.0
3	73.7 ± 11.8	91.9 ± 15.0
4	31.9 ± 9.6	58.3 ± 11.0
6	50.4 ± 12.7	

Example 20

A prototype parecoxib sodium gel formulation was prepared by methods hereinabove described, having a composition as shown in Table 26.

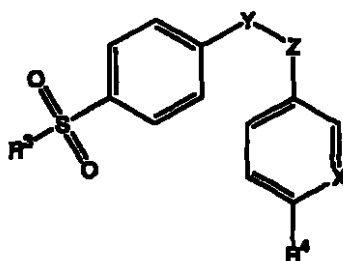
15

Table 26: Prototype parecoxib sodium gel formulation

Ingredient	Prototype gel (% by weight)
parecoxib Na	2
hydroxypropylcellulose	3
thymol	1
oleyl alcohol	3
myristyl lactate	2
lauryl lactate	2.5
glyceryl dilaurate	0.5
butylene glycol	6
propylene glycol	4
ethanol	46
water	30

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A dermally deliverable pharmaceutical composition comprising a therapeutic agent in a therapeutically effective amount solubilized in a solubilizing amount of a pharmaceutically acceptable carrier that comprises a low molecular weight monohydric alcohol, wherein (a) the therapeutic agent comprises at least one selective COX-2 inhibitory drug or prodrug thereof, and (b) a test sample of the composition provides a skin permeation rate of the therapeutic agent at least equal to that provided by a reference solution of the therapeutic agent in 70% aqueous ethanol.
2. The composition of Claim 1 wherein substantially all of the therapeutic agent present is in solubilized form.
3. The composition of Claim 1 wherein the therapeutic agent comprises at least one compound having the formula



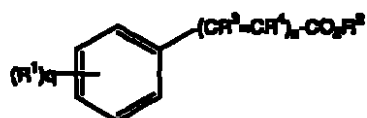
- where R^3 is a methyl, amino or imide group, R^4 is hydrogen or a C_{1-4} alkyl or alkoxy group, X is N or CR^5 where R^5 is hydrogen or halogen, and Y and Z are independently carbon or nitrogen atoms defining adjacent atoms of a five- to six-membered ring that is unsubstituted or substituted at one or more positions with oxo, halo, methyl or halomethyl groups; or an isomer, tautomer, pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof.
4. The composition of Claim 1 wherein the at least one selective COX-2 inhibitory drug or prodrug is selected from the group consisting of celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, 2-(3,5-difluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-cyclopentan-1-one, (S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid, 2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(2H)-pyridazinone, 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid and salts

1/49
49

- thereof.
5. The composition of Claim 1 wherein the at least one selective COX-2 inhibitory drug or prodrug is selected from the group consisting of celecoxib, valdecoxib, parecoxib and its salts, rofecoxib and etoricoxib.
- 5 6. The composition of Claim 1 wherein the at least one selective COX-2 inhibitory drug or prodrug is valdecoxib or a prodrug thereof.
7. The composition of Claim 1 wherein the at least one selective COX-2 inhibitory drug or prodrug is parecoxib or a salt thereof.
8. The composition of Claim 1 wherein the monohydric alcohol is a C₂₋₆
10 monohydric alcohol.
9. The composition of Claim 8 wherein the C₂₋₆ monohydric alcohol is selected from the group consisting of ethanol, isopropanol, n-butanol and diethylene glycol monoethyl ether.
10. The composition of Claim 1 that is in a liquid or semi-solid dosage form.
- 15 11. The composition of Claim 10 in a dosage form selected from the group consisting of creams, pastes, gels, ointments, lotions and aerosols.
12. The composition of Claim 1 exhibiting a skin permeation rate of the therapeutic agent not less than about 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{day}$.
13. The composition of Claim 1 exhibiting a skin permeation rate of the therapeutic
20 agent not less than about 25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{day}$.
14. The composition of Claim 1, further comprising at least one skin permeation enhancer.
15. The composition of Claim 14 wherein the at least one skin permeation enhancer is selected from the group consisting of terpenes, terpenoids, fatty alcohols and
25 derivatives thereof, fatty acids and alkyl and glyceryl esters thereof, fatty acid esters of glycolic acid and its salts, lactate esters of fatty alcohols, laurocapram and derivatives thereof, dimethylsulfoxide, n-decyl methylsulfoxide, salicylic acid and alkyl esters thereof, N,N-dimethylacetamide, dimethylformamide, N,N-dimethyltoluamide, 2-pyrrolidinone and N-alkyl derivatives thereof, 2-nonyl-
30 1,3-dioxolane, eucalyptol, sorbitan esters and sunscreens.

4/50
50

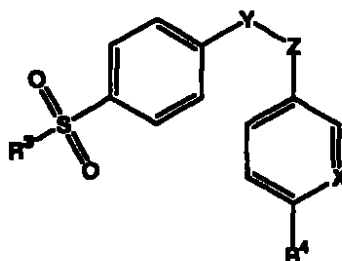
16. The composition of Claim 14 wherein the at least one skin permeation enhancer is selected from the group consisting of oleyl alcohol, methyl salicylate, NMP, thymol, menthol, carvone, carveol, citral, dihydrocarveol, dihydrocarvone, neomenthol, isopulegol, 4-terpinenol, menthone, pulegol, camphor, geraniol, α -terpineol, linalool, carvacrol, *trans*-anethole, isomers thereof and racemic mixtures thereof.
17. The composition of Claim 14 that comprises a fatty alcohol and a terpene or terpenoid as skin permeation enhancers.
18. The composition of Claim 14 that comprises oleyl alcohol and thymol as skin permeation enhancers.
19. The composition of Claim 14 wherein the at least one skin permeation enhancer is selected from the group consisting of oleic acid, isopropyl laurate, isopropyl myristate, methyl oleate, glyceryl monolaurate, glyceryl monooleate, glyceryl dilaurate, glyceryl dioleate, lauroyl glycolate, caproyl glycolate, cocoyl glycolate, isocaprooyl glycolate, sodium lauroyl glycolate, tromethamine lauroyl glycolate, lauryl lactate, myristyl lactate and oleyl lactate.
20. The composition of Claim 14 wherein the at least one skin permeation enhancer is glyceryl monolaurate.
21. The composition of Claim 14 wherein the at least one skin permeation enhancer is a compound of formula



- where R¹ groups are independently hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, hydroxyl or NR⁵R⁶ groups in which R⁵ and R⁶ are independently hydrogen or lower alkyl groups or R⁵ and R⁶ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- or 6-membered heterocyclic ring; R² is a C₃₋₁₈ linear, branched or cyclic alkyl group; R³ is a hydrogen or phenyl group; R⁴ is a hydrogen or cyano group; n is 0 or 1; and q is 1 or 2.
22. The composition of Claim 14 wherein the at least one skin permeation enhancer is selected from the group consisting of C₃₋₁₈ alkyl esters of *p*-aminobenzoic

acid (PABA), *p*-dimethylaminobenzoic acid, 2-aminobenzoic acid, cinnamic acid, *p*-methoxycinnamic acid, salicylic acid and 2-cyano-3,3-diphenylacrylic acid.

23. The composition of Claim 1 wherein the therapeutic agent is present at a concentration in the composition of about 12.5 to about 400 mg/ml.
24. A dermally deliverable pharmaceutical composition comprising a therapeutic agent solubilized in a solubilizing amount of a pharmaceutically acceptable carrier that comprises a low molecular weight monohydric alcohol, wherein the therapeutic agent comprises at least one selective COX-2 inhibitory drug or prodrug thereof and is present at a concentration in the composition of about 12.5 to about 400 mg/ml.
25. The composition of Claim 24 wherein substantially all of the therapeutic agent present is in solubilized form.
26. The composition of Claim 24 wherein the therapeutic agent comprises at least one compound having the formula



where R^3 is a methyl, amino or imide group, R^4 is hydrogen or a C_{1-4} alkyl or alkoxy group, X is N or CR^5 where R^5 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 unsubstituted or substituted at one or more positions with oxo, halo, methyl or halomethyl groups; or an isomer, tautomer, pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof.

27. The composition of Claim 24 wherein the at least one selective COX-2 inhibitory drug or prodrug is selected from the group consisting of celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, 2-(3,5-difluorophenyl)-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-cyclopenten-1-one, (S)-6,8-dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid, 2-(3,4-difluorophenyl)-4-

1/52
52

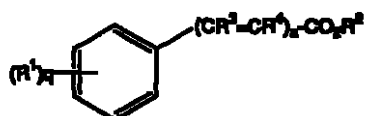
(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(2H)-pyridazinone, 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid and salts thereof.

- 5 28. The composition of Claim 24 wherein the at least one selective COX-2 inhibitory drug or prodrug is selected from the group consisting of celecoxib, valdecoxib, parecoxib and its salts, rofecoxib and etoricoxib.
29. The composition of Claim 24 wherein the at least one selective COX-2 inhibitory drug or prodrug is valdecoxib or a prodrug thereof.
- 10 30. The composition of Claim 24 wherein the at least one selective COX-2 inhibitory drug or prodrug is parecoxib or a salt thereof.
31. The composition of Claim 24 wherein the monohydric alcohol is a C₂₋₆ monohydric alcohol.
- 15 32. The composition of Claim 31 wherein the C₂₋₆ monohydric alcohol is selected from the group consisting of ethanol, isopropanol, n-butanol and diethylene glycol monoethyl ether.
33. The composition of Claim 24 that is in a liquid or semi-solid dosage form.
34. The composition of Claim 33 in a dosage form selected from the group consisting of creams, pastes, gels, ointments, lotions and aerosols.
- 20 35. The composition of Claim 24 exhibiting a skin permeation rate of the therapeutic agent not less than about 10 µg/cm².day.
36. The composition of Claim 24 exhibiting a skin permeation rate of the therapeutic agent not less than about 25 µg/cm².day.
37. The composition of Claim 24, further comprising at least one skin permeation enhancer.
- 25 38. The composition of Claim 37 wherein the at least one skin permeation enhancer is selected from the group consisting of terpenes, terpenoids, fatty alcohols and derivatives thereof, fatty acids and alkyl and glyceryl esters thereof, fatty acid esters of glycolic acid and its salts, lactate esters of fatty alcohols, laurocapram and derivatives thereof, dimethylsulfoxide, n-decyl methylsulfoxide, salicylic acid and alkyl esters thereof, N,N-dimethylacetamide, dimethylformamide, N,N-
- 30

4/53
53

dimethyltoluamide, 2-pyrrolidinone and N-alkyl derivatives thereof, 2-nonyl-1,3-dioxolane, eucalyptol, sorbitan esters and sunscreens.

39. The composition of Claim 37 wherein the at least one skin permeation enhancer is selected from the group consisting of oleyl alcohol, methyl salicylate, NMP, thymol, menthol, carvone, carveol, citral, dihydrocarveol, dihydrocarvone, neomenthol, isopulegol, 4-terpinenol, menthone, pulegol, camphor, geraniol, α -terpineol, linalool, carvacrol, *trans*-anethole, isomers thereof and racemic mixtures thereof.
40. The composition of Claim 37 that comprises a fatty alcohol and a terpene or terpenoid as skin permeation enhancers.
41. The composition of Claim 37 that comprises oleyl alcohol and thymol as skin permeation enhancers.
42. The composition of Claim 37 wherein the at least one skin permeation enhancer is selected from the group consisting of oleic acid, isopropyl laurate, isopropyl myristate, methyl oleate, glyceryl monolaurate, glyceryl monooleate, glyceryl dilaurate, glyceryl dioleate, lauroyl glycolate, caproyl glycolate, cocoyl glycolate, isostearyl glycolate, sodium lauroyl glycolate, trimethylamine lauroyl glycolate, lauryl lactate, myristyl lactate and oleyl lactate.
43. The composition of Claim 37 wherein the at least one skin permeation enhancer is glyceryl monolaurate.
44. The composition of Claim 37 wherein the at least one skin permeation enhancer is a compound of formula



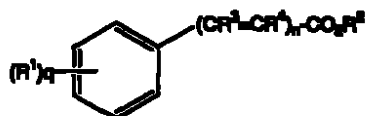
- where R¹ groups are independently hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, hydroxyl or NR⁵R⁶ groups in which R⁵ and R⁶ are independently hydrogen or lower alkyl groups or R⁵ and R⁶ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- or 6-membered heterocyclic ring; R² is a C₃₋₁₈ linear, branched or cyclic alkyl group; R³ is a hydrogen or phenyl group; R⁴ is a hydrogen or cyano group; n is 0 or 1; and q is 1 or 2.

4/5/1
54

- 5 45. The composition of Claim 37 wherein the at least one skin permeation enhancer is selected from the group consisting of C₅₋₁₈ alkyl esters of *p*-aminobenzoic acid (PABA), *p*-dimethylaminobenzoic acid, 2-aminobenzoic acid, cinnamic acid, *p*-methoxycinnamic acid, salicylic acid and 2-cyano-3,3-diphenylacrylic acid.
- 10 46. A dermally deliverable pharmaceutical composition comprising a therapeutic agent solubilized in a solubilizing amount of a pharmaceutically acceptable carrier that comprises a low molecular weight monohydric alcohol, wherein the therapeutic agent comprises valdecoxib and/or a prodrug thereof and is present at a concentration in the composition of about 0.5 to about 400 mg/mL.
47. The composition of Claim 46 wherein the therapeutic agent comprises parecoxib or a salt thereof.
48. The composition of Claim 46 wherein the monohydric alcohol is a C₂₋₆ monohydric alcohol.
- 15 49. The composition of Claim 48 wherein the C₂₋₆ monohydric alcohol is selected from the group consisting of ethanol, isopropanol, *n*-butanol and diethylene glycol monoethyl ether.
50. The composition of Claim 46 that is in a liquid or semi-solid dosage form.
- 20 51. The composition of Claim 50 in a dosage form selected from the group consisting of creams, pastes, gels, ointments, lotions and aerosols.
52. The composition of Claim 46, further comprising at least one skin permeation enhancer.
- 25 53. The composition of Claim 52 wherein the at least one skin permeation enhancer is selected from the group consisting of terpenes, terpenoids, fatty alcohols and derivatives thereof, fatty acids and alkyl and glyceryl esters thereof, fatty acid esters of glycolic acid and its salts, lactate esters of fatty alcohols, laurocapram and derivatives thereof, dimethylsulfoxide, *n*-decyl methylsulfoxide, salicylic acid and alkyl esters thereof, *N,N*-dimethylacetamide, dimethylformamide, *N,N*-dimethyltoluamide, 2-pyrrolidinone and *N*-alkyl derivatives thereof, 2-nonyl-30 1,3-dioxolane, eucalyptol, sorbitan esters and sunscreens.

1/55
SS

54. The composition of Claim 52 wherein the at least one skin permeation enhancer is selected from the group consisting of oleyl alcohol, methyl salicylate, NMP, thymol, menthol, carvone, carveol, citral, dihydrocarveol, dihydrocarvone, neomenthol, isopulegol, 4-terpinenol, menthone, pulegol, camphor, geraniol, α -terpineol, linalool, carvacrol, *trans*-anethole, isomers thereof and racemic mixtures thereof.
55. The composition of Claim 52 that comprises a fatty alcohol and a terpene or terpenoid as skin permeation enhancers.
56. The composition of Claim 52 that comprises oleyl alcohol and thymol as skin permeation enhancers.
57. The composition of Claim 52 wherein the at least one skin permeation enhancer is selected from the group consisting of oleic acid, isopropyl laurate, isopropyl myristate, methyl oleate, glyceryl monolaurate, glyceryl monooleate, glyceryl dilaurate, glyceryl dioleate, lauroyl glycolate, caproyl glycolate, cocoyl glycolate, isostearyl glycolate, sodium lauroyl glycolate, tromethamine lauroyl glycolate, lauryl lactate, myristyl lactate and oleyl lactate.
58. The composition of Claim 52 wherein the at least one skin permeation enhancer is glyceryl monolaurate.
59. The composition of Claim 52 wherein the at least one skin permeation enhancer is a compound of formula



- where R^1 groups are independently hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, hydroxyl or NR^5R^6 groups in which R^5 and R^6 are independently hydrogen or lower alkyl groups or R^5 and R^6 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- or 6-membered heterocyclic ring; R^2 is a C_{3-18} linear, branched or cyclic alkyl group; R^3 is a hydrogen or phenyl group; R^4 is a hydrogen or cyano group; n is 0 or 1; and q is 1 or 2.
60. The composition of Claim 52 wherein the at least one skin permeation enhancer is selected from the group consisting of C_{3-18} alkyl esters of *p*-aminobenzoic

4/8
56

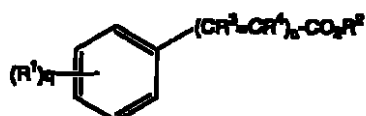
acid (PABA), *p*-dimethylaminobenzoic acid, 2-aminobenzoic acid, cinnamic acid, *p*-methoxycinnamic acid, salicylic acid and 2-cyano-3,3-diphenylacrylic acid.

- 5 61. A dermally deliverable pharmaceutical composition in a form of a paste, ointment, gel or cream comprising at least one selective COX-2 inhibitory drug or prodrug in a total amount of 1.25% to 10%, at least one solvent in a total amount of 50% to 97%, at least one skin permeation enhancer in a total amount of 2% to 20% and at least one thickening agent in a total amount of 1% to 5%, by weight.
- 10 62. The composition of Claim 61 wherein the at least one skin permeation enhancer is selected from the group consisting of terpenes, terpenoids, fatty alcohols and derivatives thereof, fatty acids and alkyl and glyceryl esters thereof, fatty acid esters of glycolic acid and its salts, lactate esters of fatty alcohols, laurocapram and derivatives thereof, dimethylsulfoxide, *n*-decyl methylsulfoxide, salicylic acid and alkyl esters thereof, *N,N*-dimethylacetamide, dimethylformamide, *N,N*-dimethyltoluamide, 2-pyrrolidinone and *N*-alkyl derivatives thereof, 2-nonyl-1,3-dioxolane, eucalyptol, sorbitan esters and sunscreens.
- 15 63. The composition of Claim 61 wherein the at least one skin permeation enhancer is selected from the group consisting of oleyl alcohol, methyl salicylate, NMP, thymol, menthol, carvone, carveol, citral, dihydrocarveol, dihydrocarvone, neomenthol, isopulegol, 4-terpinenol, menthone, pulegol, camphor, geraniol, α -terpineol, linalool, carvacrol, *trans*-anethole, isomers thereof and racemic mixtures thereof.
- 20 64. The composition of Claim 61 that comprises a fatty alcohol and a terpene or terpenoid as skin permeation enhancers.
- 25 65. The composition of Claim 61 that comprises oleyl alcohol and thymol as skin permeation enhancers.
- 30 66. The composition of Claim 61 wherein the at least one skin permeation enhancer is selected from the group consisting of oleic acid, isopropyl laurate, isopropyl myristate, methyl oleate, glyceryl monolaurate, glyceryl monooleate, glyceryl dilaurate, glyceryl dioleate, lauroyl glycolate, caproyl glycolate, cocoyl

glycolate, isostearoyl glycolate, sodium lauroyl glycolate, tromethamine lauroyl glycolate, lauryl lactate, myristyl lactate and oleyl lactate.

67. The composition of Claim 61 wherein the at least one skin permeation enhancer is glyceryl monolaurate.

5 68. The composition of Claim 61 wherein the at least one skin permeation enhancer is a compound of formula



10 where R¹ groups are independently hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, hydroxyl or NR⁵R⁶ groups in which R⁵ and R⁶ are independently hydrogen or lower alkyl groups or R⁵ and R⁶ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- or 6-membered heterocyclic ring; R² is a C₂₋₁₈ linear, branched or cyclic alkyl group; R³ is a hydrogen or phenyl group; R⁴ is a hydrogen or cyano group; n is 0 or 1; and q is 1 or 2.

15 69. The composition of Claim 61 wherein the at least one skin permeation enhancer is selected from the group consisting of C₂₋₁₈ alkyl esters of *p*-aminobenzoic acid (PABA), *p*-dimethylaminobenzoic acid, 2-aminobenzoic acid, cinnamic acid, *p*-methoxycinnamic acid, salicylic acid and 2-cyano-3,3-diphenylacrylic acid.

20 70. A dermally deliverable pharmaceutical composition in a form of a cream, paste, gel, ointment, lotion or aerosol comprising at least one selective COX-2 inhibitory drug or prodrug and a sunscreen.

71. The composition of Claim 70 wherein the sunscreen is octyl *p*-dimethylaminobenzoate and is present in an amount of 1% to 10% by weight.

25 72. A method of effecting targeted delivery of a selective COX-2 inhibitory drug to a site of pain and/or inflammation in a subject, the method comprising topically administering the composition of Claim 1 to skin of the subject.

