



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

OPOS

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.**

04-42439

54. **TÍTULO**

**Forma de Dosificación Oral de un
Profarmaco de sulfonamida**

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

**A61K31/12 // C07D 215/06 //
A61K31/423**

71. **SOLICITANTE**

Pharmacia corporation

DOMICILIO

**700 Chesterfield Parkway west, Chesterfield,
Missouri 63014 - 1732 Estados Unidos de America**

74. **APODERADO**

Carlos R Olarte

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

Mayo 07, 2004

OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04042439 00000000

Folios: 117

Fecha (RSD): 2004-05-07 17:06:27

Trasite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Deendencia: 8020 DIVISION DE NUEVOS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PHARMACIA CORPORATION

Dirección: 700 Chesterfield Parkway West,
Chesterfield, Missouri 63017-1732, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, E.U.A.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: AZIZ KARIM, SANDEEP NEMA, GARY D. EWING.

Dirección: 5225 Greenleaf, Skokie, Illinois 60077, E.U.A.; 1526 Oxford Circle,
Grayslake, Illinois 60030, E.U.A. ; 8419 Finch Drive, Kalamazoo, Michigan E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE, INDIA, ESTADOUNIDENSE

PCT (86)

3

Solicitud Internacional No. PCT/US02/36253

Fecha Noviembre 12, 2002

Publicación Internacional No. WO 03/041705

Fecha Mayo 22, 2003

4

Título (54) FORMA DE DOSIFICACION ORAL DE UN PROFÁRMACO DE SULFONAMIDA.

Clasificación Internacional (51) C07D 215/06

// A61K31/18 // A61K31/423

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Noviembre 13, 2001

(31) Número de Solicitud

60/350,596

5

Comprobante de pago No. 35,222

Fecha Mayo 4, 2004

2

0

ANEXOS

x

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

x

Poderes, si fuere el caso.

Documento de cesión del Interventor al solicitante o a su causante.

Declaraciones.

x

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

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.

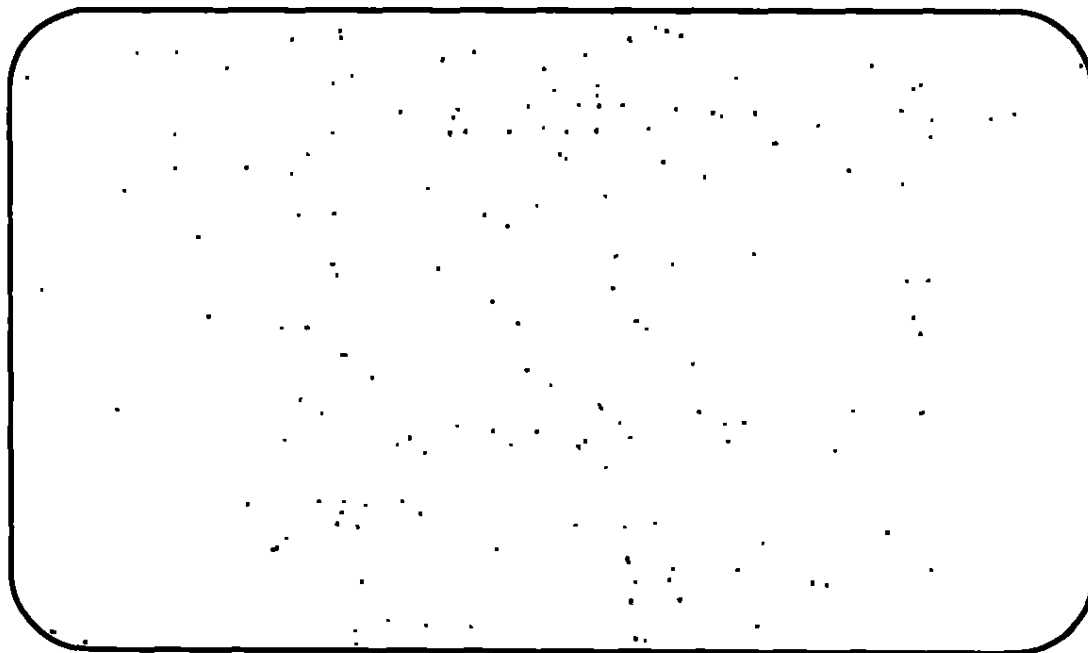
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

x

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:



2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

SUPERINTENDENCIA Y OFICINA

Radicacion : 04042439 00000000
Fecha (CEB): 2004-05-07 17:06:27
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2080 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 117

MIT : 804174027-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 35,222
FECHA : MAYO 4 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	22134723	04/05/2004	425,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

A

TRADUCCIÓN FICIAL No. 04-134

Efectuada el día 22 de marzo de 2004, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de María del Pilar Iglesias, Traductora e Intérprete Oficial por Resolución No. 819 de abril de 1971 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **Pharmacia Corporation** a Carlos R. Olarte, y/o Ana María Frieri, documento éste que viene en español y se explica por sí solo.

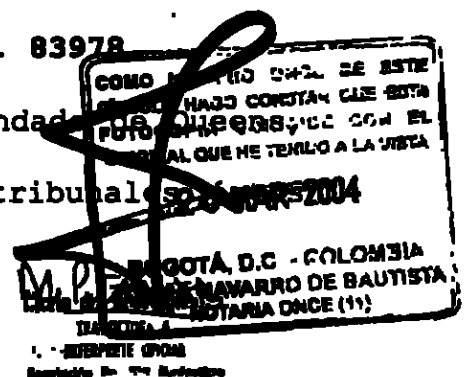
La firma de J. Trevor Lumb, quien otorgó el Poder el 16 de febrero de 2004 en Nueva York, fue autenticada por Rosalía Oliveri, Notario Público, quien certificó el 17 de febrero que el Sr. J. Trevor Lumb está domiciliado en el 150 East 42nd Street, 150/5/49, Nueva Cork, NY 10017-5612 y que desempeña el cargo de Secretario Asistente de Pharmacia Corporation con oficinas principales en Peapack, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

La firma del Notario fue certificada así:

Estado de Nueva York, Condado de Queens No. 83978

El suscrito Gloria D'amico, Escribano del Condado

y también Escribano del Tribunal Supremo, tribunal



5

registrados y provistos de sello, por el presente certifico que Rosalba Oliver, cuyo nombre aparece suscrito en el instrumento original anexo, estaba comisionado y habilitado como Notario Público y su firma autógrafa obra en este despacho, y en el momento de tomar dicha prueba o reconocimiento estaba debidamente autorizado por la leyes del Estado de Nueva York para ese efecto; que conozco bien su firma autógrafa y he comparado la firma que aparece en el certificado de prueba o reconocimiento con la firma que aparece en este Despacho y creo en conciencia que ésa es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo el sello de este Tribunal y Condado a los 5 días del mes de marzo de 2004.

(Fdo) Gloria D'amico, Escribano (Sello Oficial)

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público:



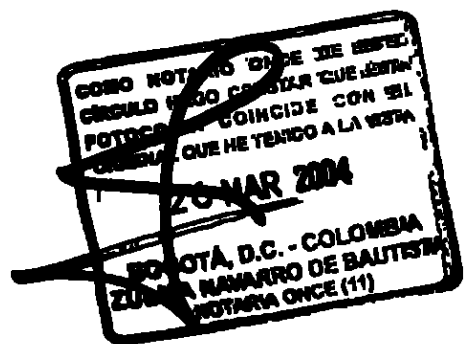
MRT
Clemente Pineda Iglesias
TRANSCROTA I
INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 741 del 2003

- 6
2. Fue firmado por Gloria D'amico
 3. Que actuó en su calidad de Escribano del Condado
 4. Lleva el sello del Condado de Queens.
Se certificó:
 5. En Nueva York, Nueva York
 6. El 8 de marzo de 2004
 7. Por parte del Secretario de Estado Interino de Nueva York
 8. Bajo el Número **NYC-10275995A**
 9. Aparece Sello del Estado de Nueva York
 10. Firmado por: James Bizarri, Secretario de Estado Interino

Es traducción fiel y completa efectuada por:

Maria del Pilar Iglesias
Maria del Pilar Iglesias
C.C. 41.339.183 de Bogotá

Multiplicado.
15 de Abril de 2004



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**

This public document

2. has been signed by **Gloria D'Amico**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **Queens**

Certified

5. At New York, New York 6. the 08th day of March 2004

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. NYC-10275995A

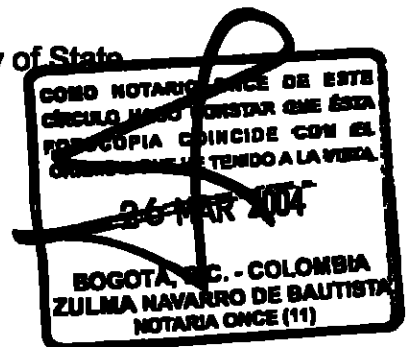
9. Seal/Stamp

10. Signature

James Bizzarri

James Bizzarri

Special Deputy Secretary of State



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

El suscrito,
Farmacia Corporation
domiciliado en
100 Route 206 North
Peapack, New Jersey 07977 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models, Industrial Designs and Obtainer's Certificates in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, y/o Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad, Diseños Industriales y Certificados de Obtentor de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

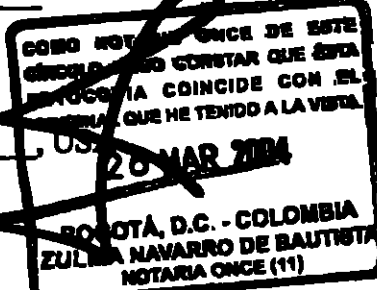
Signature/Firma:

Date/Fecha:

February 16, 2004

City/Country/Ciudad,País:

New York, New York



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

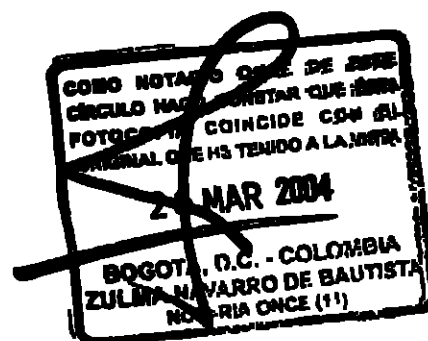
On this date,
February 17, 2004
The undersigned Notary Public certifies:

1. That
of legal age and domiciled in
J. Trevor Lumb
150 East 42 Street; 150/5/49
New York, NY 10017-5612
signed the foregoing document.
2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant Secretary
of Pharmacia Corporation.
3. That Pharmacia Corporation
having its principal place of business located in
Peapack, New Jersey, USA
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.
4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.
5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,
el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
150 East 42 Street; 150/5/49
New York, NY 10017-5612
suscribió el documento que antecede.
2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de
4. Que
con sede principal ubicada en
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