73. The method of Claim 72 wherein the composition is administered to skin at a locus overlying or adjacent to the site of pain and/or inflammation.

74. The method of Claim 72 wherein the site of pain and/or inflammation is in an

4/58
58

epidermal, dermal, subcutaneous, muscular or articular tissue.

75. A method of effecting targeted delivery of a selective COX-2 inhibitory drug to a site of pain and/or inflammation in a subject, the method comprising topically administering the composition of Claim 24 to skin of the subject.
- 5 76. The method of Claim 75 wherein the composition is administered to skin at a locus overlying or adjacent to the site of pain and/or inflammation.
77. The method of Claim 75 wherein the site of pain and/or inflammation is in an epidermal, dermal, subcutaneous, muscular or articular tissue.
- 10 78. A method of effecting targeted delivery of a selective COX-2 inhibitory drug to a site of pain and/or inflammation in a subject, the method comprising topically administering the composition of Claim 46 to skin of the subject.
79. The method of Claim 78 wherein the composition is administered to skin at a locus overlying or adjacent to the site of pain and/or inflammation.
- 15 80. The method of Claim 78 wherein the site of pain and/or inflammation is in an epidermal, dermal, subcutaneous, muscular or articular tissue.
81. A method of effecting targeted delivery of a selective COX-2 inhibitory drug to a site of pain and/or inflammation in a subject, the method comprising topically administering the composition of Claim 61 to skin of the subject.
- 20 82. The method of Claim 81 wherein the composition is administered to a skin surface at a locus overlying or adjacent to the site of pain and/or inflammation.
83. The method of Claim 81 wherein the site of pain and/or inflammation is in an epidermal, dermal, subcutaneous, muscular or articular tissue.
- 25 84. A method of effecting targeted delivery of a selective COX-2 inhibitory drug to a site of pain and/or inflammation in a subject, the method comprising topically administering the composition of Claim 70 to skin of the subject.
85. The method of Claim 84 wherein the composition is administered to a skin surface at a locus overlying or adjacent to the site of pain and/or inflammation.
86. The method of Claim 84 wherein the site of pain and/or inflammation is in an epidermal, dermal, subcutaneous, muscular or articular tissue.

4/59
59

87. A method of effecting systemic treatment of a subject having a COX-2 mediated disorder, the method comprising transdermally administering the composition of Claim 1.
- 5 88. The method of Claim 87 wherein the composition is contacted with an area of skin of the subject not greater than about 400 cm².
89. A method of effecting systemic treatment of a subject having a COX-2 mediated disorder, the method comprising transdermally administering the composition of Claim 24.
- 10 90. The method of Claim 89 wherein the composition is contacted with an area of skin of the subject not greater than about 400 cm².
91. A method of effecting systemic treatment of a subject having a COX-2 mediated disorder, the method comprising transdermally administering the composition of Claim 46.
- 15 92. The method of Claim 91 wherein the composition is contacted with an area of skin of the subject not greater than about 400 cm².
93. A method of effecting systemic treatment of a subject having a COX-2 mediated disorder, the method comprising transdermally administering the composition of Claim 61.
- 20 94. The method of Claim 93 wherein the composition is contacted with an area of skin of the subject not greater than about 400 cm².
95. A method of effecting systemic treatment of a subject having a COX-2 mediated disorder, the method comprising transdermally administering the composition of Claim 70.
- 25 96. The method of Claim 95 wherein the composition is contacted with an area of skin of the subject not greater than about 400 cm².

4/60
66

COMPOSICIÓN INHIBIDORA SELECTIVA DE LA CICLOOXIGENASA- 2
PERMEABLE EN PIEL

CAMPO DEL INVENTO

5

El presente invento se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen un fármaco inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa- 2 (COX- 2), en particular se relaciona con composiciones que son apropiadas para administración en la piel para proporcionar un efecto terapéutico local o sistémico. El invento también se relaciona con procesos para la
10 preparación de tales composiciones y con métodos de tratamiento que comprenden la administración de tales composiciones en la piel de un sujeto en necesidad de las mismas.

FUNDAMENTO DEL INVENTO

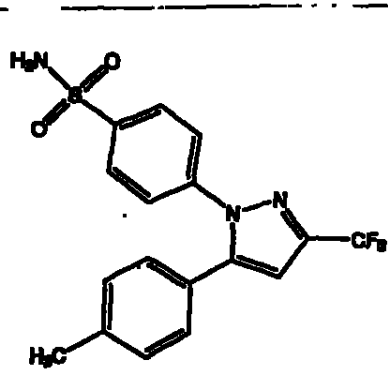
La inhibición de enzimas ciclooxigenasas (COX) es considerada como al menos el
15 mecanismo principal mediante el cual los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs) ejercen sus efectos anti-inflamatorios, antipiréticos y analgésicos característicos, a través de la inhibición de síntesis de la prostaglandina. Los NSAIDs convencionales tales como el cetorolaco, diclofenaco, naproxeno y sales de los mismos inhiben tanto la COX- 1 constitutivamente expresada así como también las isoformas de la COX- 2 inducibles o
20 asociadas a inflamación de la ciclooxigenasa a dosis terapéuticas. La inhibición de la COX- 1, la cual produce prostaglandinas que son necesarias para la función celular normal, parece ser responsable de ciertos efectos secundarios adversos que han sido asociados con el uso de NSAIDs convencionales. En contraste, la inhibición selectiva de la COX- 2 sin inhibición substancial de la COX- 1 conduce a efectos antiinflamatorios, antipiréticos,
25 analgésicos y otros efectos terapéuticos útiles mientras se minimiza o eliminan tales efectos secundarios adversos. Los fármacos inhibidores selectivos de la COX- 2 por lo tanto han representado un avance principal en el estado de la técnica.

Numerosos compuestos han sido reportados por tener efecto inhibidor selectivo terapéutica y/o profilácticamente útil de la COX- 2, y han sido divulgados por tener utilidad
30 en el tratamiento o prevención de trastornos específicos mediados por la COX- 2 o de tales trastornos en general. Entre estos compuestos se encuentra un gran numero de

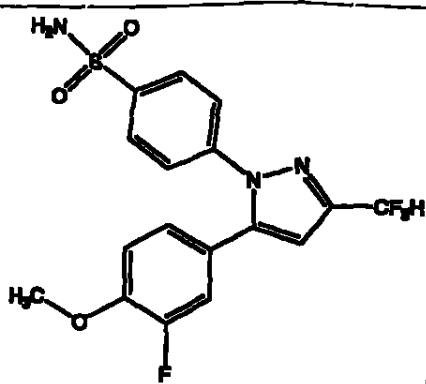
bencenosulfonamidas de pirazol substituidas tal como se reportó en la Patente U.S. 5.466.823 de Talley, incluyendo por ejemplo el compuesto 4- [5- (4- metilfenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il]bencenosulfonamida, también conocido en la presente como celecoxib (I), y el compuesto 4[5- (3- fluoro- 4- metoxifenil)3- difluorometil)- 1H-
5 pirazol- 1- il]bencenosulfonamida, también conocido en la presente como deracoxib (II).

10

15



(I)



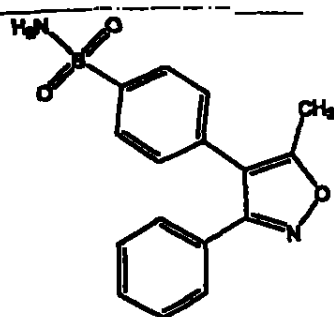
(II)

20

Otros compuestos reportados por tener efecto inhibidor terapéutica y/o profilácticamente útil selectivo de la COX- 2 son las bencenosulfonamidas de isooxazolilo substituidas tal como se reportan en la patente U.S. No. 5.633.272 de Talley, incluyendo por ejemplo el compuesto 4- [5- metil- 3- fenilisoxazol- 4- il]bencenosulfonamida, también conocido en la presente como valdecoxib (III).

25

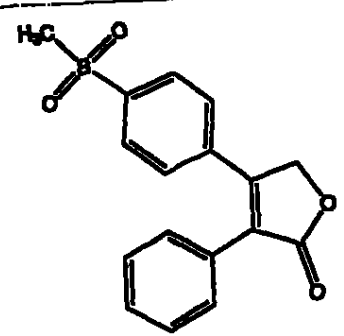
30



(III)

Otros compuestos reportados por tener efecto inhibidor selectivo terapéutica y/o profilácticamente útil de la COX- 2 son las (metilsulfonil)fenil furanonas tal como se reportó en la Patente U.S. 5.474.995 de Ducharme, incluyendo por ejemplo el compuesto 3-
5 fenil- 4- [4- (metilsulfonil)fenil]5H- furan- 2- ona, también conocido como rofecoxib (IV).

10



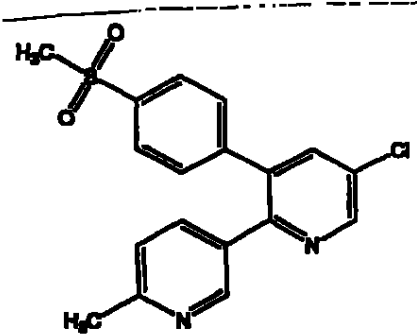
(IV)

15

La patente U.S. No. 5.981.576 de Belley divulga una serie adicional de (metilsulfonil)fenil furanonas consideradas útiles como fármacos inhibidores selectivos de la COX- 2, incluyendo 3- (1- ciclopropilmetoxi)- 5,5- dimetil- 4- [4- (metilsulfonil)fenil]-
20 5H- furan- 2- ona y 3- (1- ciclopropiletoxi)- 5,5- dimetil- 4- [4- (metilsulfonil)fenil]- 5H- furan- 2- ona.

La Patente U.S. No. 5.861.419 de Dube divulga piridinas substituidas consideradas útiles como fármacos inhibidores selectivos de la COX- 2, incluyendo por ejemplo el compuesto 5- cloro- 3- (4- metilsulfonil)fenil- 2- (2- metil- 5- piridinil)piridina, también
25 conocido en la presente como etoricoxib (V).

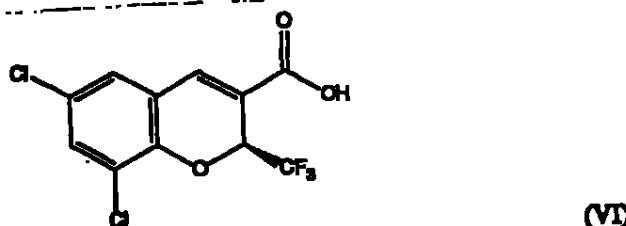
30



(V)

La Solicitud de Patente Europea No. 0 863 134 divulga el compuesto 2- (3,5- difluorofenil)- 3- [4- metilsulfonyl]fenil]- 2- ciclopenten- 1- ona considerado útil como un fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2. La publicación de Patente Internacional No. WO 99/11605 divulga el ácido 5- alquil- 2- arilaminofenilacético y derivados del mismo, incluyendo el compuesto ácido 5- metil- 2- (2'- cloro- 6'fluoroanilino)fenilacético y sales del mismo, considerados como inhibidores selectivos de la COX- 2.

La Patente U.S. No. 6.034.256 de Carter divulga una serie de benzopiranos considerados útiles como fármacos inhibidores selectivos de la COX- 2, incluyendo el compuesto ácido (S)- 6,8- dicloro- 2- (trifluorometil)- 2H- 1- benzopiran- 3- carboxílico (VI).



(VI)

La Publicación de Patente Internacional No. WO 00/24719 divulga piridazinonas sustituidas consideradas útiles como fármacos inhibidores selectivos de la COX- 2, incluyendo el compuesto 2- (3,4- difluorofenil)- 4- (3- hidroxí- 3- metil- 1- butoxi)- 5- [4- (metilsulfonyl)fenil]- 3- (2H)- piridazinona.

Los fármacos inhibidores selectivos de la COX- 2 han sido formulados en una variedad de formas, principalmente para liberación oral. Sin embargo, la administración tópica de tales fármacos ha sido indicada en términos generales, por ejemplo en algunas patentes anteriormente citadas.

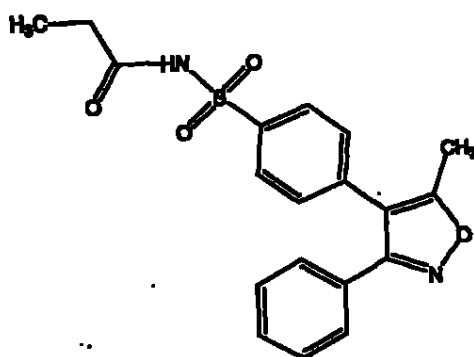
Las patentes U.S. anteriormente citadas No. 5.466.823 y 5.633.272 divulgan que sus compuestos, los cuales incluyen celecoxib y valdecoxib, pueden ser liberados de manera tópica. Además se divulga en estas patentes que los compuestos se pueden disolver en agua, glicol de polietileno, glicol de propileno, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de ajonjolí y alcohol bencílico.

Hay
64

La patente U.S. No. 5.474.995 divulga que sus compuestos incluyendo rofecoxib, se pueden formular como cremas, ungüentos, jaleas, soluciones o suspensiones para uso tópico. La patente U.S. No. 5.861.419 de manera similar divulga que sus compuestos incluyendo etoricoxib, se pueden formular como cremas, ungüentos, jaleas, soluciones o suspensiones para uso tópico, y además indica que las formulaciones tópicas generalmente pueden estar compuestas de un vehículo farmacéutico, cosolvente, emulsificante, mejorador de permeación, sistema preservativo y emoliente.

La patente U.S. 6.034.256 divulga que sus compuestos incluyendo el ácido (S)- 6,8-dicloro- 2- (trifluorometil)- 2H- 1- benzopirano- 3- carboxílico y sales del mismo, se pueden aplicar como un ungüento tópico o crema para el tratamiento de inflamaciones de tejidos externos, ej., la piel.

La Patente U.S. No. 5.932.598 de Talley divulga una clase de profármacos solubles en agua de fármacos inhibidores selectivos de la COX- 2, incluyendo el compuesto N- [[4- (5- metil- 3- fenilisoxazol- 4- il)fenil]sulfonil]propanamida, también conocidos en la presente como parecoxib (VII), y sales de los mismos, por ejemplo la sal sódica, conocida en la presente como parecoxib sódico. El parecoxib se convierte substancialmente en el fármaco inhibidor de la COX- 2 selectivo substancialmente insoluble en agua valdecoxib después de la administración a un sujeto. El parecoxib por si mismo se muestra débil en actividad inhibidora *in vitro* tanto contra la COX- 1 como la COX- 2, mientras el valdecoxib (II) tiene actividad inhibidora fuerte contra la COX- 2 pero es un inhibidor débil de la COX- 1.



(VII)

Debido a la alta solubilidad en agua del parecoxib, particularmente de sales tales como parecoxib sódico, mediante comparación con la mayoría de fármacos inhibidores selectivos de la COX- 2 tales como celecoxib y valdecoxib, el profármaco parecoxib ha sido propuesto para uso parenteral. Ver Talley (2000), J. Med. Chem. 43, 1661- 1663.

5 Las patentes anteriormente citadas No. 5.932.598 y No. 6.034.256 divulgan que sus compuestos se pueden aplicar como un ungüento tópico o crema para el tratamiento de inflamaciones de tejidos externos, ej., la piel. Además se divulga que la fase acuosa de una base de crema para tal propósito puede incluir al menos 30% por peso de un alcohol polihídrico tal como glicol de propileno, butano- 1,3- diol, manitol, sorbitol, glicerol, glicol
10 de polietileno y mezclas de los mismos, y que la formulación tópica puede incluir un mejorador de permeación de la piel tal como dimetilsulfoxido. Además se divulga en la misma que los compuestos se pueden administrar mediante un dispositivo transdérmico, por ejemplo utilizando un parche ya sea del tipo deposito y membrana porosa o de una variedad de matriz sólida.

15 La Patente U.S. No. 5.607.690 de Akizawa divulga una preparación de emplasto externa anti- inflamatoria y analgésica que contiene el NSAID diclofenaco en la forma de su sal de hidroxietilpirrolidina, la cual es reportada por exhibir permeación de la piel mejorada mediante comparación con una preparación de otra manera similar que contiene sodio de diclofenaco. Se afirma en la presente que la baja permeabilidad de la piel del sodio
20 de diclofenaco resulta de la baja solubilidad en agua de esta sal.

La publicación de Patente Internacional No. WO 99/62557 divulga una composición para administración tópica de un NSAID que comprende un promotor de absorción que consta esencialmente de un éter de glicol de dietileno y un éster de sorbitan, y una matriz adhesiva.

25 La Publicación de Patente Internacional No. WO 00/41538 divulga una composición para administración tópica de un fármaco que comprende una mezcla de dos o más polímeros con base acrílica que tienen diferentes funcionalidades.

La publicación de patente internacional No. WO 00/51575 divulga un dispositivo transdérmico que contiene una composición de un NSAID con un mejorador de permeación
30 de la piel seleccionado de alcoholes grasos, ej., alcohol oleílico y ésteres de ácidos grasos, ej., monooleato de glicerilo, miristato de isopropilo.

La Publicación de Patente Internacional No. WO 97/29735 divulga un sistema de liberación de fármaco transdérmico que comprende un mejorador de permeación de la piel que es un bloqueador solar con base de éster, preferiblemente un éster de alquilo de cadena larga de ácido *p*-aminobenzoico, ácido dimetil *p*-aminobenzoico, ácido cinámico, ácido metoxicinámico o ácido salicílico, por ejemplo octil dimetil *p*-aminobenzoato u octil salicilato.

La administración a la piel de un NSAID, y más particularmente un fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2, con el objetivo de lograr un efecto terapéutico local o sistémico por lo tanto ha sido ampliamente contemplada en el estado de la técnica. Sin embargo, aún existe una necesidad de una composición farmacológica inhibidora de la COX- 2 que pueda ser mostrada por exhibir una tasa suficiente de permeación de la piel del fármaco para lograr tal efecto.

Donde se desee un efecto sistémico, la composición debe ser capaz de liberar diariamente una cantidad del fármaco mediante permeación de la piel al menos igual a la cantidad de dosis diaria mínima terapéuticamente efectiva cuando el fármaco es administrado de manera oral o parenteral. Además, no es práctico ni conveniente aplicar un fármaco sobre un área muy grande de piel para lograr este resultado; típicamente un área máxima para aplicación es 400 cm² aprox., pero preferiblemente se trata un área de piel mucho menor.

Para ilustración, en el caso de celecoxib, una cantidad de dosificación diaria mínima típica mediante administración oral para un humano adulto es 200 mg aprox. Una tasa de permeación mínima de 500 ug/cm².día sobre un área de 400 cm² es por lo tanto necesaria para proporcionar la cantidad de dosificación diaria mínima de celecoxib. Generalmente es deseable tratar un área mucho menor que 400 cm², de manera que la tasa de permeación deseada sea aún mayor que 500 ug/cm².día. Aún donde se desea solamente liberación local, sigue siendo importante una tasa de permeación alta, puesto que el área de piel disponible para aplicación local generalmente no es mayor a 140 cm², a menudo mucho menos. En la práctica, una tasa de permeación de al menos 10 ug/cm².día, aún para los fármacos inhibidores de la COX- 2 selectivos terapéuticamente más potentes, es deseable en la gran mayoría de situaciones.

Si se desea un efecto terapéutico sistémico o local, por lo tanto sigue siendo un reto difícil formular una composición farmacológica inhibidora selectiva de la COX- 2 con efectividad terapéutica cuando se administra a un área de piel no mayor de 400 cm².

5

RESUMEN DEL INVENTO

Se proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende un agente terapéutico en una cantidad terapéuticamente efectiva solubilizada en una cantidad solubilizante de un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende un alcohol monohídrico de bajo peso molecular, en donde (a) el agente terapéutico comprende al menos un fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 o profármaco del mismo, y (b) una muestra de prueba de la composición proporciona una tasa de permeación de la piel del agente terapéutico al menos igual a aquella proporcionada por una solución de referencia del agente terapéutico en etanol acuoso al 70%.

Una "solución de referencia" en la presente es aquella que tiene la misma concentración del agente terapéutico que la muestra de prueba, hasta el límite de solubilidad del agente terapéutico en etanol acuoso al 70%. Tal solución de referencia es por si misma una realización del presente invento.

Preferiblemente una tasa de permeación no inferior a 10 ug/cm².día aproximadamente es proporcionada por la muestra de prueba.

Además se proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende un agente terapéutico solubilizado en una cantidad solubilizante de un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende un alcohol monohídrico de bajo peso molecular, en donde el agente terapéutico comprende al menos un fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 o profármaco del mismo y está presente en una concentración en la composición que oscila entre 12.5 y 400 mg/ml aproximadamente.