State of New York } ss.:
County of Queens }

Nº 83978

Page 1

I, GLORIA D'AMICO, Clerk of the County of Queens, and Clerk of the Supreme Court in and for said county, the same being a court of record having a seal, DO HEREBY CERTIFY THAT

Rosalba Oliveri

whose name is subscribed to the annexed original instrument has been commissioned and qualified

as a NOTARY PUBLIC

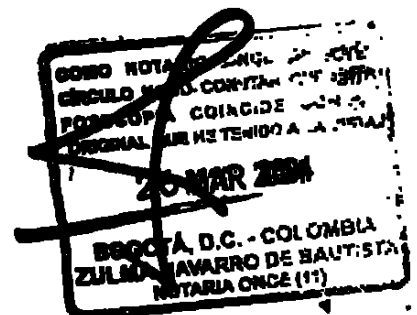


and has filed his autograph signature in this office and that he/she was at the time of taking such proof or acknowledgment or oath duly authorized by the laws of the State of New York to take the same; that he is well acquainted with the handwriting of such public officer, or has compared the signature on the certificate of proof or acknowledgment or oath with the autograph signature filed in his office by such public officer, and he believes that the signature on the original instrument is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and my official seal this

day of MAR 05 2004

Gloria D'Amico
County Clerk, Queens County



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-8200
Fax: +57-1 838-8201

www.olarteraisbeck.com

NOTARY PUBLIC (Signature):

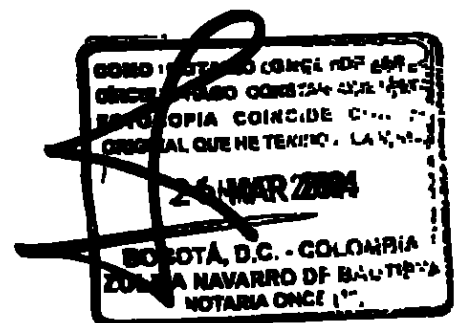
Rosalba Oliveri
Notary Public

Notary Public: Rosalba Oliveri
Typed or Handwritten Notary Name

Commission Expires: ROSALBA OLIVERI
Notary Public, State of New York
No. 01OL6085428
Qualified in Queens County
Certificate Filed in New York County
Commission Expires December 30, 2006

SEAL

HOUSTON 740489v2



12

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 May 2003 (22.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/041705 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 31/42, A61P 29/00 (74) Agent: FORBES, James, C.; Pharmacia Corporation, P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US02/36253 (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, KR, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 12 November 2002 (12.11.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/350,596 13 November 2001 (13.11.2001) US (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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, 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 N. Lindbergh Boulevard - 04E, St. Louis, MO 63167 (US).
- (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): KARIM, Aziz [US/US]; 5225 Greenleaf, Skokie, IL 60077 (US). NEMA, Sandeep [IN/US]; 1526 Oxford Circle, Grayslake, IL 60030 (US). EWING, Gary, D. [US/US]; 8419 Finch Drive, Kalamazoo, MI 49009 (US).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/041705 A1

(54) Title: ORAL DOSAGE FORM OF A SULFONAMIDE PRODRUG SUCH AS PARACOXIB

(57) Abstract: A pharmaceutical composition that is substantially free of water comprises at least one orally deliverable dosage unit comprising a therapeutically effective amount of a sulfonamide prodrug and, where the prodrug is readily degradable *ex vivo*, has means to inhibit such degradation prior to oral administration. Illustratively the prodrug is parecoxib or a water-soluble salt thereof, and the composition has means to inhibit conversion of the parecoxib to valdecoxib. A method of treating or preventing a COX-2 mediated disorder in a subject comprises (a) dissolving at least one dosage unit of such a composition in a pharmaceutically acceptable aqueous vehicle to form a solution, and (b) orally administering the solution to the subject before substantial precipitation of insoluble matter occurs in the solution.

ORAL DOSAGE FORM OF A SULFONAMIDE PRODRUG

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to prodrugs of sulfonamide drugs, including parecoxib, a prodrug for the selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitory drug valdecoxib. More particularly, the invention relates to orally deliverable dosage forms of such prodrugs. The invention also relates to therapeutic methods of use of such dosage forms.

BACKGROUND OF THE INVENTION

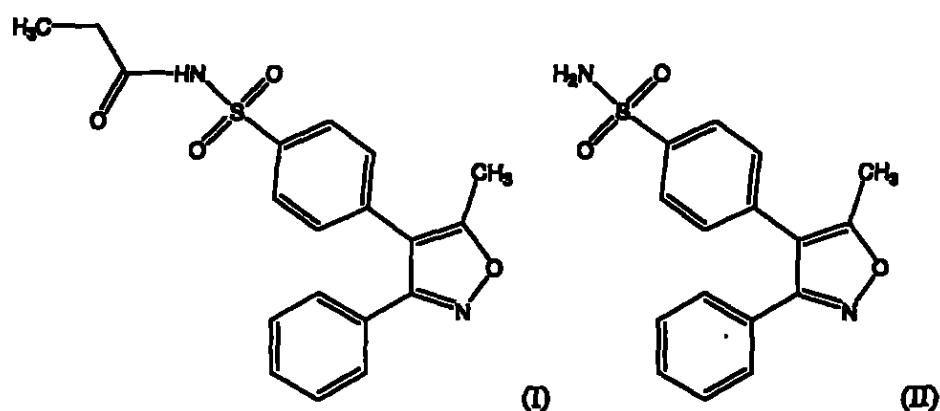
Inhibition of cyclooxygenase (COX) enzymes is believed to be at least the primary mechanism by which nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) exert their characteristic anti-inflammatory, antipyretic and analgesic effects, through inhibition of prostaglandin synthesis. Conventional NSAIDs such as 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 such as celecoxib and rofecoxib, first commercially available in 1999, have therefore represented a major advance in the art. These drugs are formulated in a variety of orally deliverable dosage forms.

Parecoxib, disclosed in U.S. Patent No. 5,932,598 to Talley *et al.*, incorporated herein by reference, is one of a class of N-substituted water-soluble prodrugs of selective COX-2 inhibitory drugs having a sulfonamide moiety. Parecoxib converts to the substantially water-insoluble selective COX-2 inhibitory drug valdecoxib following administration to a subject. Parecoxib also converts to valdecoxib upon exposure to water, for example upon dissolution in water.

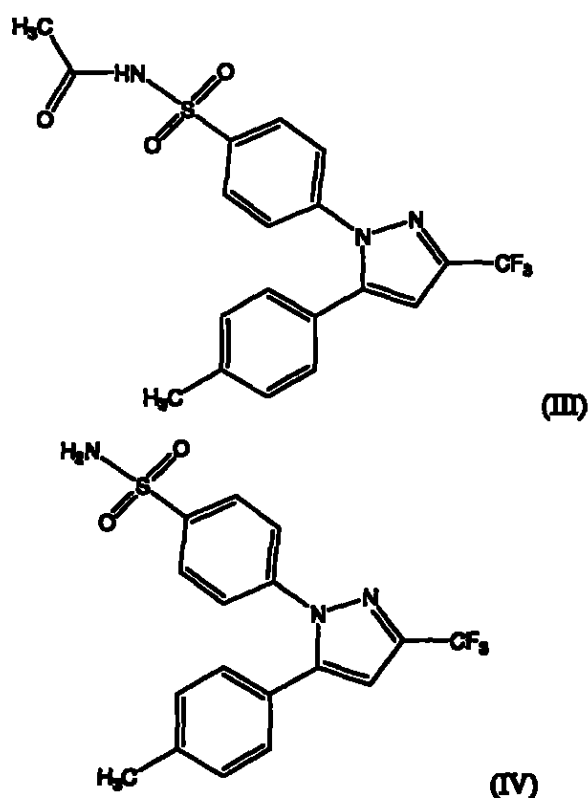
Parecoxib, having the structural formula (I) below, itself shows weak *in vitro* inhibitory activity against both COX-1 and COX-2, while valdecoxib (II) has strong

MP

inhibitory activity against COX-2 but is a weak inhibitor of COX-1.



Above-cited U.S. Patent No. 5,932,598 also discloses comparably
N-substituted prodrugs of other selective COX-2 inhibitors having a sulfonamide
moiety. For example, the compound N-[[4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-
1H-pyrazol-1-yl]phenyl]sulfonyl]acetamide (III) and its sodium salt are contemplated
therein to be useful as prodrugs of the selective COX-2 inhibitory drug celecoxib (IV).



Because of the high water solubility of parecoxib, particularly of salts of
parecoxib such as the sodium salt, by comparison with most selective COX-2

15

inhibitory drugs such as celecoxib and valdecoxib, the prodrug parecoxib has been proposed for parenteral use. See Talley *et al.* (2000), *J. Med. Chem.* 43, 1661-1663.

Above-cited U.S. Patent No. 5,932,598 indicates that a preferred method of treating inflammation is administration of the water-soluble compounds disclosed therein via injection. However, the above-cited patent further discloses that the compounds disclosed therein, or a composition comprising such a compound, may be administered orally, and that for oral administration the composition may be in the form of, for example, a tablet, hard or soft capsule, lozenge, dispensable powder, suspension or liquid.

The tendency of parecoxib to convert rapidly to insoluble valdecoxib upon exposure to water has hitherto limited any interest in oral administration of parecoxib or in developing a practical oral dosage form of parecoxib.

Fig. 1 shows results of a pharmacokinetic study wherein blood plasma concentration of valdecoxib was determined in 11 healthy adult subjects receiving a single intravenous (IV) 20 mg dose of parecoxib, as parecoxib sodium, in a 1 ml bolus, or a single orally administered 20 mg dose of valdecoxib in the form of an immediate release tablet, with 240 ml water. Subjects drank 180 ml water one, two and three hours postdose. Valdecoxib blood plasma concentration was determined using a validated high performance liquid chromatography (HPLC) procedure. It is clear from Fig. 1 that IV administration of parecoxib results in a maximum blood plasma concentration of valdecoxib being reached much earlier (about 1 hour after administration) than when valdecoxib itself is administered orally (about 3 hours after administration). The much more rapid establishment of a therapeutically effective concentration of valdecoxib in the bloodstream resulting from IV administration of parecoxib is important, because it can lead to significantly more rapid onset of therapeutic effect. Rapid onset is a highly desirable feature of many therapies for COX-2 mediated disorders, particularly those accompanied by acute pain.

IV administration is, for many classes of people suffering or at risk of such disorders, inconvenient and unpleasant, especially where self-administration is desired. Oral administration is generally much more convenient and conducive to a higher degree of patient compliance.

It is therefore a much desired improvement in the art of treatment and/or

prophylaxis of COX-2 mediated disorders to provide, by oral administration, a time to maximum blood plasma concentration (T_{max}) of valdecoxib substantially shorter than that obtainable by oral administration of an immediate release tablet of valdecoxib, and preferably comparable in shortness of duration to that achievable by IV administration of parecoxib.