Se proporciona además una composición farmacéutica tópica que comprende un agente terapéutico solubilizado en una cantidad solubilizante de un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende un alcohol monohídrico de bajo peso molecular, en donde el agente terapéutico comprende valdecoxib y/o un profármaco del mismo y está presente en una concentración en la composición que oscila entre 0.5 y 400 mg/ml.

En composiciones preferidas del invento, el vehículo además comprende un mejorador de permeación de la piel.

Se proporciona aún un método adicional para efectuar un tratamiento sistémico de un sujeto con un trastorno mediado por la COX- 2, el método comprendiendo la administración transdérmica de una composición farmacéutica tal como se proporcionó en la presente, preferiblemente al colocar en contacto la composición con un área de piel del sujeto no mayor a 400 cm² aprox.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

Una composición farmacéutica tópica del invento comprende un agente terapéutico solubilizado en una cantidad solubilizante de un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende un alcohol monohídrico de bajo peso molecular. Por ejemplo, el agente terapéutico puede estar presente en una concentración no saturada, saturada o supersaturada, siempre que el agente terapéutico permanezca en forma solubilizada durante un periodo de tiempo aceptable entre la preparación y el uso cuando se almacena en un recipiente cerrado a temperatura ambiente normal.

Lo que constituye un "periodo de tiempo aceptable" depende de la situación, pero normalmente es al menos aproximadamente 5 días, preferiblemente al menos 30 días, más preferiblemente al menos 6 meses, aún más preferiblemente al menos 1 año, y lo más preferiblemente al menos 2 años aproximadamente.

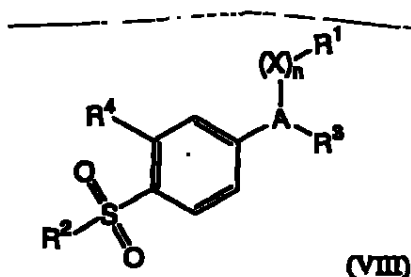
Opcionalmente, además de un componente solubilizado del agente terapéutico requerido en la presente, puede haber un segundo componente del agente terapéutico presente en forma particulada, disperso en el vehículo, por ejemplo en suspensión estable. Este segundo componente puede actuar como un deposito del agente terapéutico para mantener saturación substancial del componente solubilizado. Sin embargo, generalmente se prefiere que substancialmente todo el agente terapéutico este presente en la forma solubilizada.

En termino "tópica" significa que la composición es apropiada para aplicación directa a la piel y permite absorción en la piel y/o permeación a través de la piel del agente en una cantidad suficiente para proporcionar un efecto terapéutico local y/o sistémico.

169
69

El agente terapéutico comprende al menos un fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 o profármaco del mismo. Cualquiera de estos fármacos o profármacos conocidos en el estado de la técnica se pueden utilizar.

Un fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 preferido útil en la presente es un compuesto de la forma (VIII):



o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es un sustituyente seleccionado de heterociclilo no saturado o parcialmente insaturado y anillos carbocíclicos no saturados o parcialmente insaturados, preferiblemente un grupo heterociclilo seleccionado de pirazolilo, furanolilo, isoxazalilo, piridinilo, ciclopentenonilo y piridazinonilo;

X es O, S o CH₂;

N es 0 o 1;

R¹ es al menos un sustituyente seleccionado de heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo, y es opcionalmente sustituido en una posición sustituible con uno o más radicales seleccionados de alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcóxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxilo, amino, alquilamino, nitro, alcóxialquilo, alquilsulfinilo, halo, alcóxilo y alquiltio;

R² es metilo, amino o aminocarbonilalquilo;

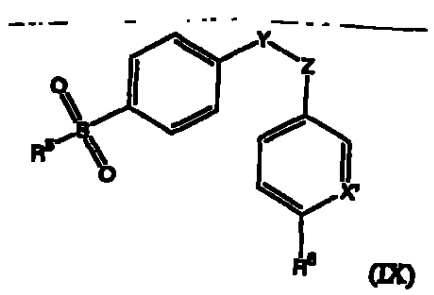
R³ es uno o más radicales seleccionados de hidrido, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, ciano, carboxilo, cianoalquilo, heterociciloxilo, alquiloxilo, alquiltio, alquilcarbonilo, cicloalquilo, arilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquenilo, aralquilo, heterocicilalquilo, acilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcóxicarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, aralquenilo, alcóxialquilo, ariltioalquilo, ariloxialquilo, aralquiltioalquilo, aralcoxialquilo, alcóxiaralcoxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, aminocarbonilo,

1/20
20

aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilo, N- arilaminocarbonilo, N- alquil- N-
arilaminocarbonilo, N- alquil- N- arilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquilo,
carboxialquilo, alquilamino, N- arilamino, N- arilamino, N- aralquilamino, N- alquil- N-
aralquilamino, N- alquil- N- arilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, N-
5 arilaminoalquilo, N- aralquilaminoalquilo, N- alquil- N- aralquilaminoalquilo, N- alquil- N-
arilaminoalquilo, ariloxilo, ariltio, aralquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo,
aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, N- arilaminosulfonilo, arilsulfonilo y N- alquil- N-
arilaminosulfonilo, R³ es opcionalmente substituido en una posición substituable con uno o
más radicales seleccionados de alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo,
10 hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, hidroxilo,
hidroxialquilo, haloalcoxilo, amino, alquilamino, arilamino, nitro, alcoxialquilo,
alquilsulfinilo, halo, alcoxilo, y alquiltio; y

R⁴ es seleccionado de hidrido y halo.

Las composiciones del invento son especialmente útiles para fármacos inhibidores
15 selectivos de la COX- 2 con la formula (IX):

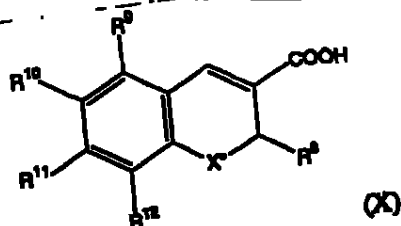


donde R⁵ es un grupo metilo o amino, R⁶ es hidrógeno o un grupo c1- 4alquilo o alcoxilo,
25 X' es N o CR⁷ donde R⁷ es hidrógeno o halógeno y Y y Z son independientemente átomos
de carbono o nitrógeno definiendo átomos adyacentes de un anillo de 5 a 6 miembros que
es opcionalmente substituido en una o más posiciones con grupos oxo, halo, metilo o
halometilo, o un isómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del
mismo. Anillos de 5 a 6 miembros preferidos son ciclopentenona, furanona, metilpirazol,
30 isoxazol y piridina substituidos en más de una posición.

1/2/71

Las composiciones del invento también son útiles para compuestos que tienen la formula (X):

5



10

(X)

15

donde X'' es O, S o alquilo N- inferior; R⁸ es haloalquilo inferior; R⁹ es hidrógeno o halógeno; R¹⁰ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo o haloalcoxilo inferior, aralquilcarbonilo inferior, dialquilaminosulfonilo inferior, alquilaminosulfinilo inferior, aralquilaminosulfonilo inferior, heteroaralquilaminosulfinilo inferior o heterociclosulfonilo conteniendo nitrógeno de 5 o 6 miembros; y R¹¹ y R¹² son independientemente nitrógeno halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, o arilo; y para sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un compuesto particularmente útil de la formula (X) es el ácido (S)- 6,8- dicloro- 2- (trifluorometil)- 2H- 1- benzopiran- 3- carboxílico.

20

Las composiciones del invento también son útiles para ácidos 5- alquil- 2- arilaminofenilacéticos inhibidores selectivos de la COX- 2 y derivados de los mismos. Los compuestos particularmente útiles de esta clase son ácido 5- metil- 2- (2'- cloro- 6- fluoroanilino)fenilacético y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

25

De manera ilustrativa, celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, 2- (3,5- difluorofenil)- 3- [4- (metilsulfonil)fenil]- 2- ciclopenten- 1- ona, ácido (S)- 6,8- dicloro- 2- (trifluorometil)- 2H- 1- benzopiran- 3- carboxílico, 2- (3,4- difluorofenil)- 4- (3- hidroxil- 3- metil- 1- butoxi)- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 3- (2H)piridazinona, ácido 5- metil- 2- (2'- cloro- 6'- fluoroanilino)fenilacético y sus sales, más particularmente celecoxib, valdecoxib, parecoxib y sus sales, rofecoxib y etoricoxib, son útiles en el método y composición del invento.

30

En una realización actualmente preferida, el agente terapéutico comprende valdecoxib y/o un profármaco del mismo, por ejemplo parecoxib y/o una sal del mismo, tal como parecoxib sódico.

El valdecoxib utilizado en composiciones del invento puede ser preparado mediante cualquier proceso conocido, por ejemplo en la manera divulgada en la Patente U.S. No. 5.633.272 antes mencionada. El parecoxib utilizado en composiciones del invento puede ser preparado mediante cualquier proceso conocido, por ejemplo en la forma establecida en la patente No. 5.932.598 anteriormente citada. Otros fármacos inhibidores selectivos de la COX- 2 se pueden preparar mediante cualquier proceso conocido, incluyendo los procesos divulgados en las publicaciones de patentes que divulgan tales fármacos; por ejemplo en el caso del celecoxib en la patente U.S. No. 5.466.823 o en la patente U.S. No. 5.892.093 de Zhi anteriormente citadas, incorporadas en la presente como referencia.

Según una primera realización del invento, la composición exhibe una tasa de permeación de la piel del agente terapéutico al menos igual a aquella proporcionada por una solución de referencia del agente terapéutico en etanol acuoso al 70%, preferiblemente una tasa no menor que $10 \text{ ug/cm}^2 \cdot \text{día}$ aprox. Cuando una tasa de permeación o rango de tales tasas es indicado en la presente, se quiere significar una tasa tal como se determinó mediante una prueba estándar, de manera ilustrativa una prueba estándar utilizando piel de cadáver humano.

Como un ejemplo de tal prueba, se puede utilizar una célula de difusión de Franz con una membrana de piel de cadáver de área apropiada, ej., un disco de con diámetro de 20 mm, y un fluido receptor apropiado, tal como se describió más particularmente en los ejemplos anteriores. Los fluidos receptores apropiados se pueden seleccionar por alguien con experiencia en el estado de la técnica, pero los fluidos receptores actualmente preferidos son una solución de polisorbato 80 al 1% y una solución de éter de oleilo (oleth-20) de glicol de polietileno (20) al 6%. El fluido receptor es mantenido a temperatura adecuada, preferiblemente una temperatura que se aproxime a la temperatura de la piel humana viva. Una temperatura del fluido receptor de 32°C ha sido encontrada apropiada. La membrana es orientada de manera que su superficie interna, *es decir*, la superficie opuesta a la superficie epidérmica, es colocada en contacto con el fluido receptor. Las burbujas de aire son removidas del fluido receptor, el cual es luego dejado equilibrar

durante 30 minutos con la membrana. Una muestra de prueba de una composición es colocada en contacto con la superficie epidérmica de la membrana, y dejada en sitio durante un periodo deseado, por ejemplo 24 horas. A intervalos durante este periodo, y/o al final de este periodo, la concentración de uno o más fármacos inhibidores selectivos de la COX- 2 es determinada en el fluido receptor mediante un método analítico apropiado, *ej*, cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC). Esta concentración es una medida de la cantidad del fármaco o fármacos que han permeado la membrana de piel durante el periodo de prueba, y se puede utilizar para calcular una tasa de permeación de la piel del fármaco en unidades tales como $\text{ug/cm}^2 \cdot \text{día}$ o $\text{ug/cm}^2 \cdot \text{hora}$.

Se entenderá que las membranas de piel exhiben variación significativa en permeabilidad, dependiendo de la fuente. Las tasas de permeación absolutas a través de tales membranas son por lo tanto menos significativas que las tasas de permeación relativas mediante comparación con una composición de referencia. Una composición de referencia estándar adoptada en la presente es una solución del agente terapéutico en etanol acuoso 70%. Se ha encontrado que tal composición de referencia, la cual es por sí misma una realización del invento, comúnmente proporciona una tasa de permeación de la piel de aproximadamente $10 \text{ ug/cm}^2 \cdot \text{día}$ o más, particularmente si el agente terapéutico está en solución sustancialmente saturada en el etanol acuoso al 70%. Sin embargo, una composición no es excluida del alcance del presente invento si en una prueba utilizando una membrana de piel particular ésta proporciona una tasa de permeación de la piel inferior a 10 ug/cm^2 , siempre que la tasa es al menos igual a aquella exhibida en una prueba comparativa de la composición de referencia utilizando una membrana de piel de la misma fuente.

Las tasas de permeación preferidas dependen en alguna medida de la potencia terapéutica del fármaco o profármaco seleccionados. En el caso del celecoxib, por ejemplo, el cual requiere niveles sanguíneos relativamente altos para efectividad terapéutica, la tasa de permeación de la piel preferiblemente no es menor que aproximadamente 25 ug/cm^2 , más preferiblemente no menor que aproximadamente $50 \text{ ug/cm}^2 \cdot \text{día}$, aún más preferiblemente no menor que aproximadamente $75 \text{ ug/cm}^2 \cdot \text{día}$ y lo más preferiblemente no menor que aproximadamente $100 \text{ ug/cm}^2 \cdot \text{día}$.

Según una segunda realización del invento, el agente terapéutico en la composición comprende al menos un fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 o profármaco del mismo y está presente en la composición a una concentración que oscila entre 12.5 y 400 mg/ml aproximadamente. Por debajo de este rango de concentración, por ejemplo a una
5 concentración de 10 mg/ml (o aproximadamente 1% por peso) la tasa de permeación de la piel para la mayoría de los fármacos inhibidores selectivos de la COX- 2, aún en la presencia de un mejorador de permeación, probablemente sea demasiado baja para ser terapéuticamente efectiva. Por encima de este rango de concentración, por ejemplo a una concentración de aproximadamente 40% por peso (dependiendo de la gravedad específica
10 de la composición puede ser equivalente a una concentración de aproximadamente 420 a 500 mg/ml aproximadamente), probablemente es muy difícil solubilizar la mayoría de fármacos inhibidores selectivos de la COX- 2, profármacos o sales de los mismos.

Preferiblemente en esta realización la concentración del agente terapéutico oscila entre 12.5 y 375 mg/ml aproximadamente, más preferiblemente entre 12.5 y 250 mg/ml
15 aproximadamente y lo más preferiblemente entre 12.5 y 125 mg/ml aproximadamente. Se entenderá por alguien con experiencia en el estado de la técnica que para un fármaco con un requerimiento de dosificación relativamente alto (ej., celecoxib) probablemente la concentración óptima sea mayor que para un fármaco con un requerimiento de dosificación relativamente bajo (ejemplo, valdecoxib).

20 Las composiciones de celecoxib del presente invento, para ser útiles para aplicación transdérmica para proporcionar liberación sistémica del fármaco, preferiblemente contienen celecoxib en una concentración permitiendo una cantidad de dosificación diaria que oscila entre aproximadamente 100 mg y 400 mg, por ejemplo entre 250 mg y 350 mg aproximadamente, de manera ilustrativa entre 275 mg y 325 mg aproximadamente.

25 Preferiblemente la concentración es tal que esta cantidad de dosificación puede ser proporcionada mediante aplicación de la composición una a cuatro veces al día, a un área de piel de hasta 400 cm².

Las composiciones de valdecoxib del presente invento, para ser útiles para aplicación transdérmica para proporcionar liberación sistémica del fármaco,
30 preferiblemente contienen valdecoxib en una concentración permitiendo una cantidad de dosificación diaria que oscila entre 10 mg y 100 mg aproximadamente, preferiblemente

entre 20 mg y 80 mg aproximadamente, por ejemplo entre 30 mg y 40 mg aproximadamente, ilustrativamente entre 32 mg y 38 mg aproximadamente, más particularmente entre 34 mg y 36 mg aproximadamente. Preferiblemente la concentración es tal que esta cantidad de dosificación se puede proporcionar mediante aplicación de la composición una a cuatro veces al día, preferiblemente una a dos veces al día, a un área de piel de hasta 400 cm² aproximadamente, preferiblemente entre 1 cm² y 100 cm² aproximadamente.

Las composiciones parecoxib del presente invento, para ser útiles para aplicación transdérmica para proporcionar liberación sistémica de valdecoxib, preferiblemente contienen parecoxib o una sal del mismo en una concentración permitiendo una cantidad de dosificación diaria que oscila entre 10 mg y 100 mg aproximadamente, preferiblemente entre 30 mg y 80 mg, por ejemplo entre 45 mg y 75 mg aproximadamente, de manera ilustrativa entre 50 mg y 70 mg aproximadamente. Preferiblemente la concentración es tal que esta cantidad de dosificación puede ser proporcionada mediante aplicación de la composición una a cuatro veces al día, preferiblemente una a dos veces al día, a un área de piel de hasta 400 cm² aproximadamente, preferiblemente entre 1 cm² y 100 cm² aproximadamente.

Para otros fármacos y profármacos inhibidores selectivos de la COX- 22, la concentración debe proporcionar una cantidad de dosificación diaria en un rango conocido como terapéuticamente efectivo para tales fármacos y profármacos. Preferiblemente, la cantidad de dosificación diaria está en un rango que proporciona equivalencia terapéutica a celecoxib, valdecoxib o parecoxib y en los rangos de dosificación diaria indicados inmediatamente antes.

Según una tercera realización del invento, el agente terapéutico en la composición comprende valdecoxib y/o un profármaco del mismo y está presente en la composición en una concentración que oscila entre 0.5 y 400 mg/ml, preferiblemente entre 0.5 y 125 mg/ml aproximadamente. La concentración del agente terapéutico por peso en esta realización preferiblemente está entre 0.05% y 10% aproximadamente, más preferiblemente entre 0.5% y 5% aproximadamente, particularmente donde la composición es para ser utilizada para realizar una liberación dirigida del agente terapéutico sobre un sitio donde se presente dolor y/o inflamación sobre o adyacente a la superficie de la piel.

En esta tercera realización, un profármaco preferido es parecoxib o una sal del mismo, por ejemplo parecoxib sódico.

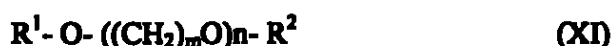
Alternativamente según esta tercera realización, el agente terapéutico puede ser valdecoxib solo o en combinación con otro fármaco.

5 Sorprendentemente se ha encontrado que una composición que comprende tanto parecoxib o una sal del mismo como un profármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 de baja solubilidad en agua, por ejemplo celecoxib o valdecoxib, la tasa de permeación de la piel del fármaco de baja solubilidad en agua es altamente aumentada en comparación con la composición que carece de parecoxib. Por lo tanto, en una realización particular, el agente
10 terapéutico en una composición tal como se describió anteriormente comprende parecoxib o una sal del mismo y un fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 de baja solubilidad en agua. Según esta realización, el fármaco de baja solubilidad en agua puede ilustrativamente ser seleccionado de celecoxib, deracoxib, valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib, 2- (3,5- difluorofenil)- 3- [4- (metilsulfonil)fenil]- 2- ciclopenten- 1- ona y 2- (3,4- difluorofenil)-
15 4- (3- hidroxil- 3- metil- 1- butioxi)- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 3- (2H)- piridazinona.

Según cualquiera de las realizaciones anteriores, el agente terapéutico preferiblemente es completamente solubilizado en el vehículo.

El vehículo comprende un solvente farmacéuticamente aceptable para el agente terapéutico. Para un agente terapéutico que consta de uno o más fármacos o profármacos
20 solubles en agua, por ejemplo parecoxib sódico, el agua es un solvente preferido. Para fármacos o profármacos de baja solubilidad en agua, uno o más solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables serán requeridos. Tales solventes pueden, por ejemplo, ser seleccionados de alcoholes mono- , di- y polihídricos, ilustrativamente incluyendo etanol, isopropanol, n- butanol, 1,3- butanodiol, glicol de propileno, glicerol, glicofurol, myristil
25 alcohol, alcohol oleico, y glicol de propileno (PEG), *ej.*, PEG con un peso molecular promedio entre 200 y 800 aproximadamente. PEGs apropiados incluyen PEG- 200, PEG- 350, PEG- 400, PEG- 540 y PEG- 600, con PEG- 400 como preferido. Algunos de los anteriores solventes pueden funcionar adicionalmente como mejoradores de permeación de la piel.

30 Alternativamente o además, se puede utilizar un solvente de éter de glicol farmacéuticamente aceptable, tal como aquellos que se adaptan a la fórmula (XI):



5 en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno o grupos C1- 6alquilo, C1- 6alquenilo, fenilo o bencilo, pero no más de uno entre R¹ y R² es hidrógeno; m es un entero entre 2 y 5 aproximadamente; y n es un entero entre 1 y 20 aproximadamente. Se prefiere que uno entre R¹ y R² sea un grupo C1- 4alquilo y el otro es hidrógeno o un grupo C1- 4alquilo; más preferiblemente al menos uno entre R¹ y R² es un grupo metilo o etilo. Se prefiere que m sea 2. Se prefiere que n sea un entero entre 1 y 4 aproximadamente, más preferiblemente 2.

10 Los ésteres de glicol útiles en las composiciones del presente invento típicamente tienen un peso molecular entre 75 y 1000 aproximadamente, preferiblemente entre 75 y 500 aproximadamente, y más preferiblemente entre 100 y 300 aproximadamente. De manera importante, tales éteres de glicol deben ser farmacéuticamente aceptables y deben cumplir con todas las demás condiciones prescritas en la presente.

15 Ejemplos no limitantes de glicoles y éteres de glicol que se pueden utilizar en composiciones del presente invento incluyen monometiléter de glicol de etileno, dimetileter de glicol de etileno, monoetiléter de glicol de etileno, dietileter de glicol de etileno, monobutiléter de glicol de etileno, dibutiléter de glicol de etileno, monofenileter de glicol de etileno, monobencileter de glicol de etileno, butilfenileter de glicol de etileno, 20 terpiniléter de glicol de etileno, monometileter de glicol de dietileno, dimetileter de glicol de dietileno, monoetiléter de glicol de dietileno, dietileter de glicol de dietileno, diviniléter de glicol de dietileno, monobutiléter de glicol de etileno, dibutiléter de glicol de dietileno, monoisobutileter de glicol de etileno, dimetileter de glicol de trietileno, monoetiléter de glicol de trietileno, monobutiléter de glicol de trietileno, dimetileter de glicol de 25 tetraetileno, y mezclas de los mismos. Ver por ejemplo Flick (1998): Manual de Solventes Industriales, 5ta edición, Noyes Data Corporation, Westwood, NJ.

Un solvente de éter de glicol actualmente preferido es monoetileter de glicol de dietileno, algunas veces conocido en el estado de la técnica como DGME o etoxidiglicol. Por ejemplo está disponible bajo el nombre comercial Transcutol™ de Gattefossé 30 Corporation.

Según el presente invento, al menos un solvente o mejorador de permeación de la piel presente es un alcohol monohídrico de bajo peso molecular. Por "bajo peso molecular" en este contexto se quiere significar tener un peso molecular substancialmente menor que el alcohol miristílico. Los alcoholes monohídricos de bajo peso molecular preferidos son
5 alcoholes monohídricos C₂₋₆, por ejemplo etanol, isopropanol, n- butanol o DGME.

Sorprendentemente se ha encontrado que una mezcla etanol- agua como solvente para un fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 tal como el celecoxib o valdecoxib generalmente proporciona una tasa de permeación de la piel mayor del fármaco que el etanol sólo. Proporciones de peso apropiadas de etanol a agua están entre 50/50 y 90/10
10 aproximadamente. Una proporción óptima esta entre 65/35 y 75/25 aproximadamente, por ejemplo 70/30 aproximadamente. Por lo tanto una composición con un vehículo que consta de etanol únicamente típicamente no cumplirá con el criterio establecido la presente de proporcionar una tasa de permeación de la piel al menos igual a aquella proporcionada por una solución de referencia del agente terapéutico y el etanol acuoso al 70%.

Las composiciones del presente invento opcionalmente comprenden uno o más co-
15 solventes farmacéuticamente aceptables. Ejemplos no limitantes de co- solventes apropiados para utilizar en composiciones del presente invento incluyen cualquier solvente listado anteriormente; N- metil- 2- pirrolidinona (NMP); triglicéridos del ácido oleico y linoleico, por ejemplo aceite de soya; triglicéridos caprílicos/capricos, por ejemplo
20 Miglyol™ 812 de Huls; mono- y diglicéridos caprílicos/capricos, por ejemplo Capmul™ MCM de Abitec; fenilformato de bencilo; ftalato de dietilo; triacetin; glicéridos caprílicos/caprichos de polioxietileno tales como mono- y digliceridos caprílicos/capricos de polioxietileno (8), por ejemplo Labrasol™ de Gattefossé; triglicéridos de cadena media; ésteres de ácidos grasos de glicol de propileno, por ejemplo laurato de glicol de propileno;
25 aceites, por ejemplo aceite de maíz, aceite mineral, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de semilla de ajonjolí y aceite de ricino de polioxietileno (35), por ejemplo Cremophor™ EL de BASF; trioleato de glicerilo de polioxietileno, por ejemplo Tagat™ TO de Goldschmidt; ésteres de sorbitan de polioxietileno, por ejemplo polisorbato 80; y ésteres de alquilo inferior de ácidos grasos, por ejemplo butirato de etilo, caprilato de
30 etilo y oleato de etilo.

1/78
79

Se prefiere incluir como un componente del vehículo un mejorador de permeación de la piel.

En una realización, un mejorador de permeación seleccionado de terpenos, terpenoides, alcoholes grasos y derivados de los mismos está presente en el vehículo.

- 5 Ejemplos incluyen alcohol oleico, timol, mentol, carvona, carveol, citral, dihidrocarveol, dihidrocarvona, neomentol, isopulegol, 4- terpinenol, mentona, pulegol, alcanfor, geraniol, α - terpineol, linalol, carvacrol, *trans*- anetol, isómeros de los mismos y mezclas racémicas de los mismos. Opcionalmente más de uno de tales mejoradores de permeación, por ejemplo un alcohol graso y un terpeno o terpenoide, pueden estar presentes. Por lo tanto, en
- 10 una realización ilustrativa, una composición del invento comprende como mejoradores de penetración alcohol oleílico y timol.

- Ácidos grasos tales como ácido oleico y sus ésteres de alquilo y glicerilo tales como laurato de isopropilo, miristato de isopropilo, oleato de metilo, monolaurato de glicerilo, monooleato de glicerilo, dilaurato de glicerilo, dioleato de glicerilo, *etc.* también se pueden
- 15 utilizar como mejoradores de permeación. Ésteres de ácidos grasos de ácidos glicólico y sus tales como por ejemplo tal como se divulgó en la publicación de patente internacional número 9818416, incorporados a la presente como referencia, también son útiles como mejoradores de permeación. Ejemplos de tales ésteres incluyen glicolato de lauroilo, glicolato de caproilo, glicolato de cacoilo, glicolato de isoestearoilo, glicolato de lauroilo
- 20 sódico, glicolato de lauroilo de trometamina, *etc.* También útiles como mejoradores de permeación son los ésteres de lactato de alcoholes grasos, por ejemplo lactato de laurilo, lactato de miristilo, lactato de oleilo, *etc.* Un ejemplo de un mejorador de permeación particularmente preferido es monolaurato de glicerilo.

- Otros mejoradores de permeación incluyen hexahidro- 1- dodecil- 2H- azepin- 2-
- 25 ona (laurocapram, Azone™) y derivados de los mismos, dimetilsulfóxido (DMSO), metilsulfóxido de n- decilo, ácido salicílico y ésteres de alquilo de los mismos, *ej.*, salicilato de metilo, N,N- dimetilacetamina, dimetilformamida, N,N- dimetiltoluamida, 2- pirrolidinona, y derivados de N- alquilo de los mismos, *ej.*, NMP y N- octil- 2- pirrolidinona, 2- nonil- 1,3- dioxolano, eucaliptol y ésteres de sorbitan.

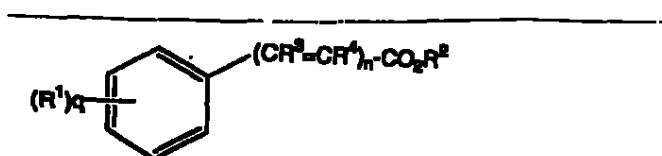
- 30 Un vehículo ilustrativo comprende DMSO y agua en una proporción entre 100:0 y 10:90 por volumen aproximadamente.

Otro vehículo ilustrativo comprende alcohol oleico y glicol de propileno en una proporción entre 20:80 y 5:95 por volumen aproximadamente.

Aún otro vehículo ilustrativo comprende laurocapram y glicol de propileno en una proporción entre 20:80 y 5:95 por volumen aproximadamente.

5 En una realización particular, el vehículo comprende como mejorador de permeación un bloqueador solar. Este puede ser un bloqueador solar con base de éster tal como se describió, por ejemplo, en la publicación de patente internacional No WO 97/29735, incorporada en la presente como referencia. Mejoradores de permeación preferidos según ésta realización son los compuestos de la fórmula (XII):

10



15

(XII)

(XII)

donde los grupos R^1 son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, hidroxilo, o NR^5R^6 en los cuales R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o grupos alquilo inferiores o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; R^2 es un grupo C_{3-12} alquilo lineal, ramificado o cíclico; R^3 es un grupo hidrógeno o fenilo; R^4 es un grupo hidrógeno o ciano; n es 0 o 1; y q es 1 o 2. R^2 en un compuesto de la fórmula (XII) es preferiblemente un grupo C_{3-12} alquilo, más preferiblemente un grupo isoamilo, octilo (es decir, 2- etilhexilo), mentilo o homomentilo.

25

Compuestos particularmente preferidos de la fórmula (XII) son ésteres de alquilo del ácido *p*- aminobenzoico (PABA), ácido *p*- dimetilaminobenzoico, ácido 2- aminobenzoico, ácido cinámico, ácido *p*- metoxicinámico, ácido salicílico y ácido 2- ciano- 3,3- difenilacrílico, por ejemplo *p*- dimetilaminobenzoato de 2- etilhexilo (Padimato O), *p*- metoxicinamato de 2- etilhexilo, salicilato de 2- etilhexilo, salicilato de mentilo, salicilato

30

de homomentilo (homosalato), 2- aminobenzoato de mentilo y 2- ciano- 3,3- difenilacrilato de 2- etilhexilo (octoacrileno).

Los compuestos de la formula (XII) son útiles como mejoradores de permeación en la presente aún si no son efectivos como filtros solares.

5 Alternativamente el bloqueador solar puede ser diferente al bloqueador solar con base de éster, por ejemplo un bloqueador solar de benzofenona o modificación del mismo, tal como 2- hidroxí- 4- metoxibenzofenona (oxibenzona), 2,2'- dihidroxí- 4- metoxibenzofenona (dioxibenzona), ácido 5- benzoil- 4- hidroxí- 2- metoxibencenosulfónico (sulisobenzona) o 1- (*p- tert- butilfenil*)- 3- (*p- metoxifenil*)- 1,3-
10 propanodiona (avobenzona).

Otros ingredientes del vehículo pueden incluir uno o más excipientes seleccionados de agentes espesantes, surfactantes, emulsificantes, antioxidantes, preservativos, estabilizantes, colores y fragancias. Un agente reductor de irritación de piel, tal como vitamina E, ácido glicirrético o difenhidramina, también pueden estar presentes.

15 Una composición del invento puede estar en cualquier forma de dosificación líquida o semisólida apropiada para aplicación tópica a la piel y puede ser formulada según métodos convencionales conocidos en el estado de la técnica. Una forma de dosificación como se contempla en la presente es aquella que no tiene como un componente de la misma un material sólido de respaldo, aunque después de la aplicación de la composición a la piel,
20 si se desea, se puede aplicar un material ocluyente tal como un vendaje sobre el área tratada sin retirar la composición o método de tratamiento del alcance del presente invento. Una forma de dosificación líquida o semi- sólida del invento puede comprender una solución, una suspensión y/o una emulsión.

Una forma de dosificación apropiada puede ser por ejemplo una crema, pasta, gel, ungüento, loción o aerosol. La concentración del agente terapéutico en la forma de
25 dosificación depende de los fármacos o profármacos inhibidores selectivos de la COX- 2 en cuestión, la cantidad de dosificación deseada de tales fármacos o profármacos a ser administrados, la frecuencia de administración deseada, la selección del mejorador de permeación si lo hay, la naturaleza de la forma de dosificación y otros factores.

30 Una pasta, ungüento, gel o crema ilustrativa no limitante es una composición del invento que comprende al menos un fármaco o profármaco inhibidor selectivo de la COX-

2, al menos un solvente, al menos un mejorador de permeación de la piel y al menos un agente espesante. Agentes espesantes para ungüentos, geles y cremas incluyen sin limitación hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, dextran, goma guar, polivinilpirrolidona (PVP), pectina, 5 almidón, gelatina, caseína, ácido acrílico, ésteres de ácido acrílico, copolímeros de ácido acrílico, alcoholes de vinilo, polímeros de alcoxilo, polímeros de óxido de polietileno, poliéteres y similares.

De manera ilustrativa tal composición puede comprender cantidades de estos ingredientes como sigue (todos los porcentajes por peso):

10 Fármaco o profármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 1.25- 10%

Solventes (ej., etanol al 70%, agua al 30%) 50- 97%

Co- solventes y/o surfactantes 0- 15%

Mejorador de permeación de la piel 2- 20%

Agentes espesante 1- 5%

15 Donde los mejoradores de permeación de la piel comprenden un alcohol graso y un terpeno o terpenoide, *ej.*, alcohol oleílico y timol, cantidades apropiadas de estos en la composición ilustrativa descrita inmediatamente antes son 2- 10% por peso del alcohol graso y 1- 6% por peso del terpeno o terpenoide. Las cantidades por fuera de estos rangos también pueden ser útiles en situaciones particulares.

20 Ciertos compuestos listados anteriormente como mejoradores de permeación pueden funcionar como analgésicos tópicos por derecho propio. Por ejemplo, salicilato de metilo, mentol o una combinación de los mismos (como se encuentra, por ejemplo, en productos Bengay® de Pfizer) pueden proporcionar analgésica complementaria cuando se incluyen en una composición del presente invento. En particular, tales compuestos pueden

25 proporcionar analgesia corta de comienzo temprano que complementa los efectos analgésicos y anti-inflamatorios sostenidos de largo plazo del fármaco o profármaco inhibidor selectivo de la COX- 2. En composiciones del invento que comprenden salicilato de metilo y mentol, las cantidades apropiadas son 5 – 30% por peso de salicilato de metilo y 2 – 20% por peso de mentol. Las cantidades por fuera de estos rangos también pueden ser 30 útiles en situaciones particulares.

Una realización del invento es una composición apropiada para aplicación a la piel por medio de un aplicador tal como un aerosol, un atomizador, una bomba "pump-pack", un cepillo o un hisopo. Preferiblemente, tal aplicador proporciona aplicación de dosis medida fija o variable, tal como se ejemplifico mediante un aerosol de dosis medida, una
5 bomba de dosis medida de energía almacenada o una bomba de dosis medida manual. Según esta realización, la aplicación es preferiblemente realizada por medio de un aerosol tópico de dosis medida combinado con una arandela de boquilla activadora los cuales juntos controlan con exactitud la cantidad y/o uniformidad de la dosis aplicada. La arandela puede ayudar controlar la distancia entre la boquilla y la piel, una función que
10 alternativamente se puede lograr por medio de una barra espaciadora o similares. Otra función de la arandela es encerrar el área tratada de la piel con el objeto de prevenir o limitar el salpicado y/o la pérdida de la composición. Preferiblemente el área de aplicación definida por la arandela es de forma substancialmente circular. La composición puede ser propulsada mediante una bomba o mas preferiblemente mediante el uso de un propulsor de
15 aerosol tal como propulsor de hidrocarburo o hidrofluorocarbono, nitrógeno, óxido nitroso, dióxido de carbono o un éter, por ejemplo éter de dimetilo.

En una realización particular, una composición de crema, pasta, gel, ungüento, loción o aerosol del invento comprende como un mejorador de permeación de la piel un bloqueador solar, ej., *p*- dimetilaminobenzoato de octilo (octil dimetil PABA o Padimate
20 O). Una cantidad apropiada de este bloqueador solar en la composición es 1 – 10%, preferiblemente 2 – 8% por peso.

En esta realización el bloqueador solar puede tener una función dual como un bloqueador solar (es decir, protección contra quemadura solar u otra lesión ultravioleta a la piel) y mejorador de permeación para el fármaco o profármaco inhibidor selectivo de la
25 COX- 2. Donde el fármaco o profármaco es para ser administrado para aliviar dolor y/o inflamación que proviene de tal lesión, una composición de esta realización puede ser especialmente útil. Opcionalmente otros ingredientes típicos de preparaciones de bloqueador solar se pueden incluir, tal como dióxido de titanio.

Una característica particular del presente invento es que la forma de dosificación
30 puede ser diseñada de manera que el fármaco penetra la piel para liberar una cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco a un sitio objetivo tal como órganos y tejidos

epidérmicos, dérmicos, subcutáneos, musculares y articulares mientras se mantienen niveles sistémicos del fármaco no mayormente en exceso de un nivel mínimo terapéuticamente efectivo. Por lo tanto las composiciones farmacéuticas tal como se describieron anteriormente se pueden utilizar para realizar liberación dirigida de un fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 hacia un sitio externo o interno donde se presenta dolor y/o inflamación en un sujeto. Según un método terapéutico del invento, una composición como se proporciona en la presente es administrada de manera tópica a una superficie de piel del sujeto, preferiblemente en un sitio sobre o adyacente donde se presenta dolor y/o inflamación.

Las composiciones farmacéuticas tal como se describieron anteriormente pueden ser utilizadas para efectuar tratamiento sistémico de un sujeto con un trastorno mediado por la COX- 2. según un método terapéutico del invento, una composición farmacéutica tal como se proporciona en la presente es administrada de manera tópica, preferiblemente al colocar en contacto la composición con un área de piel del sujeto no mayor a 400 cm² aproximadamente.

En cualquiera de los métodos anteriores, la composición según una primera realización es una composición farmacéutica tópica que comprende un agente terapéutico solubilizado en una vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende un alcohol monohídrico C₂₋₆, en donde el agente terapéutico comprende al menos un fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 o profármaco del mismo, y en donde la composición exhibe una tasa de permeación de la piel del agente terapéutico al menos igual a aquella exhibida por una solución de referencia del agente terapéutico en etanol acuoso al 70%, preferiblemente una tasa no menor que 10 ug/cm² .día aproximadamente, más preferiblemente no menor que 50 ug/cm² .día aproximadamente.

En cualquiera de los anteriores métodos, la composición según una segunda realización es una composición farmacéutica tópica que comprende un agente terapéutico solubilizado en un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende un alcohol monohídrico C₂₋₆, donde el agente terapéutico comprende al menos un fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 o profármaco del mismo y está presente en una concentración en el vehículo entre 12.5 y 400 mg/ml aproximadamente.

En cualquiera de los anteriores métodos, la composición según una tercera realización es una composición farmacéutica tópica que comprende un agente terapéutico solubilizado en un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende un alcohol monohídrico C₂₋₆, en donde el agente terapéutico comprende valdecoxib y/o un profármaco del mismo y está presente en una concentración en el vehículo entre 0.5 y 400 aproximadamente mg/ml.

Los métodos terapéuticos y composiciones del invento son útiles en el tratamiento y prevención de un amplio rango de trastornos mediados por COX- 2, incluyendo pero no restringidos a trastornos caracterizados por la inflamación, dolor y, fiebre. Tales composiciones son especialmente útiles como agentes anti-inflamatorios, tal como en el tratamiento de artritis, con el beneficio adicional de tener efectos secundarios significativamente menos perjudiciales en las composiciones de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs) convencionales que carecen de selectividad para COX- 2 sobre COX- 1. En particular, las composiciones del invento tienen potencial reducido para toxicidad gastrointestinal e irritación gastrointestinal incluyendo sangrado y ulceración gastrointestinal superior, potencial reducido para efectos secundarios renales tal como reducción en la función renal llevando a retención de fluidos y exacerbación de hipertensión, efecto reducido sobre tiempos de sangrado incluyendo inhibición de la función plaquetaria, y posiblemente una capacidad reducida para inducir ataques de asma en sujetos asmáticos sensibles a la aspirina, en comparación con composiciones de NSAIDs convencionales. Tales composiciones del invento son particularmente útiles como una alternativa a NSAIDs convencionales donde tales NSAIDs son contraindicados, por ejemplo en pacientes con úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerativa, diverticulitis o con una historia recurrente de lesiones gastrointestinales; sangrado gastrointestinal, trastornos de coagulación incluyendo anemia tal como hipoprotrombinemia, hemofilia u otros problemas de sangrado; enfermedad renal; o en pacientes antes de cirugía o pacientes que toman anticoagulantes.

Las composiciones contempladas son útiles para tratar una variedad de trastornos artríticos, incluyendo pero sin limitar a artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus eritomatoso sistémico y artritis juvenil.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de asma, bronquitis, calambres menstruales, trabajo de parto prematuro, tendinitis, bursitis, neuritis alérgica, infección por citomegalovirus, apoptosis incluyendo apoptosis inducida por VIH, lumbago, enfermedad hepática incluyendo hepatitis, condiciones dermatológicas tales como psoriasis, eczema, acné, quemaduras, dermatitis y daño por radiación ultravioleta incluyendo quemadura solar, e inflamación post- operativa incluyendo cirugía oftálmica tal como cirugía de cataratas o cirugía refractiva.