It would also be desirable to provide an oral dosage form that would provide such an improvement in T_{max} for other selective COX-2 inhibitory sulfonamide drugs including celecoxib and for sulfonamide drugs generally.

SUMMARY OF THE INVENTION

There is now provided a pharmaceutical composition that is substantially free of water and comprises at least one dosage unit comprising a therapeutically effective amount of a compound $X-SO_2-NHR^1$, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where X is a moiety selected such that the compound $X-SO_2-NH_2$ is a known drug, and where R^1 is a group, having no more than 8 carbon atoms, selected from alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, carboxyalkyl, acyl, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, aminoalkylcarbonyl, phenylcarbonyl, benzylcarbonyl, phenyl(hydroxy)methylcarbonyl, alkoxycarbonylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkylcarbonylaminoalkylcarbonyl, alkoxycarbonylaminoalkylcarbonyl, alkoxy-carbonylcarbonyl, amino acid residue and heteroarylcarbonyl groups. The composition is orally deliverable and, where the compound $X-SO_2-NHR^1$ is readily degradable *ex vivo* to the drug $X-SO_2-NH_2$, has means to inhibit such degradation prior to oral administration. Illustratively the drug $X-SO_2-NH_2$ is a selective COX-2 inhibitory drug such as valdecoxib, celecoxib or deracoxib.

In particular, there is provided a pharmaceutical composition that is substantially free of water and comprises at least one dosage unit comprising a therapeutically effective amount of parecoxib or a water-soluble salt thereof, the composition being orally deliverable and having means to inhibit conversion of the parecoxib to valdecoxib prior to oral administration.

There is further provided an article of manufacture comprising a substantially water-impermeable package, having contained therein a single dosage unit of an orally

17

deliverable pharmaceutical composition that is substantially free of water and comprises a therapeutically effective amount of a compound $X-SO_2-NHR^1$, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where X is a moiety selected such that the compound $X-SO_2-NH_2$ is a known drug, and where R^1 is a group, having no more
5 than 8 carbon atoms, selected from alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, carboxyalkyl, acyl, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, aminoalkyl-carbonyl, phenylcarbonyl, benzylcarbonyl, phenyl(hydroxy)methylcarbonyl, alkoxycarbonylcarbonyl, alkoxycarbonylalkyl-carbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkylcarbonylaminoalkylcarbonyl, alkoxy-
10 carbonylaminoalkylcarbonyl, alkoxycarbonylcarbonyl, amino acid residue and heteroarylcarbonyl groups. In an article of manufacture according to a particular embodiment of the invention, the compound $X-SO_2-NHR^1$ is parecoxib and is preferably present in a form of a water-soluble salt thereof.

"Orally deliverable" herein means that the composition, either (a) as provided
15 above, *i.e.*, substantially free of water, or (b) following dispersion and/or dissolution of the composition in a pharmaceutically acceptable aqueous vehicle, is suitable for oral administration to a subject.

There is still further provided a method of treating or preventing a COX-2 mediated disorder in a subject, the method comprising (a) dissolving, in a
20 pharmaceutically acceptable aqueous vehicle, at least one dosage unit of a pharmaceutical composition that is substantially free of water and comprises a therapeutically effective amount of parecoxib or a water-soluble salt thereof, to form a solution, and (b) orally administering the solution to the subject before substantial precipitation of insoluble matter occurs in the solution.

25 It is surprisingly found that, by oral administration to a human subject of a solution derived from a composition of parecoxib or a water-soluble salt thereof in accordance with the invention, valdecoxib concentration in blood plasma of the subject very rapidly rises to a therapeutically effective level. Such a level is reached much more rapidly than in a comparative situation where valdecoxib itself is
30 administered orally as an immediate release tablet formulation (Bextra® of Pharmacia Corp.). Even more surprisingly, parecoxib administered orally in accordance with the invention can be comparable with, or substantially equivalent to, IV administered

16

parecoxib in the pharmacokinetics of valdecoxib blood plasma concentration.

It is similarly found that, by oral administration to a canine subject of a solution derived from a composition of a celecoxib prodrug in accordance with the invention, celecoxib concentration in blood plasma of the subject very rapidly rises to a therapeutically effective level. Bioavailability of celecoxib from the prodrug is much greater than in a comparative situation where celecoxib itself is administered orally as a commercially available capsule formulation (Celebrex® of Pharmacia Corp.), and is similar to or greater than that obtained by oral administration of a fine celecoxib suspension in apple juice.

It is important that, in a method of the invention where the prodrug is parecoxib or a water-soluble salt thereof, the solution in an aqueous vehicle be prepared within a very short period of time before administration, to minimize conversion of parecoxib to valdecoxib, which tends to occur rapidly in an aqueous medium. Such conversion can be observable by appearance of an insoluble precipitate in the solution, thus according to the method of the invention the solution is orally administered before substantial precipitation of insoluble matter occurs in the solution.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Fig. 1 presents data from a human pharmacokinetic study as described above, showing mean blood plasma concentrations of valdecoxib from 0 to 24 hours following (a) IV injection of 20 mg parecoxib in a 1 ml bolus; and (b) oral administration of 20 mg valdecoxib formulated as a commercial immediate release tablet.

Fig. 2 presents data from the same pharmacokinetic study, additionally showing mean blood plasma concentration of valdecoxib from 0 to 24 hours following (c) oral administration of 20 mg parecoxib as an aqueous solution.