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

Tales composiciones son útiles para tratar inflamación en enfermedades tales como cefaleas migrañosas, periartiritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgking, esclerodoma, fiebre reumática, diabetes tipo 1, enfermedad de unión neuromuscular incluyendo miastenia grave, enfermedad de materia blanca incluyendo esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, nefritis, hipersensibilidad, edematización que ocurre después de lesión incluyendo edema cerebral, isquemia miocardiaca, y similares.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de enfermedades oftálmicas, tales como retinitis, conjuntivitis, retinopatías, uveítis, fotofobia ocular, y lesión aguda del tejido ocular.

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

Tales composiciones son útiles para el tratamiento de ciertos trastornos del sistema nervioso central, tales como demencias corticales incluyendo enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración, y daño del sistema nervioso central que resulta partir de apoplejía, isquemia y trauma. El término "tratamiento" en el presente contexto incluye inhibición parcial o total de las demencias, incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia de multi- infarto, demencia pre- senil, demencia alcohólica, y demencia senil.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de rinitis alérgica, síndrome de falla respiratoria, síndrome de choque endotóxico y enfermedad hepática.

- Tales composiciones son utilizadas en el tratamiento dolor, incluyendo pero sin limitar a dolor post operativo, dolor dental, dolor muscular, y dolor que resulta del cáncer. Por ejemplo, tales composiciones son útiles para aliviar dolor, fiebre e inflamación en una variedad condiciones incluyendo fiebre reumática, influenza y otras infecciones virales
- 5 incluyendo resfriado común, dolor de espalda baja y cuello, dismenorrea, cefalea, dolor de muela, esguinces y torceduras, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades de articulaciones degenerativas (osteoartritis), gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras, y trauma luego de procedimientos quirúrgicos y dentales.
- 10 Tales composiciones son útiles para tratar y prevenir trastornos cardiovasculares relacionados con inflamación, incluyendo enfermedades vasculares, enfermedad de arterias coronarias, aneurisma, rechazo vascular, arterioesclerosis, ateroesclerosis incluyendo ateroesclerosis de trasplante cardiaco, infarto al miocardio, embolismo, apoplejía, trombosis incluyendo trombosis venosa, incluyendo angina inestable, inflamación de placas
- 15 coronarias, inflamación inducida por bacterias incluyendo inflamación inducida por Chlamydia, inflamación viral, e inflamación asociada con procedimientos quirúrgicos tal como injerto vascular incluyendo cirugía de bypass de arteria coronaria, procedimientos de revascularización incluyendo angioplastias, colocación de stent, endarterectomía u otros procedimientos invasivos que involucran arterias venas y capilaridades.
- 20 Tales composiciones son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con angiogenesis en un sujeto por ejemplo para inhibir angiogenesis tumoral. Tales composiciones son útiles en el tratamiento de neoplasia, incluyendo metástasis; condiciones oftalmológicas tales como rechazo de injerto de corneano, neovascularización ocular, neovascularización retiniana incluyendo neovascularización después de lesión o infección,
- 25 retinopatía diabética, degeneración macular, fibroplasia retrolental y glaucoma neovascular; enfermedades ulcerativas tales como ulcera gástrica; condiciones patológicas pero no malignas tales como hemangiomas, incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular de hueso; y trastornos del sistema reproductivo femenino tales como endometriosis.
- 30 Tales composiciones son útiles en el tratamiento de enfermedades precancerosas tales como queratosis actínica.

Tales composiciones son útiles en la prevención, tratamiento e inhibición de tumores benignos y malignos y neoplasia incluyendo neoplasia en metástasis, por ejemplo el cáncer colorectal, cáncer cerebral, cáncer óseo, neoplasia derivada de células epiteliales (carcinoma epitelial) tal como carcinoma de células basales, adenocarcinoma, cáncer
5 gastrointestinal tal como cáncer de labios, cáncer de boca, cáncer esofágico, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer hepático, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer pulmonar, cáncer de mama, cáncer de piel tal como cánceres escamocelular y de células basales, cáncer prostático
10 carcinoma de células renales, y otros cánceres conocidos que afectan las células epiteliales en todo el cuerpo. Las neoplasias para las cuales las composiciones del invento son contempladas como particularmente útiles son cáncer gastrointestinal, esófago de Barrett, cáncer hepático, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer prostático, cáncer cervical, cáncer pulmonar, cáncer de mama y cáncer de piel. Tales composiciones también se pueden utilizar para tratar fibrosis que ocurre con terapia de radiación. Tales
15 composiciones se pueden utilizar para tratar sujetos con pólipos adenomatosos, incluyendo aquellos con poliposis adenomatosa familiar (FAP). Adicionalmente, tales composiciones se pueden utilizar para prevenir formación de pólipos en pacientes en riesgo de FAP.

Más particularmente, las composiciones se pueden utilizar en tratamiento, prevención e inhibición de melanoma lentiginoso acral, queratosis actínica,
20 adenocarcinoma, carcinoma quístico adenoide, adenoma, adenosarcoma, carcinoma adenoescamoso, tumores astrocíticos, carcinoma de la glándula de Bartholin, carcinoma de células basales, cáncer de mama, carcinoma de glándulas bronquiales, hemangioma capilar, carcinoides, carcinosarcoma, hemangioma cavernoso, colangiocarcinoma, condrosarcoma, papiloma de plexo corioide o carcinoma, carcinoma de células claras, linfoma cutáneo de
25 células- T (micosis fungoide), cistadenoma, espiloma displásico, tumor de seno endodérmico, hiperplasia endometrial, hiperplasia endometrial, sarcoma estromal endometrial, adenocarcinoma endometriode, ependinoma, angiomas epitelioide, sarcoma de Ewing, sarcoma fibrolaminar, hiperplasia nodular focal, gastrinoma, tumores de células germinativas, glioblastoma, glucagonoma, hemangioblastoma,
30 hemangioendotelioide, hemangioma, adenoma hepático, adenomatosis hepática, carcinoma hepatocelular, insulinooma, neoplasia intraepitelial, neoplasia de células

escamosas interepiteliales, carcinoma escamocelular invasivo, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células grandes, leiomiosarcoma, melanoma lentigo- maligna, melanoma maligna, tumores mesoteliales malignos, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, meningioma, mesotelioma, carcinoma mucoepidermoide, neuroblastoma, adenocarcinoma neuroepitelial, melanoma nodular, carcinoma de adenocélulas, oligodendroglioma, osteosarcoma, adenosarcoma seroso papilar, tumores pineales, tumores pituitarios, plasmacitoma, pseudosarcoma, blastoma pulmonar, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma seroso, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de tejido blando, tumor secretor de somatostatina, carcinoma escamoso, carcinoma escamocelular, carcinoma submesotelial, melanoma de esparcimiento superficial, carcinoma no diferenciado, melanoma uveal, carcinoma verrugoso, vipoma, carcinoma bien diferenciado y tumor de Wilm.

Tales composiciones inhiben la contracción de músculo liso inducida por prostanoïdes mediante inhibición de síntesis de prostanoïdes contráctiles y por lo tanto pueden ser de uso en el tratamiento de dismenorrea, trabajo de parto prematuro, asma y trastornos relacionados con eosinófilos. También pueden ser de uso para disminuir pérdida ósea particularmente en mujeres posmenopáusicas (es decir, tratamiento de osteoporosis) y para el tratamiento de glaucoma.

Usos preferidos para las composiciones de invento son el tratamiento de artritis reumatoide y osteoartritis, para manejo de dolor generalmente (particularmente dolor post- cirugía oral, dolor post- cirugía general, dolor post- cirugía ortopédica, y ruborizaciones agudas de osteoartritis), para prevención y tratamiento de cefalea y migraña, para tratamiento de enfermedad de Alzheimer, y para quimioprevención de cáncer de colon.

La aplicación tópica de una composición del invento puede ser especialmente útil en el tratamiento de cualquier clase de trastorno dérmico con un componente inflamatorio, ya sea maligno, no maligno o pre- maligno, incluyendo formación de cicatrices y cetosis, y también incluyendo quemaduras y daño solar, por ejemplo quemaduras de sol, arrugas, etc. tales composiciones se pueden utilizar para tratar inflamación que resulta de una variedad de lesiones de piel incluyendo sin limitaciones heridas causadas por enfermedades virales incluyendo infecciones de herpes (ej., aftas, herpes genital), varicela. Otras lesiones de la piel que se pueden tratar con tales composiciones incluyen úlceras de decúbito, actividad

hiperproliferativa en la epidermis, erupción miliar, psoriasis, eczema, acné, dermatitis, salpullido, verrugas y rosáceas. Tales composiciones pueden facilitar los procesos de curación después de procedimientos quirúrgicos, incluyendo procedimientos cosméticos tales como peeling "químico", tratamiento con láser, dermoabrasión, levantamientos faciales, cirugía de párpados, etc.

Además de ser útiles para tratamiento humano, las composiciones del invento también son útiles para tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos, animales de granja, y similares, particularmente mamíferos incluyendo roedores. Más particularmente, las composiciones del invento son útiles para tratamiento veterinario de trastornos mediados por COX- 2 en caballos, perros y gatos.

Las presentes composiciones se pueden utilizar en combinación con terapias con opioides y otros analgésicos, incluyendo analgésicos narcóticos, antagonistas de receptores Mu, antagonistas de receptores Kappa, analgésicos no narcóticos (es decir, no adictivos), inhibidores de absorción de monoaminas, agentes reguladores de adenosina, derivados canabinoide, antagonistas de Substancia P, antagonistas de receptores de la neuroquinina-1 y bloqueadores de canales de sodio, entre otros. Las terapias de combinación preferidas comprenden el uso de una composición del invento con uno o más compuestos seleccionados de aceclofenaco, acetaminofen, ácido 5- acetamidocaproico, acetaminofen, acetaminosalol, acetanilida, ácido acetilsalicílico, S- adenosilmetionina, alclufenaco, alfentanil, alilprodina, alminoprofen, aloxiprina, alfaprodina, bis(acetilsalicilato)m amfenaco, aminoclorfenoxazina, ácido 3- amino- 4- hidroxibutírico, 2- amino- 4- picolina, aminopropilona, aminopirina, amixetina, salicilato de amonio, ampiroxica, amtolmetin guacil, anileridina, antipirina, salicilato de antipirina, antrafenina, apazona, aspirina, balsalazuro, bendazac, benorilato, benoxaprofen, benzpiperilona, benzidamina, benzil morfina, berberina, bismoprofen, bezitramida, α - bisabolol, bromfenac, p- bromoacetanilida, acetato del ácido 5- bromosalicílico, bromosaligenina, bucetina, ácido buclicico, bucloma, bufexamac, bumadizon, buprenorfina, butacetina, butibufen, butorfanol, acetilsalicilato de calcio, carbamazepina, carbifeno, carprofen, carsalm, clorobutanol, clortenoxazina, salicilato de colina, cincofen, cinmetacina, cirmadol, clidanac, clometacina, clonitaceno, clonixina, clopirac, clove, codeína, metilbromuro de codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, cropropamida, crotetamida, desomorfina,

Ag
91

- dexoadrol, dextromoramida, dezocina, diampromida, diclofenaco, difenamizol, difenpiramida, diflunisal, dihidrocodeina, enol acetato de dihidrocodeinona, dihidromorfina, acetilsalicilato de dihidroxialuminio, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, dipirocetilo, dipirona, ditazol,
- 5 droxicam, emorfazona, ácido enfenámico, epirizol, eptazocina, etanercept, etersalato, etenzamida, etoheptazina, etoxazeno, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etodolac, etofenamato, etonitazeno, eugenol, felbinac, fenbufen, ácido fenclozico, fendosal, fenoprofeno, fentanil, fentiazac, fepradinol, feprazona, floctafenina, ácido flufenámico, flunoxaprofen, fluoresona, flupirtina, fluproquazona, flurbiprofen, fosfosal, ácido gentisico,
- 10 glafenina, glucametacina, salicilato de glicol, guaiazuleno, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenaco, ibuprofeno, ibuproxam, salicilato de imidazol, indometacina, indoprofen, infliximab, interleucina- 10, isofezolac, isoladol, isometadona, isonixina, isoxepac, isoxicam, cetobemidona, cetoprofen, cetorolac, *p*- lactofenetida, lefetamina, levorfanol, lexipafant, lofentanil, lonazolac, lornoxicam, loxoprofen, acetilsalicilato de
- 15 lisina, acetilsalicilato de magnesio, ácido meclofenamico, ácido fenenámico, meperidina, meptazinol, mesalamina, metazocina, metadona, metotrimetoprima, ácido metiazínico, metofolina, metopon, mofebutazona, mofezolac, morazona, morfina, hidrocloreto de morfina, sulfato de morfina, salicilato de morfina, mirofina, nabumetona, nalbufina, salicilato de 1- naftilo, naproxen, narceina, nefopam, nicomorfina, nifenazona, ácido
- 20 niflumico, nimesuluro, 5'- nitro- 2'- propoxiacetaniluro, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, olsalazina, opio, oxaceprol, oxametacina, oxaprozina, oxicondona, oximorfona, oxifenbutazona, papaveretum, paranilina, parsalmida, pentazocina, perisoxal, fenacetina, fenadroxona, fenazocina, hidrocloreto de fenazopiridina, fenocol, fenoperidina, fenopirazona, acetilsalicilato de fenilo, fenilbutazona, salicilato de fenilo, feniramidol,
- 25 piquetoprofen, piminodina, pipebuzona, piperilona, pirazolac, piritramida, piroxicam, piroprofeno, pranoprofen, proglumetacin, proheptazina, promedol, propacetamol, propiram, propoxifeno, propifenazona, procuazona, ácido protizinico, ramifenazona, remifentanilo, metilsulfato de rimazolio, salacetamida, salicin, salicilamida, ácido salicilamida *o*- acético, ácido salicilsulfúrico, salsalato, salverina, simetrida, salicilato de sodio, sufentanil,
- 30 sulfasalazina, sulindac, dismutasa de superóxido, suprofen, suxibuzona, talniflumato, tenidap, tenoxicam, terofenamato, tetrandrina, tiazolinobutazona, ácido tiaprofénico,

tiaramida, tilidina, tinoridina, ácido tolfenámico, tolmetin, tramadol, tropesin, vemidol, xenbucina, ximoprofen, zaltoprofen, ziconotida y zomepirac (ver The Merck Index, 13th Edition (2001), Therapeutic Category y Biological Activity Index, listas con encabezados "Analgésicos", "Antiinflamatorios" y "Antipiréticos").

5 Las terapias de combinación particularmente preferidas comprenden el uso de una composición del invento, por ejemplo una composición de celecoxib o valdecoxib del invento, con un compuesto opioide, más particularmente donde el compuesto opioide es codeína, meperidina, morfina, o un derivado de los mismos.

10 El compuesto a ser administrado en combinación con el fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 puede ser formulado de manera separada, y administrado mediante cualquier ruta apropiada, incluyendo ruta oral, rectal, parenteral, o tópica a la piel u otra parte. Alternativamente, el compuesto a ser administrado en combinación con el fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 puede ser coformulado con el mismo en una composición tópica del invento.

15 En una realización del invento, particularmente donde la condición mediada por COX- 2 es cefalea o migraña, la composición farmacológica inhibidora selectiva de la COX- 2 es administrada en terapia de combinación con un vasomodulador, preferiblemente un derivado de xantina con efecto vasomodulador, más preferiblemente un compuesto de alquixantina.

20 Las terapias de combinación donde se co- administra un compuesto de alquixantina con una composición farmacológica inhibidora selectiva de la COX- 2 tal como la proporcionada en la presente son contempladas por la presente realización del invento si o no la alquixantina es un vasomodulador y si o no la efectividad terapéutica de la combinación es en algún grado atribuible a un efecto vasomodulador. El término
25 "alquixantina" en la presente incluye derivados de xantina con sustituyentes de C1-4alquilo, preferiblemente metilo, y sales farmacéuticamente aceptables de tales derivados de xantina. Las dimetilxantinas y trimetilxantinas, incluyendo cafeína, teobromo y teofilina, son especialmente preferidas. Más preferiblemente, el compuesto de alquixantina es cafeína.

30 Las cantidades de dosificación totales y relativas del fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 del vasomodulador o alquixantina son seleccionadas para ser terapéuticamente

y/o profilácticamente efectiva para aliviar el dolor asociado con la cefalea o migraña. Las cantidades de dosificación apropiadas dependerán del fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 particular y el vasomodulador o alquilxantina particular seleccionada. Por ejemplo, en una terapia de combinación con celecoxib y cafeína, el celecoxib típicamente será

5 administrado en una cantidad de dosificación diaria entre 50 mg y 100 mg aproximadamente, preferiblemente entre 100 mg y 600 mg aproximadamente, y la cafeína en una cantidad de dosificación diaria entre 1 mg y 500 mg aproximadamente, preferiblemente entre 10 mg y 400 mg aproximadamente, más preferiblemente entre 20 mg y 300 mg aproximadamente.

10 El vasomodulador o componente de alquilxantina de la terapia de combinación se puede administrar en cualquier forma de dosificación apropiada mediante cualquier ruta apropiada, incluyendo ruta oral, rectal, parenteral o tópica a la piel u otra parte. El vasomodulador o alquilxantina se puede co- formular opcionalmente con el fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 en una forma de dosificación transdérmica simple. Por lo

15 tanto una composición tópica del invento opcionalmente comprende tanto un fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 como un vasomodulador o alquilxantina tal como cafeína, en cantidades totales y relativas consistentes con las cantidades de dosificación establecidas anteriormente.

La frase "en cantidades totales y relativas efectivas para aliviar dolor", con respecto

20 a cantidades de un fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 y un vasomodulador o alquilxantina en una composición de la presente realización, significa que estas cantidades son tales que (a) juntos estos componentes son efectivos para aliviar el dolor, y (b) cada componente es o sería capaz de contribución a un efecto aliviador de dolor si el otro componente estuviera o no presente en cantidad tal para obviar tal contribución.

25

EJEMPLOS

Este invento será completamente descrito por medio de los siguientes Ejemplos pero no está limitado a estos Ejemplos. El término "parecoxib" se utiliza en estos ejemplos en el sentido estricto de ácido parecoxib a menos que se indique lo contrario; por ejemplo

30 "parecoxib Na" significa la sal sódica del parecoxib.

Como una forma para medir las propiedades de permeación de la piel de fármacos o profármacos inhibidores selectivos de la COX- 2 en composición farmacéutica tópica, se proporcionó una célula de difusión de Franz utilizando una membrana de piel de cadáver humano y una solución de polisorbato 80 (Tween™80) como un fluido receptor. La piel congelada fue descongelada a temperatura ambiente y perforada con un perforador de 20 mm para proporcionar una membrana. El compartimiento receptor de la célula de difusión de Franz fue llenado con el fluido receptor y la célula de difusión fue mantenida a 32°C. La membrana fue montada sobre el compartimiento receptor, cubierta y sujeta con una abrazadera. Las burbujas de aire fueron retiradas del fluido receptor, el cual fue dejado equilibrar durante 30 minutos. Una composición de prueba fue llevada a contacto con la membrana. La cantidad de fármaco que penetró a través de la membrana en un periodo de 24 horas fue determinada mediante análisis HPLC del fluido receptor. Cada prueba fue realizada con varias repeticiones.

Ejemplo 1

Soluciones saturadas de celecoxib fueron preparadas en los siguientes solventes: etanol acuoso al 70% (EtOH), etanol, PEG- 400 y glicol de propileno (PG). Las soluciones fueron probadas en cuanto propiedades de permeación de la piel como se describió anteriormente, utilizando gotas de 250 ul de cada solución de prueba. Los resultados son mostrados en la Tabla 1.

Ejemplo 2

Soluciones saturadas de valdecoxib fueron preparadas y probadas exactamente como se describió para las soluciones de celecoxib en el Ejemplo 1. Los resultados son mostrados en la Tabla 1.

Tabla 1: Flujo en piel a partir de soluciones saturadas de celecoxib y valdecoxib

Fármaco			Celecoxib			Valdecoxib		
Solvente	70% EtOH	EtOH	PEG- 400	PG	70% EtOH	EtOH	PEG- 400	PG
Concentración	15.2	91.4	297	33.3	12.7	7.48	210	23.6

2/25
95

(mg/ml)								
Flujo en piel	15.7	5.62	Ud	Ud	12.8	1.44	Ud	Ud
($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ -día)	± 3.83	± 1.49			± 4.96	± 0.54		

Ud= no detectable

No se observó permeación de la piel de cualquiera el celecoxib o valdecoxib sobre un periodo de 24 horas cuando se utilizó como solvente PEG- 400 o glicol de etileno.