Fig. 3 presents data from a pharmacokinetic study in dogs, showing mean blood plasma concentrations of celecoxib from 0 to 24 hours following oral administration of (a) celecoxib formulated as a commercial capsule; (b) celecoxib in suspension in apple juice; and (c) celecoxib prodrug compound Z as defined hereinbelow in aqueous solution; all in an amount equivalent to 200 mg celecoxib.

19

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention is described herein with particular reference to parecoxib, more particularly parecoxib sodium, which is a prodrug for the selective COX-2 inhibitory sulfonamide drug valdecoxib. However, it will be understood that the scope of the invention extends to prodrugs of sulfonamide drugs generally, where such prodrugs are formed by N-substitution at the sulfonamide moiety as defined above.

Any known sulfonamide drug can be used as the basis for the prodrug, including without limitation ABT-751 of Eisai (N-(2-((4-hydroxyphenyl)amino)-3-pyridyl)-4-methoxybenzene-sulfonamide); alpiropide; amosulalol; amprenavir; amsacrine; argatroban; asulacrine; azosemide; BAY-38-4766 of Bayer (N-[4-[[[5-(dimethylamino)-1-naphthalenyl]sulfonyl]amino]phenyl]-3-hydroxy-2,2-dimethylpropanamide); bendroflumethiazide; BMS-193884 of Bristol Myers Squibb (N-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)-4'-(2-oxazolyl)-[1,1'-biphenyl]-2-sulfonamide); bosentan; bumetanide; celecoxib; chlorthalidone; delavirdine; deracoxib; dofetilide; domitroban; dorzolamide; dronedarone; E-7070 of Eisai (N-(3-chloro-1H-indol-7-yl)-1,4-benzene-disulfonamide); ER-7412 of Schwartz Pharma (N-3-[4-[4-(tetrahydro-1,3-dioxo-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-yl)butyl]-1-piperazinyl]phenyl]ethane-sulfonamide); fenquione; furosemide; glibenclamide; glielazide; glimepiride; glipentide; glipizide; gliquidone; glisolamide; GW-8510 of Glaxo SmithKline (4-[[[(6,7-dihydro-7-oxo-8H-pyrrolo[2,3-g]benzothiazol-8-ylidene)methyl]amino]-N-2-pyridinyl]benzenesulfonamide); GYKI-16638 of Ivax (N-[4-[2-[[2-(2,6-dimethoxyphenoxy)-1-methylethyl]methylamino]ethyl]phenyl]methanesulfonamide); HMR-1098 of Aventis (5-chloro-2-methoxy-N-[2-[4-methoxy-3-[[[(methylamino)-thioxomethyl]amino]sulfonyl]phenyl]ethyl]benzamide); hydrochlorothiazide; ibutilide; indapamide; IS-741 of Ishihara (N-[2-[(ethylsulfonyl) amino]-5-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]cyclohexanecarboxamide); JTE-522 of Japan Tobacco (4-(4-cyclohexyl-2-methyl-5-oxazolyl)-2-fluorobenzenesulfonamide); KCB-328 of Chugai (N-[3-amino-4-[2-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]methylamino]ethoxy]phenyl]methanesulfonamide); KT2-962 of Kotobuki (3-[4-[[[(4-chlorophenyl)-sulfonyl]amino]butyl]-6-(1-methylethyl)-1-azulene sulfonic acid]; levosulpiride; LY-295501 (N-[[[(3,4-dichlorophenyl)amino]carbonyl]-2,3-dihydro-5-benzofuran-sulfonamide) and LY-404187 (N-2-(4-(4-cyanophenyl)phenyl)propyl-2-propane-

- sulfonamide) of Eli Lilly; metolazone; naratriptan; nimesulide; NS-49 of Nippon ((R)-N-[3-(2-amino-1-hydroxyethyl)-4-fluorophenyl]methanesulfonamide);
- ONO-8711 of Ono ((5Z)-6-[(2R,3S)-3-[[[(4-chloro-2-methylphenyl)sulfonyl]amino]-methyl]bicyclo[2.2.2]oct-2-yl]-5-hexenoic acid); piretanide; PNU-103657 of
- 5 Pharmacia (1-[5-methanesulfonamidoindol-2-ylcarbonyl]-4-(N-methyl-N-(3-(2-methylpropyl)-2-pyridinyl)amino)piperidine); polythiazide; ramatroban; RO-61-1790 of Hoffmann LaRoche (N-[6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)-4-pyridinyl]-4-pyrimidinyl]-5-methyl-2-pyridinesulfonamide);
- RPR-130737 (4-hydroxy-3-[2-oxo-3(S)-[5-(3-pyridyl)thiophen-2-ylsulfonamido]-pyrrolidin-1-ylmethyl]benzamide) and RPR-208707 of Aventis; S-18886
- 10 (3-[(6-(4-chlorophenylsulfonylamino)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth]-1-yl)propionic acid) and S-32080 (3-[6-(4-chlorophenylsulfonylamido)-2-propyl-3-(3-pyridyl-methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl]propionic acid) of Servier; S-36496 of Kaken (2-sulfonyl-[N-(4-chlorophenyl)sulfonylamino-butyl-N-[(4-cyclobutyl-
- 15 thiazol-2-yl)ethenylphenyl-3-yl-methyl]]aminobenzoic acid); sampatrilat; SB-203208 of Glaxo SmithKline (L-phenylalanine, b-methyl-, (4aR,6S,7R,7aS)-4-(aminocarbonyl)-7-[[[[(2S,3S)-2-amino-3-methyl-1-oxopentyl]amino]sulfonyl]-acetyl]amino]-7-carboxy-2,4a,5,6,7,7a-hexahydro-2-methyl-1H-cyclopenta[c]pyridin-
- 20 6-yl ester, (bS)-); SE-170 of DuPont (2-(5-amidino-1H-indol-3-yl)N-[2'-(amino-sulfonyl)-3-bromo(1,1'-biphenyl)-4-yl]acetamide); nivelestat; SJA-6017 of Senju (N-(4-fluorophenylsulfonyl)-L-valyl-L-leucinal); SM-19712 of Sumitomo (4-chloro-N-[[[(4-cyano-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]carbonyl]benzene-
- sulfonamide); sonopirazole; sotalol; sulfadiazine; sulfaguanole; sulfasalazine; sulpiride; sulprostone; sumatriptan; T-614 of Toyama (N-[3-(formylamino)-4-oxo-6-
- 25 phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]methanesulfonamide); T-138067 (2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)benzenesulfonamide) and T-900607 (2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-ureido-4-methoxyphenyl)benzenesulfonamide) of Tularik; TAK-661 of Takeda (2,2-dimethyl-3-[[7-(1-methylethyl)[1,2,4]triazolo[1,5-b]-pyridazin-6-yl]oxy]-1-propanesulfonamide); tamsulosin; tezosentan; tipranavir;
- 30 tirofiban; torasemide; trichloromethiazide; tripamide; valdecixib; veralipride; xipamide; Z-335 of Zeria (2-[2-(4-chlorophenylsulfonylaminomethyl)indan-5-yl]acetic acid); zafirlukast; zonisamide; and salts thereof.