Sorprendentemente, el etanol acuoso al 70% proporcionó mayor flujo en piel de ambos el celecoxib y el valdecoxib en comparación con el etanol sólo. Con este solvente, las tasas de permeación de la piel de celecoxib y valdecoxib fueron similares (15.7 y 12.8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.día respectivamente).

Ejemplo 3

Una solución saturada de parecoxib sódico en etanol acuoso al 70% fue preparada y probada con exactitud tal como se describió para las soluciones de celecoxib y valdecoxib en los Ejemplos 1 y 2. Puesto que lotes diferentes de piel fueron utilizados para determinar el flujo en piel de cada compuesto, un estándar fue corrido sobre cada lote de piel y los datos fueron normalizados. Los resultados, junto con los resultados correspondientes anteriores de celecoxib y valdecoxib, son mostrados en la Tabla 2.

Tabla 2: Flujo en piel a partir de soluciones saturadas en etanol acuoso al 70%

Fármaco o profármaco	Concentración (mg/ml)	Flujo en piel ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ -día)	Flujo en piel normalizado ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ -día)
Celecoxib	15.2	15.7 ± 3.83	34.9
Valdecoxib	12.7	12.8 ± 4.96	53.4
Parecoxib Na	386	254 ± 164	120.0

Ejemplo 4

A soluciones saturadas de celecoxib, valdecoxib y parecoxib sódico en etanol acuoso al 70% preparadas como en el Ejemplo 3 se agregó alcohol olefílico al 5% y timol al 3% por peso como mejoradores de permeación se prepararon para celecoxib, valdecoxib y

parecoxib sódico. Las soluciones fueron probadas en cuanto a propiedades de permeación de la piel tal como se describió anteriormente, utilizando gotas de 250 ul para cada solución de prueba. Se calculó un factor mejorador mediante comparación con los datos de flujo en piel en la Tabla 2 anterior. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

5

Tabla 3: Flujo en piel a partir de soluciones saturadas en etanol acuoso al 70% conteniendo alcohol oleflico al 5% y timol al 3%

Fármaco o profármaco	Flujo en piel ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 - \text{día}$)	Factor mejorador
Celecoxib	21.7 ± 21	1.4
Valdecoxib Na	323 ± 21	2.5
Parecoxib Na	1210 ± 58.0	4.8

La combinación de alcohol oleflico y timol proporcionó un aumento especialmente pronunciado de flujo en piel en el caso de valdecoxib.

10

Ejemplo 5

Las soluciones saturadas de valdecoxib (5- 1, 5- 2 y 5- 3) fueron preparadas utilizando varios solventes y mejoradores de permeación como vehículos. Las soluciones fueron probadas para propiedades de permeación de la piel tal como se describió anteriormente. Las composiciones de vehículo son mostradas en la Tabla 4 y la concentración de valdecoxib y datos de flujo en piel en la Tabla 5.

15

Tabla 4: Composiciones de vehículo (% por peso)

Composición	5- 1	5- 2	5- 3
Agua	30	33	30
Etanol	62	62	30
Isopropanol	-	-	10
1,3- butanodiol	-	-	22
Alcohol oleflico	5	5	5
Timol	3	-	3

20

447
97

Tabla 5: concentración de valdecoxib y flujo en piel

Composición	5- 1	5- 2	5- 3
Concentración (mg/ml)	22.0	18.5	13.4
Flujo en piel ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ - día)	441 ± 160	287 ± 23.9	302 ± 48.9

Ejemplo 6

Se prepararon composiciones de gel de celecoxib y valdecoxib (cada una al 1% por peso) como soluciones en etanol acuoso al 70%, junto con 3% por peso de Klucel™ (hidroxipropilcelulosa) como un agente espesante. Estas fueron probadas de manera no oclusiva, utilizando una cantidad de 50 mg de cada gel, para permeación de la piel tal como se describió anteriormente. También se determinó la distribución del fármaco en la epidermis y dermis. Los resultados son mostrados en la Tabla 6, mediante comparación con las composiciones de solución de los Ejemplos 1 y 2.

Tabla 6: flujo en piel de solución y composiciones en gel

Fármaco	Celecoxib		Valdecoxib	
Formulación	Solución	Gel	Solución	Gel
Concentración (mg/ml)	15.2	10	12.7	10
Cantidad aplicada	250 μl	50 mg	250 μl	50 mg
Oclusiva?	Si	No	Si	No
Flujo en piel ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ - día)	15.7 ± 3.87	3.82 ± 3.36	12.8 ± 4.96	11.3 ± 6.48
Fármaco en epidermis	3.92 ± 0.79	2.36 ± 1.06	9.27 ± 3.84	1.81 ± 1.87
Fármaco en dermis	2.50 ± 1.53	1.22 ± 0.51	0.543 ± 0.525	ud

Ud= no detectable

Ejemplo 7

En un solvente de etanol acuoso al 67% conteniendo parecoxib sódico al 5%, se prepararon soluciones saturadas de celecoxib y valdecoxib. Los flujos en piel tanto de parecoxib sódico como de celecoxib o valdecoxib fueron determinados como se describió anteriormente. Se calcularon los factores de aumento para flujo en piel de celecoxib y

1/48
98

5

10

Ejemplo 8

15

20

39

Ejemplo 9

Se prepararon formulaciones en gel tal como en el Ejemplo 8, pero con la adición posterior de carbómero al 0.5% y 2- amino- 2- metil- 1- propanol al 0.4% (AMP- 95™) con varios grados de HPMC incorporada al 3%. Los geles fueron probados tal como se describió en el Ejemplo 6, mediante comparación con una solución saturada de celecoxib en etanol acuoso al 70% y un gel de celecoxib (composición 8- 1) preparado como antes sin HPLC. La cantidad promedio de celecoxib encontrada en el fluido receptor después de 15 horas es presentada en la Tabla 9.

Tabla 9: Permeación de la piel en 15 horas de composiciones de gel de celecoxib

Composición	HPMC	Permeación de Celecoxib (µg/cm ²)
Saturada en etanol al 70%		1.406 ± 0.086
8- 1	Ninguno	1.464 ± 0.246
9- 1	Methocel™ F4M al3%	1.821 ± 0.52
9- 2	Methocel™ E50LV al3%	2.511 ± 0.959
9- 3	Methocel™ E15LV al3%	1.900 ± 0.260

Ejemplo 10

Se prepararon soluciones acuosas saturadas de celecoxib, valdecoxib y parecoxib y el flujo en piel fue determinado a varias temperaturas, tal como se describió en los ejemplos anteriores, utilizando 3 repeticiones. Los resultados son presentados en la Tabla 10.

Tabla 10: Flujo en piel a diferentes temperaturas

Compuesto	Concentración (µg/ml)	Flujo en piel (µg/cm ² –día)	
		32°C	50°C
Celecoxib	0.5	4.27 ± 0.84	23.71 ± 4.42
Valdecoxib	12.1	7.94 ± 0.89	42.12 ± 7.82

4400
100

Parecoxib	50.8	8.62 ± 1.94	47.16 ± 3.70
-----------	------	-------------	--------------

Ejemplo 11

Las formulaciones en gel (composiciones 11- 1 y 11- 2) que contienen parecoxib
sódico al 2% e ingredientes excipientes como se muestra en la tabla 11 fueron preparadas
como sigue. Se mezcló Tween™80 (polisorbato 80) con agua en un primer recipiente. Se
agregó lentamente HPMC 2910 a la mezcla acuosa resultante hasta que ésta estuvo
completamente dispersa. Etanol, parecoxib sódico, glicol de propileno, timol y alcohol
olefílico fueron mezclados en un segundo recipiente. La mezcla resultante fue agregada a la
mezcla acuosa en el primer recipiente y se mezclaron bien. Se agregó lentamente Klucel™
(hidroxipropilcelulosa) con mezclado adicional.

Se observará que las composiciones 11- 1 y 11- 2 difieren en la cantidad de glicol de
propileno que contienen.

Tabla 11: Composición (% por peso) de formulaciones en gel

Composición	11- 1	11- 2
Parecoxib Na	2	2
Hidroxipropilcelulosa	3	3
HPMC 2910	3	3
Polisorbato 80	1	1
Glicol de propileno	10	20
Timol	2	2
Alcohol oleílico	5	5
Etanol	50	40
Agua	24	24

Las composiciones 11- 1 y 11- 2 fueron probadas de forma no oclusiva en cuanto a
propiedades de permeación de la piel tal como se describió en los anteriores ejemplos,
utilizando 3 repeticiones. Ambas composiciones fueron probadas en un volumen de 100 ul;
La composición 11- 1 fue adicionalmente probada en volúmenes de 50 a 20 ul. El flujo en
piel fue registrado tal como se muestra en la tabla 12.

421
101

Tabla 12: Flujo en piel para formulaciones de parecoxib sódico

Composición	Volumen(μl)	Flujo en piel (μg/cm ² .día)
11- 2	100	27.3 ± 7.0
11- 1	100	27.7 ± 7.6
11- 1	50	21.1 ± 11.6
11- 1	20	3.6 ± 2.4

Ejemplo 12

5 Las formulaciones liquidas (composiciones 12- 1 y 12- 2) fueron preparadas como soluciones simples. La composición 12- 1 tuvo celecoxib al 1%, agua al 30%, y etanol al 69%, por peso. La composición 12- 2 tuvo celecoxib al 1%, agua al 30%, etanol al 59% y urea al 10%, por peso. Ambas composiciones fueron probadas de manera oclusiva para flujo en piel en un volumen de 500 ul. Los resultados son mostrados en la tabla 13.

10

Tabla 13: Flujo en piel para formulaciones liquidas de celecoxib

Composición	Repeticiones	Flujo en piel (μg/cm ² –día)
13- 1	1	2.02
13- 1	3	5.41 ± 3.45

Ejemplo 13

15 Las formulaciones en gel (composiciones 13- 1 a 13- 4) conteniendo parecoxib sódico al 2% e ingredientes excipientes tal como se muestra en la tabla 14 fueron preparadas mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.

Tabla 14: Composición (% por peso) de formulaciones en gel

composición	14- 1	14- 2	14- 3	14- 4
Parecoxib Na	2	2	2	2
Hidroxipropilcelulosa	3	3	3	3

4402
102

HPMC 2910	0	3	0	3
Polisorbato 80	0	0	1	1
Timol	2	2	2	2
Glicol propileno	10	11	11	11
Etanol	50	43	44	42
Agua	28	31	32	31

Las composiciones 13- 1 a 13- 4 fueron probadas para propiedades de permeación de la piel tal como se describió en ejemplos previos, utilizando 3 repeticiones. Las formulaciones fueron probadas de manera no oclusiva en un volumen de 50 ul. Los datos de flujo en piel son mostrados en la Tabla 15.

Tabla 15: Flujo en piel para formulaciones en gel de parecoxib sódico

Composición	Flujo en piel ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ –día)
13- 1	8.92 ± 8.52
13- 2	6.73 ± 6.72
13- 3	20.67 ± 7.48
13- 4	21.11 ± 11.62

Ejemplo 14

Se prepararon soluciones saturadas de ácido parecoxib (Composiciones 14- 1 a 14- 4) tal como se muestra en la tabla 16. Después de la adición de parecoxib las soluciones fueron mezcladas durante 3 horas en un mezclador giratorio.

Tabla 16: Composición (% por peso) de formulaciones del ácido parecoxib

Composición	14- 1	14- 2	14- 3	14- 4
Etanol	7.0	6.5	6.5	6.5
Agua	3.0	3.0	3.0	3.0
Ácido parecoxib	Saturado	Saturado	Saturado	Saturado
Lactato de laurilo		0.5		

Lactato de miristilo			0.5	
Dilaurato de glicerilo				saturado

Las composiciones 14- 1 a 14- 4 fueron probadas en cuanto a propiedades de permeación de piel tal como se describió en los ejemplos anteriores, en un volumen de 300 ul, utilizando 3 repeticiones. Los datos de flujo en piel son mostrados en la Tabla 17.

5

Tabla 17: Flujo en piel para soluciones de ácido parecoxib

Composición	Flujo en piel
14- 1	33.9 ± 19.68
14- 2	104.4 ± 15.36
14- 3	167.0 ± 44.4
14- 4	86.2 ± 15.6

Ejemplo 15

Las formulaciones en gel (composiciones 15- 1 a 15- 4) conteniendo parecoxib
10 sódico al 2% e ingredientes excipientes tal como se muestra en la Tabla 18 fueron preparadas mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.

Tabla 18: Composición (% por peso) de formulaciones en gel

Composición	15- 1	15- 2	15- 3	15- 4
Parecoxib Na	2	2	2	2
Hidroxipropilcelulosa	3	3	3	3
HPMC 2910	3	3	3	3
Polisorbato 80	1	1	1	1
Alcohol oleílico	5	5	5	5
Timol	2	2	2	2
Lactato de laurilo	2	2.5	3	0
Lactato de miristilo	2	2.5	0	3
Dilaurato de glicerilo	1	0	2	2

104
104

Glicol de propileno	10	10	10	10
Etanol	40	40	40	40
Agua	29	29	29	29

Las composiciones 15- 1 a 15- 4 fueron probadas para propiedades de permeación de piel tal como se describió en los ejemplos anteriores, utilizando 3 repeticiones. Las formulaciones fueron probadas de manera no oclusiva en un volumen de 50 ul. Los datos de flujo en piel son mostrados en la Tabla 19.

Tabla 19: Flujo en piel para formulaciones en gel de parecoxib sódico

Composición	Flujo en piel ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ -día)
15- 1	67.7 ± 47.4
15- 2	31.6 ± 4.0
15- 3	55.3 ± 34.2
15- 4	39.0 ± 3.1

Ejemplo 16

Las formulaciones en gel (Composiciones 16- 1 a 16- 13) que contienen celecoxib al 2%, parecoxib al 2% o parecoxib sódico al 2%, en cada caso con ingredientes excipientes tal como se muestra en las Tablas 20A y 20B, fueron preparadas mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.

Tabla 20A: Composición (% por peso) de formulaciones en gel

Composición	16- 1	16- 2	16- 3	16- 4	16- 5	16- 6	16- 7
Celecoxib	2	2	2				
Parecoxib						2	2
Parecoxib Na				2	2		
Carbómero 80	0.5	0.5		0.5	0.5	0.5	0.5
Hidroxipropilcelulosa							
HPMC 2910	3	3	6	3	3	3	3

4/105
105

Polisorbato 80	1	1	1	1	1	1	1
2- amino- 2- metil- 1- propanol	0.4	0.4		0.2	0.4	0.4	0.4
Timol		3	3		3		3
Alcohol oleílico		5	2.5		5		5
Oleato de glicerilo		5	2.5		5		
Etanol	65	58	50	65	58	65	60
Agua	28.1	22.1	33	28.1	22.1	28.1	25.1
PH	7.50	8.45					

Tabla 20B: Composición (% por peso) de formulaciones en gel

Composición	16- 8	16- 9	16- 10	16- 11	16- 12	16- 13
Celecoxib						
Parecoxib	2	2	2	2	2	2
Parecoxib Na						
Carbómero 980	0.5					
Hidroxipropilcelulosa				3	3	3
HPMC 2910	3	6	6	2	2	2
Polisorbato 80	1	2	1	1	1	1
2- amino- 2- metil- 1- propanol	0.4					
Timol	3		3		2	2
Alcohol oleílico	5		2.5		5	5
Oleato de glicerilo			2.5			5
Etanol	58	65	50	65	62	62
Agua	22.1	25	33	27	23	18
PH		4.40		4.44	4.71	4.31

5 Las composiciones 16- 1, 16- 2, 16- 9 y 16- 11 a 16- 13 fueron probadas para propiedades de permeación de piel tal como se describió en los ejemplos anteriores, utilizando 3 repeticiones. Las formulaciones fueron probadas de manera no oclusiva en un volumen de 100 ul. Los datos de flujo en piel son mostrados en la Tabla 21.

Tabla 21: Flujo en piel para formulaciones en gel

Composición	Flujo en piel($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{día}$)
16- 1	5.51 ± 2.28
16- 2	2.56 ± 0.69
16- 11	10.1 ± 1.4
16- 12	80.4 ± 15.1
16- 3	74.7 ± 17.1

Ejemplo 17

5 Las soluciones saturadas de celecoxib (Composiciones 17- 1 a 17- 6) fueron preparadas como en los ejemplos anteriores, en los sistemas solventes mostrados en la Tabla 22.

Tabla 22: Composición (% por peso) de sistemas solventes para soluciones de celecoxib

Composición	17- 1	17- 2	17- 3	17- 4	17- 5	17- 6
Etanol	70	65	65	62	68	65
Agua	30	30	30	30	30	30
Oleato de glicerilo		5				
Ácido salicílico			5			
Alcohol oleílico				5		
Timol				3		
Laurilsulfato sódico					2	
Acetona						5

10 ¹ Arlacel™ 186

Las composiciones 17- 1 a 17- 6 fueron probadas en cuanto a propiedades de permeación de piel tal como se describió en los ejemplos anteriores, en un volumen de 300 ul, utilizando 3 repeticiones. Los datos de flujo en piel son mostrados en la Tabla 23.

15 Tabla 23: Flujo en piel para soluciones saturadas de celecoxib

4/107
107

Composición	Flujo en piel($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{día}$)
17- 1	2.60 ± 2.02
17- 2	18.21 ± 11.04
17- 3	6.02 ± 2.86
17- 4	14.16 ± 0.48
17- 5	4.05 ± 1.29
17- 6	4.99 ± 1.03

Ejemplo 18

Una formulación en gel de celecoxib al 1% fue preparada con la composición mostrada en la Tabla 24. En un primer recipiente, se mezcló agua y polisorbato 80, y luego se agregó HPMC hasta que estuvo completamente disperso. En un segundo recipiente, se mezcló etanol, celecoxib, glicol de propileno y aceite de eucalipto. La mezcla resultante fue vertida en la mezcla del primer recipiente y mezclada bien. Finalmente, se agregó lentamente hidroxipropilcelulosa con mezclado para formar un gel.

10 **Tabla 24 Composición (% por peso) de formulación en gel de celecoxib**

Celecoxib	1.0
Hidroxipropilcelulosa	3.0
HPMC 2910	3.0
Polisorbato 80	1.0
Glicol de propileno	10.0
Aceite de eucalipto	0.2
Etanol	56.8
Agua	25.0

La composición fue probada en cuanto a propiedades de permeación de la piel tal como se describió en los ejemplos anteriores. La formulación en gel fue probada de manera

no oclusiva en un volumen de 100 ul. Un flujo en piel de $7.58 \pm 1.19 \text{ ug/cm}^2.\text{día}$ fue determinado para la formulación en gel de celecoxib al 1%.

Ejemplo 19

5 Se prepararon soluciones saturadas de celecoxib y de valdecoxib en etanol acuoso al 70%. Las soluciones fueron probadas para propiedades de permeación de la piel tal como se describió en los ejemplos anteriores, utilizando piel de diferentes donantes 1- 4 y 6. El efecto del donante de piel sobre el flujo en piel de celecoxib y valdecoxib de estas soluciones es mostrado en la Tabla 25.

10

Tabla 25: Efecto del donante de piel sobre el flujo en piel de celecoxib y valdecoxib

Donante de piel	Flujo en piel($\mu\text{g/cm}^2$. día)	
	Celecoxib	Valdecoxib
1	15.7 ± 3.8	
2		12.8 ± 5.0
3	73.7 ± 11.8	91.9 ± 15.0
4	31.9 ± 9.6	58.3 ± 11.0
6	50.4 ± 12.7	

Ejemplo 20

15 Se preparó una formulación en gel de parecoxib sódico de prototipo mediante los métodos descritos anteriormente, con una composición tal como la mostrada en la tabla 26.

Tabla 26: Formulación en gel de parecoxib sódico de prototipo

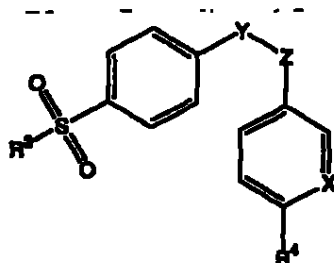
Ingrediente	Gel de prototipo (% por peso)
Parecoxib	2
Hidroxipropilcelulosa	3
Timol	1
Alcohol oleílico	3

7/10/109

Lactato de miristilo	2
Lactato de laurilo	2.5
Dilaurato de glicerilo	0.5
Glicol de butileno	6
Glicol de propileno	4
Etanol	46
Agua	30

REIVINDICACIONES:

1. Una composición farmacéutica tópica que comprende un agente terapéutico en una cantidad terapéuticamente efectivo solubilizado en una cantidad solubilizante de un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende un alcohol monohídrico de bajo peso molecular, en donde (a) el agente terapéutico comprende por lo menos un fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 o un pro- fármaco del mismo, y (b) una muestra de prueba de la composición proporciona una tasa de permeabilidad de piel del agente terapéutico por lo menos igual al proporcionado por una solución de referencia del agente terapéutico en etanol acuoso al 70%.
2. La composición de la Reivindicación 1 en donde esencialmente todo el agente terapéutico presente es forma solubilizada.
3. La composición de la Reivindicación 1 en donde el agente terapéutico comprende por lo menos un compuesto de fórmula



- donde R^3 es un grupo metilo, amino, o imida, R^4 es hidrógeno o un grupo alquilo C1- 4 o alcóxilo, X es N o CR^5 en donde R^5 es hidrógeno o halógeno, e Y, y Z son cada uno independientemente átomos de carbono o nitrógeno definiendo átomos adyacentes de un anillo de cinco a seis miembros el cual es no sustituido o sustituido sobre una o más posiciones por grupos oxo, halo, metilo o halometilo; o un isómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o pro- fármaco del mismo.