28

In one embodiment the sulfonamide drug is a selective COX-2 inhibitory drug, preferably such a drug selected from celecoxib, dexacoxib and valdecoxib. Prodrugs of sulfonamide drugs that have low solubility in water, and salts of such prodrugs, are especially suitable for use according to the invention, especially where such prodrugs or salts thereof are themselves water-soluble. By "low solubility in water" herein is meant having a solubility in pure water at 25°C not greater than about 10 µg/ml, preferably not greater than about 1 µg/ml.

As evidence that the surprising results disclosed herein for parecoxib are representative of the broader scope contemplated herein, data are also provided below for the novel compound N-[[4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]sulfonyl]propanamide, sodium salt (also described herein as "compound Z"), which is a prodrug for celecoxib.

First embodiment of the invention: a pharmaceutical composition

Exposure of a parecoxib composition to moisture tends to cause significant conversion of parecoxib to valdecoxib. In such circumstances the composition remains therapeutically effective, valdecoxib being the active drug for which parecoxib is a prodrug, but the benefits according to the present invention, in particular the benefits of rapid attainment of therapeutic blood plasma concentration, and consequent rapid onset of therapeutic effect, would tend to be reduced by such exposure.

In a first embodiment, therefore, the invention provides a pharmaceutical composition that is substantially free of water, i.e., a dry composition. The term "substantially free of water" in the present context means that the amount of water present in the composition and available for reaction with the parecoxib is sufficiently low that the composition exhibits acceptable chemical stability of parecoxib for at least about 30 days, preferably at least about 6 months, most preferably at least about 2 years, when stored at room temperature (about 20–25°C) in a sealed water-impermeable container. "Acceptable chemical stability" herein means that the composition, following the defined time period (e.g., about 30 days, about 6 months or about 2 years), passes a standard test for chemical purity of the therapeutic agent, in a preferred embodiment parecoxib or a water-soluble salt thereof, for example as may

be required for approval by a regulatory authority. An example of such a test is the "5% total, 1% single impurity rule", whereby a preparation of a candidate drug or prodrug must contain not more than 5% total impurities, and not more than 1% of any single impurity.

- 5 Typically, a sufficiently low water content in the composition to provide acceptable chemical stability of parecoxib is less than about 5%, preferably less than about 2%, more preferably less than about 1%, by weight.

In this first embodiment, the composition comprises at least one dosage unit comprising a therapeutically effective amount of parecoxib or a water-soluble salt thereof. A "dosage unit" herein means a portion of a pharmaceutical composition that contains an amount of a therapeutic agent suitable for a single oral administration to provide a therapeutic effect. Typically one dosage unit, or a small plurality (up to about 4) of dosage units, provides a sufficient amount of the agent to result in the desired effect. In this regard, when the terms "therapeutic effect", "therapeutically effective" and "therapeutic agent" are applied herein to a prodrug, for example
10 parecoxib or a water-soluble salt thereof, it will be understood that these terms are being used in the broad sense applicable to a prodrug which is converted to a therapeutically active compound. It will further be understood in this context that
15 "therapeutic" embraces prophylactic.

- 20 A dosage unit of a composition of the invention in its broad embodiment comprises an amount of the prodrug that is equivalent to, or that theoretically generates upon 100% conversion, an amount of the sulfonamide drug that is known in the literature to be therapeutically effective. For example, a therapeutically effective amount of compound Z is an amount equivalent to about 10 to about 1000 mg, more
25 typically about 50 to about 400 mg, preferably about 100 to about 200 mg, celecoxib.

A dosage unit of a parecoxib composition of the invention typically contains about 1 mg to about 200 mg, preferably about 5 mg to about 120 mg, more preferably about 10 mg to about 100 mg, for example about 20 mg, about 40 mg or about 80 mg, parecoxib.