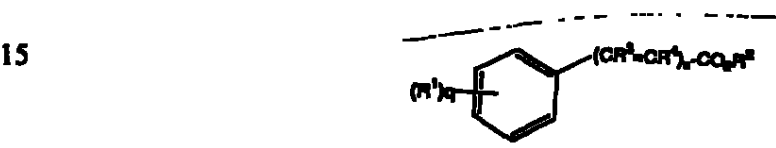
4. La composición de la Reivindicación 1 en donde por lo menos un fármaco o pro-
fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 es seleccionado entre el grupo que consiste de
celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, 2- (3,5- difluorofenil)-
3- [4- (metilsulfonil)fenil]- 2- ciclopenten- 1- ona, ácido (S)- 6,8- dicloro- 2-
5 (trifluorometil)- 2H- 1- benzopiran- 3- carboxílico, 2- (3,4- difluorofenil)- 4- (3- hidroxil- 3-
metil- 1- butoxi)- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 3- (2H)- piridazinona, ácido 5- metil- 2- (2'-
cloro- 6'- fluoroanilino)fenilacético y sales de los mismos.
5. La composición de la Reivindicación 1 en donde el por lo menos un fármaco, o pro-
10 fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 es seleccionado entre el grupo que consiste de
celecoxib, valdecoxib, parecoxib, y sus sales rofecoxib y etoricoxib.
6. La composición de la Reivindicación 1 en donde el por lo menos un fármaco o pro-
fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 es valdecoxib o un pro- fármaco del mismo.
15
7. La composición de la Reivindicación 1 en donde el por lo menos un fármaco o pro-
fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 es parecoxib o una sal del mismo.
8. La composición de la Reivindicación 1 en donde el alcohol monohídrico es un
20 alcohol monohídrico C2- 6.
9. La composición de la Reivindicación 8 en donde el alcohol monohídrico C2- 6 es
seleccionado entre etanol, isopropanol, n- butanol, y éter monoetilico de glicol de dietileno.
- 25 10. La composición de la Reivindicación 1 la cual es una forma de dosificación líquida
o semi- sólida.
11. La composición de la Reivindicación 10 la cual está en forma de dosificación
seleccionada entre cremas, pastas, geles, ungüentos, lociones y aerosoles.
30

12. La composición de la Reivindicación 1 la cual exhibe una tasa de permeación de piel del agente terapéutico no inferior a $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ día aproximadamente.
13. La composición de la Reivindicación 1 la cual exhibe una tasa de permeación de piel del agente terapéutico no inferior a $25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ día aproximadamente.
14. La composición de la Reivindicación 1, que además comprende por lo menos un mejorador de permeación de piel.
15. La composición de la Reivindicación 1 en donde el por lo menos un mejorador de permeación de piel es seleccionado entre el grupo que consiste de terpenos, terpenoides, alcoholes grasos y derivados de los mismos, ácido grasos y ésteres de alquilo y glicerilo de los mismos, ésteres de ácidos grasos del ácido glicólico y sus sales, ésteres de lactato de alcoholes grasos, laurocapramo y derivados de los mismos, dimetilsulfóxido, metilsulfóxido de n- decilo, ácido salicílico y ésteres alquílicos de los mismos, N,N- dimetilacetamida, dimetilformamida, N,N- dimetiltoluidamida, 2- pirrolidinona y derivados N- alquílicos de los mismos, 2- nonil- 1,3- dioxolano, eucaliptol, ésteres de sorbitán y bloqueadores solares.
16. La composición de la Reivindicación 14 en donde el por lo menos un mejorador de permeación de piel es seleccionado entre el grupo que consiste alcohol olefílico, salicilato metílico, NMP, timol, mentol, carvona, carveol, citral, dihidrocarveol, dihidrocarvona, neomentol, isopulegol, 4- terpinenol, mentona, pulegol, camfor, geraniol, α - terpineol, linalool, carvacrol, trans- anetol, isómeros de los mismos y mezclas racémicas de los mismos.
17. La composición de la Reivindicación 14 la cual comprende un alcohol graso y un terpeno o terpenoide como mejoradores de la permeación de la piel.
18. La composición de la Reivindicación 14 la cual comprende alcohol olefílico y timol como mejoradores de la permeación de la piel

19. La composición de la Reivindicación 14 en donde el por lo menos un mejorador de permeación de la piel es seleccionado a partir del grupo que consiste de ácido oleico, laurato de isopropilo, miristato de isopropilo, oleato de metilo, monolaurato de glicerilo, monoolcato de glicerilo, dilaurato de glicerilo, dioleato de glicerilo, glicolato de lauroilo, glicolato de caproilo, glicolato de cacoilo, glicolato de isosteároilo, glicolato de lauroilo sódico, glicolato de lauroilo de trimetamina, lauril lactato, miristil lactato y oleil lactato.

20. La composición de la Reivindicación 14 en donde el por lo menos un mejorador de permeación de la piel es monolaurato de glicerilo.

21. La composición de la Reivindicación 14 en donde el por lo menos un mejorador de permeación de la piel es un compuesto de la fórmula



20 en donde los grupos R^1 son de manera independiente hidrógeno, alquilo menor, alcoxilo menor, halógeno, hidroxilo ó grupos NR^5R^6 en donde R^5 y R^6 son de manera independiente hidrógeno o grupo alquilo menor o en donde R^5 y R^6 junto al átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; R^2 es un grupo alquilo C5-18 lineal, ramificado o cíclico; R^3 es un hidrógeno o un grupo fenilo; R^4 es un hidrógeno o un grupo ciano; n es 0 ó 1; y q es 1 ó 2.

22. La composición de la Reivindicación 14 en donde el por lo menos un mejorador de permeación de la piel es seleccionado a partir del grupo que consiste de ésteres de alquilo C5- 18 del ácido p- aminobenzóico (PABA), ácido p- dimetilaminobenzóico, ácido 2- aminobenzóico, ácido cinámico, ácido p- metoxicinámico, ácido salicílico, y ácido 2- ciano- 3,3- difenilacrílico.

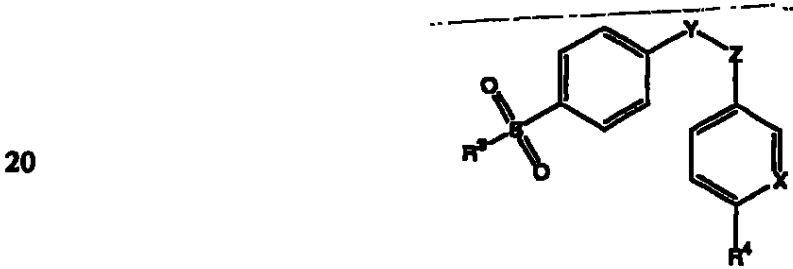
1141

23. La composición de la Reivindicación 1 en donde el agente terapéutico está presente en una concentración en la composición que oscila entre 12.5 y 400 mg/ml aproximadamente.

5 24. Una composición farmacéutica tópica la cual comprende un agente terapéutico solubilizado en una cantidad solubilizante de un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende un alcohol monohídrico de bajo peso molecular, en donde el agente terapéutico comprende por lo menos un fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 o un pro- fármaco del mismo y está presente en una concentración en la composición que oscila entre 12.5 y 10 400 mg/ml aproximadamente.

25. La composición de la Reivindicación 24 en donde esencialmente todo el agente terapéutico presente es forma solubilizada.

15 26. La composición de la Reivindicación 24 en donde el agente terapéutico comprende por lo menos un compuesto de fórmula



25 donde R^3 es un grupo metilo, amino, o imida, R^4 es hidrógeno o un grupo alquilo C1- 4 o alcoxilo, X es N o CR^5 en donde R^5 es hidrógeno o halógeno, e Y , y Z son cada uno independientemente átomos de carbono o nitrógeno definiendo átomos adyacentes de un anillo de cinco a seis miembros el cual es no sustituido o sustituido sobre una o más posiciones por grupos oxo, halo, metilo o halometilo; o un isómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o pro- fármaco del mismo.

30 27. La composición de la Reivindicación 24 en donde por lo menos un fármaco o pro- fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 es seleccionado entre el grupo que consiste de

celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, 2- (3,5- difluorofenil)-
3- [4- (metilsulfonil)fenil]- 2- ciclopenten- 1- ona, ácido (S)- 6,8- dicloro- 2-
(trifluorometil)- 2H- 1- benzopiran- 3- carboxílico, 2- (3,4- difluorofenil)- 4- (3- hidroxil- 3-
metil- 1- butoxi)- 5- [4- (metilsulfonil)fenil]- 3- (2H)- piridazinona, ácido 5- metil- 2- (2'-
5 cloro- 6'- fluoroanilino)fenilacético y sales de los mismos.

28. La composición de la Reivindicación 24 en donde el por lo menos un fármaco o
pro- fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 es seleccionado entre el grupo que consiste
de celecoxib, valdecoxib, parecoxib, y sus sales rofecoxib y etoricoxib.

29. La composición de la Reivindicación 24 en donde el por lo menos un fármaco o
pro- fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 es valdecoxib o un pro- fármaco del mismo.

30. La composición de la Reivindicación 24 en donde el por lo menos un fármaco o
pro- fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 es parecoxib o una sal del mismo.

31. La composición de la Reivindicación 24 en donde el alcohol monohídrico es un
alcohol monohídrico C2- 6.

32. La composición de la Reivindicación 31 en donde el alcohol monohídrico C2- 6 es
seleccionado entre etanol, isopropanol, n- butanol, y éter monoetilico de glicol de dietileno.

33. La composición de la Reivindicación 24 la cual es una forma de dosificación líquida
o semi- sólida.

34. La composición de la Reivindicación 33 la cual está en forma de dosificación
seleccionada entre cremas, pastas, geles, ungüentos, lociones y aerosoles.

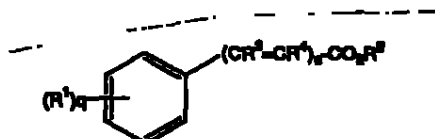
35. La composición de la Reivindicación 24 la cual exhibe una tasa de permeación de
piel del agente terapéutico no inferior a 10 µg/cm² día aproximadamente.

36. La composición de la Reivindicación 24 la cual exhibe una tasa de permeación de piel del agente terapéutico no inferior a $25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ día aproximadamente.
- 5 37. La composición de la Reivindicación 24, que además comprende por lo menos un mejorador de permeación de piel.
- 10 38. La composición de la Reivindicación 37 en donde el por lo menos un mejorador de permeación de piel es seleccionado entre el grupo que consiste de terpenos, terpenoides, alcoholes grasos y derivados de los mismos, ácido grasos y ésteres de alquilo y glicerilo de los mismos, ésteres de ácidos grasos del ácido glicólico y sus sales, ésteres de lactato de alcoholes grasos, laurocapramo y derivados de los mismos, dimetilsulfóxido, metilsulfóxido de n- decilo, ácido salicílico y ésteres alquílicos de los mismos, N,N- dimetilacetamida, dimetilformamida, N,N- dimetiltoluamida, 2- pirrolidinona y derivados N- alquílicos de los mismos, 2- nonil- 1,3- dioxolano, eucaliptol, ésteres de sorbitán y 15 bloqueadores solares.
- 20 39. La composición de la Reivindicación 37 en donde el por lo menos un mejorador de permeación de piel es seleccionado entre el grupo que consiste alcohol olefílico, salicilato metílico, NMP, timol, mentol, carvona, carveol, citral, dihidrocarveol, dihidrocarvona, neomentol, isopulegol, 4- terpinenol, mentona, pulegol, camfor, geraniol, α - terpineol, linalool, carvacrol, trans- anetol, isómeros de los mismos y mezclas racémicas de los mismos.
- 25 40. La composición de la Reivindicación 37 la cual comprende un alcohol graso y un terpeno o terpenoide como mejoradores de la permeación de la piel.
41. La composición de la Reivindicación 37 la cual comprende alcohol olefílico y timol como mejoradores de la permeación de la piel
- 30 42. La composición de la Reivindicación 37 en donde el por lo menos un mejorador de permeación de la piel es seleccionado a partir del grupo que consiste de ácido oleico,

laurato de isopropilo, miristato de isopropilo, oleato de metilo, monolaurato de glicerilo, monooleato de glicerilo, dilaurato de glicerilo, dioleato de glicerilo, glicolato de lauroilo, glicolato de caproilo, glicolato de cacoilo, glicolato de isoestearoilo, glicolato de lauroilo sódico, glicolato de lauroilo de trimetamina, lauril lactato, miristil lactato y oleil lactato.

43. La composición de la Reivindicación 37 en donde el por lo menos un mejorador de permeación de la piel es monolaurato de glicerilo.

44. La composición de la Reivindicación 37 en donde el por lo menos un mejorador de permeación de la piel es un compuesto de la fórmula



en donde los grupos R^1 son de manera independiente hidrógeno, alquilo menor, alcoilo menor, halógeno, hidroxilo ó grupos NR^5R^6 en donde R^5 y R^6 son de manera independiente hidrógeno o grupo alquilo menor o en donde R^5 y R^6 junto al átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; R^2 es un grupo alquilo C5-18 lineal, ramificado o cíclico; R^3 es un hidrógeno o un grupo fenilo; R^4 es un hidrógeno o un grupo ciano; n es 0 ó 1; y q es 1 ó 2.

45. La composición de la Reivindicación 37 en donde el por lo menos un mejorador de permeación de la piel es seleccionado a partir del grupo que consiste de ésteres de alquilo C5- 18 del ácido p- aminobenzóico (PABA), ácido p- dimetilaminobenzóico, ácido 2- aminobenzóico, ácido cinámico, ácido p- metoxicinámico, ácido salicílico, y ácido 2- ciano- 3,3- difenilacrílico.

30 46. Una composición farmacéutica tópica la cual comprende un agente terapéutico solubilizado en una cantidad solubilizante de un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende un alcohol monohídrico de bajo peso molecular, en donde el agente terapéutico

comprende por lo menos un fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 o un pro- fármaco del mismo y está presente en una concentración en la composición que oscila entre 12.5 y 400 mg/ml aproximadamente.

5 47. La composición de la Reivindicación 46 en donde el agente terapéutico es parecoxib o una sal del mismo.

48. La composición de la Reivindicación 46 en donde el alcohol monohídrico es un alcohol monohídrico C2- 6.

10

49. La composición de la Reivindicación 48 en donde el alcohol monohídrico C2- 6 es seleccionado entre etanol, isopropanol, n- butanol, y éter monoetilico de glicol de dietileno.

15

50. La composición de la Reivindicación 46 la cual es una forma de dosificación líquida o semi- sólida.

51. La composición de la Reivindicación 50 la cual está en forma de dosificación seleccionada entre cremas, pastas, geles, ungüentos, lociones y aerosoles.

20

52. La composición de la Reivindicación 46, que además comprende por lo menos un mejorador de permeación de piel.

25

53. La composición de la Reivindicación 52 en donde el por lo menos un mejorador de permeación de piel es seleccionado entre el grupo que consiste de terpenos, terpenoides, alcoholes grasos y derivados de los mismos, ácido grasos y ésteres de alquilo y glicerilo de los mismos, ésteres de ácidos grasos del ácido glicólico y sus sales, ésteres de lactato de alcoholes grasos, laurocapramo y derivados de los mismos, dimetilsulfóxido, metilsulfóxido de n- decilo, ácido salicílico y ésteres alquílicos de los mismos, N,N- dimetilacetamida, dimetilformamida, N,N- dimetiltoluanida, 2- pirrolidinona y derivados N- alquílicos de los mismos, 2- nonil- 1,3- dioxolano, eucaliptol, ésteres de sorbitán y bloqueadores solares.

30

54. La composición de la Reivindicación 52 en donde el por lo menos un mejorador de permeación de piel es seleccionado entre el grupo que consiste alcohol olefílico, salicilato metílico, NMP, timol, mentol, carvona, carveol, citral, dihidrocarveol, dihidrocarvona, neomentol, isopulegol, 4- terpinenol, mentona, pulegol, camfor, geraniol, α - terpineol, linalool, carvacrol, trans- anetol, isómeros de los mismos y mezclas racémicas de los mismos.

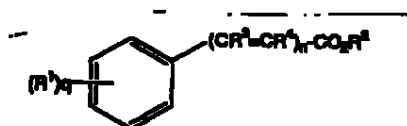
55. La composición de la Reivindicación 52 la cual comprende un alcohol graso y un terpeno o terpenoide como mejoradores de la permeación de la piel.

56. La composición de la Reivindicación 52 la cual comprende alcohol oleílico y timol como mejoradores de la permeación de la piel

57. La composición de la Reivindicación 52 en donde el por lo menos un mejorador de permeación de la piel es seleccionado a partir del grupo que consiste de ácido oleico, laurato de isopropilo, miristato de isopropilo, oleato de metilo, monolaurato de glicerilo, monooleato de glicerilo, dilaurato de glicerilo, dioleato de glicerilo, glicolato de lauroilo, glicolato de caproilo, glicolato de cacoilo, glicolato de isocostearoilo, glicolato de lauroilo sódico, glicolato de lauroilo de trimetamina, lauril lactato, miristil lactato y oleil lactato.

58. La composición de la Reivindicación 52 en donde el por lo menos un mejorador de permeación de la piel es monolaurato de glicerilo.

59. La composición de la Reivindicación 52 en donde el por lo menos un mejorador de permeación de la piel es un compuesto de la fórmula



en donde los grupos R^1 son de manera independiente hidrógeno, alquilo menor, alcoxilo menor, halógeno, hidroxilo ó grupos NR^5R^6 en donde R^5 y R^6 son de manera independiente hidrógeno o grupo alquilo menor o en donde R^5 y R^6 junto al átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; R^2 es un grupo alquilo C5-18 lineal, ramificado o cíclico; R^3 es un hidrógeno o un grupo fenilo; R^4 es un hidrógeno o un grupo ciano; n es 0 ó 1; y q es 1 ó 2.

60. La composición de la Reivindicación 52 en donde el por lo menos un mejorador de permeación de la piel es seleccionado a partir del grupo que consiste de ésteres de alquilo C5-18 del ácido p- aminobenzóico (PABA), ácido p- dimetilaminobenzóico, ácido 2-aminobenzóico, ácido cinámico, ácido p- metoxicinámico, ácido salicílico, y ácido 2-ciano- 3,3- difenilacrílico.

61. Una composición farmacéutica tópica en forma de una pasta, ungüento, gel o crema la cual comprende por lo menos un fármaco o pro- fármaco inhibidor selectivo de la COX-2 en un monto total entre 1.25% y 10%, por lo menos un solvente en un monto total entre 50% y 97%, por lo menos un mejorador de permeación de la piel en un monto total entre 2% y 20% y por lo menos un agente espesante en un monto total entre 1% y 5%, por peso.

62. La composición de la Reivindicación 61 en donde el por lo menos un mejorador de permeación de piel es seleccionado entre el grupo que consiste de terpenos, terpenoides, alcoholes grasos y derivados de los mismos, ácido grasos y ésteres de alquilo y glicerilo de los mismos, ésteres de ácidos grasos del ácido glicólico y sus sales, ésteres de lactato de alcoholes grasos, laurocapramo y derivados de los mismos, dimetilsulfóxido, metilsulfóxido de n- decilo, ácido salicílico y ésteres alquílicos de los mismos, N,N- dimetilacetamida, dimetilformamida, N,N- dimetiltoluidamida, 2- pirrolidinona y derivados N- alquílicos de los mismos, 2- nonil- 1,3- dioxolano, eucaliptol, ésteres de sorbitán y bloqueadores solares.

63. La composición de la Reivindicación 61 en donde el por lo menos un mejorador de permeación de piel es seleccionado entre el grupo que consiste alcohol oleílico, salicilato

121

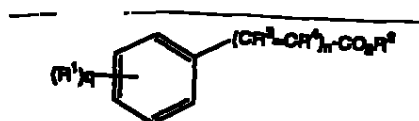
5

10

15

20

25



30

62

están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; R^2 es un grupo alquilo C5-18 lineal, ramificado o cíclico; R^3 es un hidrógeno o un grupo fenilo; R^4 es un hidrógeno o un grupo ciano; n es 0 ó 1; y q es 1 ó 2.

- 5 69. La composición de la Reivindicación 61 en donde el por lo menos un mejorador de permeación de la piel es seleccionado a partir del grupo que consiste de ésteres de alquilo C5-18 del ácido p- aminobenzóico (PABA), ácido p- dimetilaminobenzóico, ácido 2- aminobenzóico, ácido cinámico, ácido p- metoxicinámico, ácido salicílico, y ácido 2- ciano- 3,3- difenilacrílico.

10

70. Una composición farmacéutica tópica en forma de una crema, pasta, gel, ungüento, loción o aerosol que comprende por lo menos un fármaco o pro- fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 y un bloqueador solar.

- 15 71. La composición de la Reivindicación 70 en donde el bloqueador solar es octil p- dimetilaminobenzoato y está presente en una cantidad que oscila entre 1% y 10% por peso.

- 20 72. Un método para efectuar una liberación dirigida de un fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 en un sitio donde se presenta dolor y/o inflamación en un sujeto, el método comprende administrar tópicamente la composición de la Reivindicación 1 sobre la piel del sujeto.

- 25 73. El método de la Reivindicación 72 en donde la composición es administrada sobre la piel en un sitio sobre o adyacente al lugar donde se presenta el dolor y/o inflamación.

74. El método de la Reivindicación 72 en donde el lugar donde se presenta el dolor y/o inflamación está en un tejido epidérmico, dérmico, subcutáneo, muscular o articular.

- 30 75. Un método para efectuar una liberación dirigida de un fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 en un sitio donde se presenta dolor y/o inflamación en un sujeto, el método

comprende administrar tópicamente la composición de la Reivindicación 24 sobre la piel del sujeto.

5 76. El método de la Reivindicación 75 en donde la composición es administrada sobre la piel en un sitio sobre o adyacente al lugar donde se presenta el dolor y/o inflamación.

77. El método de la Reivindicación 75 en donde el lugar donde se presenta el dolor y/o inflamación está en un tejido epidérmico, dérmico, subcutáneo, muscular o articular.

10 78. Un método para efectuar una liberación dirigida de un fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 en un sitio donde se presenta dolor y/o inflamación en un sujeto, el método comprende administrar tópicamente la composición de la Reivindicación 46 sobre la piel del sujeto.

15 79. El método de la Reivindicación 78 en donde la composición es administrada sobre la piel en un sitio sobre o adyacente al lugar donde se presenta el dolor y/o inflamación.

80. El método de la Reivindicación 78 en donde el lugar donde se presenta el dolor y/o inflamación está en un tejido epidérmico, dérmico, subcutáneo, muscular o articular.

20

81. Un método para efectuar una liberación dirigida de un fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 en un sitio donde se presenta dolor y/o inflamación en un sujeto, el método comprende administrar tópicamente la composición de la Reivindicación 61 sobre la piel del sujeto.

25

82. El método de la Reivindicación 81 en donde la composición es administrada sobre la piel en un sitio sobre o adyacente al lugar donde se presenta el dolor y/o inflamación.

30 83. El método de la Reivindicación 81 en donde el lugar donde se presenta el dolor y/o inflamación está en un tejido epidérmico, dérmico, subcutáneo, muscular o articular.

7/124
124

84. Un método para efectuar una liberación dirigida de un fármaco inhibidor selectivo de la COX- 2 en un sitio donde se presenta dolor y/o inflamación en un sujeto, el método comprende administrar tópicamente la composición de la Reivindicación 70 sobre la piel del sujeto.
- 5
85. El método de la Reivindicación 84 en donde la composición es administrada sobre la piel en un sitio sobre o adyacente al lugar donde se presenta el dolor y/o inflamación.
86. El método de la Reivindicación 84 en donde el lugar donde se presenta el dolor y/o inflamación está en un tejido epidérmico, dérmico, subcutáneo, muscular o articular.
- 10
87. Un método para efectuar un tratamiento sistémico sobre un sujeto que tenga un trastorno mediado por la COX- 2, el método comprende administrar de manera transdérmica la composición de la Reivindicación 1.
- 15
88. El método de la Reivindicación 87 en donde la composición hace contacto con una zona de piel no mayor a 400 cm² aproximadamente.
89. Un método para efectuar un tratamiento sistémico sobre un sujeto que tenga un trastorno mediado por la COX- 2, el método comprende administrar de manera transdérmica la composición de la Reivindicación 24.
- 20
90. El método de la Reivindicación 89 en donde la composición hace contacto con una zona de piel no mayor a 400 cm² aproximadamente.
- 25
91. Un método para efectuar un tratamiento sistémico sobre un sujeto que tenga un trastorno mediado por la COX- 2, el método comprende administrar de manera transdérmica la composición de la Reivindicación 46.
- 30
92. El método de la Reivindicación 91 en donde la composición hace contacto con una zona de piel no mayor a 400 cm² aproximadamente.

1/125
125

93. Un método para efectuar un tratamiento sistémico sobre un sujeto que tenga un trastorno mediado por la COX- 2, el método comprende administrar de manera transdérmica la composición de la Reivindicación 61.

5

94. El método de la Reivindicación 93 en donde la composición hace contacto con una zona de piel no mayor a 400 cm^2 aproximadamente.

10 95. Un método para efectuar un tratamiento sistémico sobre un sujeto que tenga un trastorno mediado por la COX- 2, el método comprende administrar de manera transdérmica la composición de la Reivindicación 70.

96. El método de la Reivindicación 95 en donde la composición hace contacto con una zona de piel no mayor a 400 cm^2 aproximadamente.

15

1/126
126

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)

De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para: FORBES, James C.
PHARMACIA CORPORATION
Departamento Corporativo de Patentes
800 North Lindbergh Boulevard
Mail Zone 04E
St. Louis, MI 63167
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Fecha de envío: 12/05/2003
Referencia del solicitante o representante: 3470/2/PCT
No. de Solicitud Internacional: PCT /US02/17067
Fecha de presentación internacional: 30/05/2002
Fecha de prioridad: 31/05/2001
Solicitante: PHARMACIA CORPORATION et al.

1. Por la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional transmite adjunto a la presente el reporte de examen preliminar internacional y sus anexos, si existen, establecidos en la solicitud internacional.

2. Una copia del reporte y sus anexos, si los hay, serán transmitidos a la Oficina Internacional para dar comunicación a todas las Oficinas designadas.

3. Donde se requiera por cualquiera de las Oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del reporte (pero no de sus anexos) y transmitirá tal traducción a aquellas Oficinas.

4. RECORDATORIO

El solicitante deberá entrar en la fase nacional ante cada Oficina designada realizando ciertos actos (presentando traducciones y cancelando tarifas nacionales) dentro de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o después en algunas Oficinas) (Artículo 39 (1)) (ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301).

Donde se deba presentar una traducción de la solicitud internacional ante una Oficina designada, la traducción deberá contener una traducción de cualquier anexo del reporte de examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar y presentar tal traducción directamente a cada Oficina designada.

9/427
127

Para más información con respecto a los plazos y requisitos de las Oficinas designadas, ver el Volumen II de la Guía del Solicitante PCT.

Se resalta el Artículo 33(5), el cual estipula que los criterios de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) sirven meramente para propósitos del examen preliminar internacional y que "cualquier estado miembro puede aplicar criterios adicionales o diferentes para los propósitos de decidir si, en ese estado, los inventos reivindicados son patentables o no" (ver también Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden estar relacionados, por ejemplo, con excepciones a partir de la patentabilidad, requerimientos para permitir la divulgación, claridad y soporte para las reivindicaciones.

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea
D-80298 Munich
Tel: +4989 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: + 49-89 2399-4465

Funcionario Autorizado: FERRO VASCONCELOS M
Tel: +49 89 2399 2828

7/128
128

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

Referencia del solicitante o representante: 3470/2/PCT

No. de Solicitud Internacional: PCT /US02/17067

Fecha de presentación internacional: 30/05/2002

Fecha de prioridad: 31/05/2001

Solicitante: PHARMACIA CORPORATION et al.

Clasificación Internacional de Patentes o clasificación nacional e IPC: A61K31/635

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de 2 hojas, incluyendo esta cubre hoja.

Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones, y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contengan rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos constan de _____ hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones con relación a los siguientes ítems:

I. ☒ Base para el reporte

II. ☐ Prioridad

III. ☒ Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

IV. ☐ Falta de unidad inventiva

V. ☒ Declaración razonada según artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración.

VI ☐ Ciertos documentos citados

VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 20/12/2002

Fecha de elaboración de este reporte: 07/05/2003

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea (EPA)

D-80298 Munich

Tel: +4989 2399-0, Tx: 523656 epmu d

Fax: + 49-89 2399-4465

1/129
129

Funcionario Autorizado: F RSTER W K
Tel: +49 89 2399 2828

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional: PCT/US 02/17067

I. Base del reporte

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

III. Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

La pregunta de si el invento reivindicado parece ser novedoso, tener nivel inventivo, o ser industrialmente aplicable no ha sido el objeto del examen preliminar internacional respecto a las reivindicaciones las cuales no han sido buscadas (Artículo 17(2)(a) o (3) y Regla 66.1(e) PCT); ver también reporte de búsqueda internacional.

V. Declaración Razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial

En la medida que el examen preliminar internacional haya sido elaborado (ver ítem III anterior), se ha señalado lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que el invento tal como se definió en al menos algunas de las reivindicaciones, las cuales han sido el objeto de un reporte de búsqueda internacional, no parece cumplir los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, es decir no parece ser novedoso y/o tener nivel inventivo (ver reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y, y las referencias de las reivindicaciones correspondientes).

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

MAY 17 2003

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

PATENT DEPT
PHARMACIA CORP
SKOKIE, IL

130

To:

FORBES, James C.
PHARMACIA CORPORATION
Corporate Patent Department
800 North Lindbergh Boulevard
Mail Zone 04E
St Louis, MI 63167
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

MAY 23 2003

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

12/05/2003

Applicant's or agent's file reference

3470/2/PCT

PATENT DEPT
PHARMACIA CORP
SKOKIE, IL

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US 02/ 17067

International filing date (day/month/year)

30/05/2002

Priority date (day/month/year)

31/05/2001

Applicant

PHARMACIA CORPORATION et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

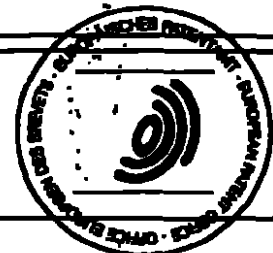
Name and mailing address of the IPEA/



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

Authorized officer

FERRO VASCONCELOS M
Tel. (+49-89) 2399 2828



4/131
131

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 3470/2/PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US 02/ 17067	International filing date (day/month/year) 30/05/2002	Priority date (day/month/year) 31/05/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/635		
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 20/12/2002	Date of completion of this report 07/05/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epru d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer F RSTER W K Tel. (+49-89) 2399 2828



I. Basis of the report

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

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

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

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

4/133
133

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 December 2002 (05.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/096435 A3

(51) International Patent Classification: A61K 31/635, 31/415, 31/42, 31/365, 31/444, 31/4418, 31/122, 31/352, 31/50, 47/10, A61P 29/00

(74) Agents: FORBES, James, C. et al.; Pharmacia Corporation, Corporate Patent Department, 800 North Lindbergh Blvd., Mail Zone 04E, St. Louis, MI 63167 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/17067

(22) International Filing Date: 30 May 2002 (30.05.2002)

(23) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/294,838 31 May 2001 (31.05.2001) US
60/350,756 13 November 2001 (13.11.2001) US

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, 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, SL, 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).

(71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA CORPORATION [US/US]; Corporate Patent Department, 800 North Lindbergh Blvd., Mail Zone 04E, St. Louis, MO 63167 (US).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): LU, Guang Wei [CN/US]; 3172 Birchwood Court, Ann Arbor, MI 48105 (US). EWING, Gary D. [US/US]; 8419 Finch Drive, Kalamazoo, MI 49009 (US). TYLER, Praveen [US/US]; 8514 Plover Drive, Kalamazoo, MI 49009 (US). STOLLER, Brenda, M. [US/US]; 6208 Independence Drive, Portage, MI 49024 (US). GOKHALE, Rajeev [US/US]; 1817 Waxwing Lane, Libertyville, IL 60048 (US). GADRE, Ashwini [US/US]; 12943 Banyan Town Drive, St. Louis, MO 63146 (US).

Published:
— with international search report

(86) Date of publication of the international search report:
1 May 2003

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 02/096435 A3

(54) Title: SKIN-PERMEABLE COMPOSITION COMPRISING A SELECTIVE CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR A MONOHYDRIC ALCOHOL

(57) Abstract: A dermally deliverable pharmaceutical composition comprises at least one selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitory drug or prodrug thereof solubilized in a pharmaceutically acceptable carrier that comprises a low molecular weight monohydric alcohol, and exhibits a skin permeation rate of the therapeutic agent at least equal to that exhibited by a reference solution of the therapeutic agent in 70% aqueous ethanol. A method of effecting targeted delivery of a selective COX-2 inhibitory drug to a site of pain and/or inflammation in a subject comprises topically administering such a composition to skin of the subject, preferably at a locus overlying or adjacent to the site of pain and/or inflammation. A method of effecting systemic treatment of a subject having a COX-2 mediated disorder comprises transdermally administering such a composition, preferably by contacting the composition with an area of skin of the subject not greater than about 400 cm².

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/US 82/17067

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/635 A61K31/415 A61K31/42 A61K31/365 A61K31/444
A61K31/4418 A61K31/122 A61K31/352 A61K31/50 A61K47/10
A61P29/08

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

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, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 88 72883 A (AVIANA BIOPHARM) 7 December 2000 (2000-12-07) page 3, line 32 - line 33 page 4, line 32 - page 5, line 2 page 5, line 21 - line 30 page 6, line 2 - line 5 page 9, line 9 - line 23 claims 1,3,6,9 ---	1-60, 72-80, 87-92
X	EP 0 863 134 A (MERCK FROSST CANADA INC) 9 September 1998 (1998-09-09) page 2, line 35 - page 3, line 10 page 5, line 3 - line 14 --- -/--	1-14, 23-37, 46-52

☒ 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 doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring 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
 "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 November 2002

Date of mailing of the international search report

0 5.02.03

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 2918 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 681 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hornich, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/US 82/17067

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 88 09117 A (EDKO TRADING REPRESENTATION ; EMBIL KORAL (TR); FIGUEROA RAY (US)) 24 February 2000 (2000-02-24) page 2, line 5 - line 11 page 2, line 24 - line 33 page 3, line 19 - line 24 examples 1-6	1,2, 8-16, 23-25, 31-39, 72-77, 87-90
X	WO 88 50067 A (LIPOCINE INC) 31 August 2000 (2000-08-31) page 4, line 15 - line 22 page 7, line 20 - page 29, line 31 tables 20,21,26 claims 44-47,51,53,54,81-90,114-117,120-126	1-60, 72-80, 87-92
A	WO 88 41538 A (HOUZE DAVID ;MANTELLE JUAN (US); KANIOS DAVID (US); NOVEN PHARMA ()) 20 July 2000 (2000-07-20) page 18, line 5 - page 20, line 8	1-60, 72-80, 87-92
P,X	WO 81 52897 A (JAIN RAJESH ;SINGH AMARJIT (IN); PANACEA BIOTEC LTD (IN)) 26 July 2001 (2001-07-26) page 2, paragraph 2 examples	1-60, 72-80, 87-92
P,X	WO 82 17923 A (ARORA VINOD KUMAR ;SINGLA AJAY KUMAR (IN); KUMAR MUKESH (IN); RANB) 7 March 2002 (2002-03-07) page 4, line 20 - page 5, line 14 page 6, line 24 - page 7, line 4 page 9, line 12 - line 15 tables 1,3,5,7 claims 1-4,14,15	1-60, 72-80, 87-92
E	WO 82 056878 A (HAGEMAN MICHAEL J ;MOROZOWICH WALTER (US); STEFANSKI KEVIN J (US);) 25 July 2002 (2002-07-25) page 14, line 2 - line 11 page 24, line 8 - line 10 page 29, line 13 - line 24 tables 2,3,5,7,8	1-60, 72-80, 87-92

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Info Application No

PCT/US 02/17067

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0072883 A	07-12-2000	AU 5468800 A WO 0072883 A2	18-12-2000 07-12-2000
EP 0863134 A	09-09-1998	EP 0863134 A1 CA 2282345 A1 JP 10251220 A PL 319742 A1	09-09-1998 07-09-1998 22-09-1998 14-09-1998
WO 0009117 A	24-02-2000	GB 2340751 A AU 5189099 A BR 9914308 A CA 2348224 A1 CN 1322131 T CZ 20010543 A3 EA 2694 B1 EP 1105114 A1 HU 0103202 A2 WO 0009117 A1 JP 2002522488 T NZ 510165 A PL 346019 A1 TR 200100455 T2	01-03-2000 06-03-2000 11-06-2002 24-02-2000 14-11-2001 17-10-2001 29-08-2002 13-06-2001 29-05-2002 24-02-2000 23-07-2002 31-05-2002 14-01-2002 23-07-2001
WO 0050007 A	31-08-2000	US 6294192 B1 AU 2224200 A EP 1158959 A1 JP 2002537317 A NZ 513810 A WO 0050007 A1 US 2002012600 A1	25-09-2001 14-09-2000 05-12-2001 05-11-2002 28-09-2001 31-08-2000 31-01-2002
WO 0041538 A	20-07-2000	AU 3470600 A EP 1061900 A1 WO 0041538 A2 US 2002058068 A1	01-08-2000 27-12-2000 20-07-2000 16-05-2002
WO 0152897 A	26-07-2001	AU 4451501 A WO 0152897 A2	31-07-2001 26-07-2001
WO 0217923 A	07-03-2002	AU 8432101 A WO 0217923 A1	13-03-2002 07-03-2002
WO 02056878 A	25-07-2002	WO 02064132 A2 WO 02056878 A2 US 2002156124 A1	22-08-2002 25-07-2002 24-10-2002

1136
136

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 92/17067

4437
137

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 72-80 and 87-92 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-60, 72-80, 87-92

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

The subject-matter of the independent claims 1, 24 and 46 relates to a composition comprising

- * a selective COX-2 inhibitory drug (claims 1 and 24)
- * a low molecular weight monohydric alcohol (claims 1, 24 and 46).

The active agent is defined by means of a functional feature (inhibitor of COX).

'A low molecular weight monohydric alcohol' as well represents a definition by means of a functional feature; lack of conciseness within the meaning of Article 6 PCT arises from the definition 'low molecular'.

Because of the character of the functional feature, it cannot be guaranteed that the performed search is complete. It cannot be excluded that compounds fulfilling the requirements of the functional feature have not been identified as doing so in the prior art. If such compounds have not been identified in the application either, they have not been covered by the search.

The search has been carried out, based on the functional features per se, and in particular with respect to the compounds defined in claims 3-5 respectively claims 8 and 9.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

1139
139

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-60, 72-80, 87-92

A dermally deliverable pharmaceutical composition comprising
a selective COX-2 inhibitory drug and
a carrier which comprises a low molecular weight
monohydric alcohol

2. Claims: 61-69, 81-83, 93, 94

A dermally deliverable pharmaceutical composition comprising
a selective COX-2 inhibitory drug in a total
amount of 1.25% to 10%,
a solvent in a total amount of 50% to 97%,
a skin permeation enhancer in a total amount of 2% to 20%,
a thickening agent in a total amount of 1% to 5%, by
weight, in form of a paste, ointment, gel or cream.

3. Claims: 70, 71, 84-86, 95, 96

A dermally deliverable pharmaceutical composition comprising
a selective COX-2 inhibitory drug and
a sunscreen.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION X MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente. X	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. X	()	()
- Descripción de la invención. X	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes. X	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas. X	()	()
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:
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
PHARMACIA CORPORATION

Oficio N° 11394

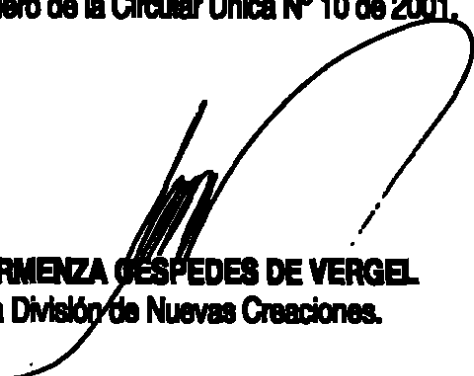
ASUNTO:	Radicación N°	03-105192
	Solicitud Internacional	PCT/US02/17087
	Fecha inicio fase nacional	31/12/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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).
- ☐ La solicitud no contiene el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art.27-c) Decisión 486).
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 83 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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.


ALIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

26 DIC. 2003