- 30 The term "parecoxib" is sometimes used herein to embrace salts of parecoxib, and sometimes in a stricter sense to mean the free acid form of the prodrug. The meaning will be clear from the context in which the term appears. In parecoxib salts,

23

any pharmaceutically acceptable cation that forms a water-soluble salt of parecoxib can be used. Preferred water-soluble salts are alkali metal salts, the sodium salt (parecoxib sodium) being especially preferred.

5 In this first embodiment, the dry composition has means to inhibit conversion of parecoxib to valdecoxib prior to dissolution in the aqueous vehicle. Such means can operate to inhibit the conversion in one or more of a variety of ways including those indicated immediately below. All such means, as present in association with a composition as herein provided, are embraced by the present invention.

10 An example of means to inhibit conversion of parecoxib to valdecoxib in a dry composition of the invention is a means to substantially prevent exposure of the composition to water, including atmospheric humidity, during storage and transport. Exposure to water can be substantially prevented, for example, by enclosing the composition in a sealed and substantially water-impermeable package or container. Alternatively or in addition, the composition can be coated with a substantially water-
15 impermeable coating material, e.g., an ethylcellulose-based coating material. Individual solid particles or granules of the composition, or larger beads or whole tablets of the composition, can be so coated. If used, a coating should be selected to be readily degradable in the gastrointestinal tract, so that the benefits of rapid absorption of the drug or prodrug are not cancelled out by delay in release of the drug
20 or prodrug from the ingested composition.

A further example of means to inhibit conversion of parecoxib to valdecoxib in a dry composition of the invention is to formulate the composition in such a way as to avoid or minimize contact of the parecoxib with any excipient other than water that would otherwise promote such conversion. For example, in one embodiment no such
25 excipient is present in the composition. In another embodiment a barrier layer is present between the parecoxib and any such excipient present.

Illustratively, certain saccharides, for example mannitol, that can be useful excipients in a composition of the invention, tend to promote conversion of parecoxib to valdecoxib in a dry composition where such an excipient is in intimate contact with
30 the parecoxib. By pre-coating at least one of the excipient and the parecoxib with a material that minimizes contact between them, such conversion can be inhibited.

Other means to inhibit conversion of parecoxib to valdecoxib in a dry

2A

composition of the invention will be apparent to those of skill in the art.

The dry composition of the invention is preferably substantially soluble in a pharmaceutically acceptable aqueous vehicle to form an orally deliverable solution. The term "substantially soluble" means that a dosage unit of the composition
5 dissolves in a volume of the aqueous vehicle not greater than about 100 ml, preferably not greater than about 50 ml, with no visually observable insoluble residue, except optionally for slight cloudiness arising only from excipient ingredients of the composition or of the aqueous vehicle.

Any pharmaceutically acceptable aqueous liquid is suitable as the vehicle or
10 medium for dissolution of the composition. Water, for example tap water or bottled water, is particularly suitable. Alternatively, sweetened, flavored and/or carbonated beverages such as sugar solutions, fruit juices, sodas, infusions (e.g., teas), extracts (e.g., beef extract, malt extract, yeast extract) etc. can be used.

A composition of this first embodiment of the invention can consist essentially
15 of parecoxib or a water-soluble salt thereof, but optionally further comprises additional ingredients, for example pharmaceutically acceptable excipients. Such additional ingredients are preferably selected, and present in such amounts as, to be chemically compatible with parecoxib, in particular not to promote conversion of parecoxib to valdecoxib in substantial absence of water. If a desired excipient is
20 found to promote such conversion, a composition containing that excipient should be formulated with a barrier layer to avoid or minimize contact between the excipient and the parecoxib as described above.

Examples of excipients that can be included in a composition of the invention are excipients that facilitate preparation of the composition, for example by processes
25 hereinafter described. Such excipients include without limitation pharmaceutically acceptable bulking agents, buffering agents, anti-caking agents, etc.

Further examples of excipients that can be included in a composition of the invention are agents to enhance organoleptic properties upon dissolution of the composition. It has been found that parecoxib, specifically parecoxib sodium, has an
30 unpleasantly bitter taste, and in a preferred embodiment there is included in the composition at least one organoleptic-enhancing agent selected from sweeteners, flavoring agents and taste modulators. Suitable sweeteners include without limitation

25

soluble sugars such as dextrose, fructose, sucrose and mannitol, and synthetic sweeteners such as saccharin, cyclamic acid, acesulfame, aspartame, neotams and salts thereof. Suitable natural or synthetic flavoring agents can be selected from standard reference books, for example Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, 3rd edition (1995). Non-limiting examples of suitable natural flavors, some of which can readily be simulated with synthetic agents or combinations thereof, include almond, anise, apple, apricot, bergamot, blackberry, blackcurrant, blueberry, cacao, caramel, cherry, cinnamon, clove, coffee, coriander, cranberry, cumin, dill, eucalyptus, fennel, fig, ginger, grape, grapefruit, guava, hop, lemon, licorice, lime, malt, mandarin, molasses, nutmeg, orange, peach, pear, peppermint, raspberry, rose, spearmint, strawberry, tangerine, tea, vanilla, wintergreen, etc. Taste modulators are agents that affect a subject's perception of taste and include anesthetic agents.

Preferred excipients are those that dissolve completely in the aqueous vehicle. Accessory excipients can optionally be included to enhance dissolution of other ingredients; such accessory excipients include pharmaceutically acceptable wetting agents, cyclodextrins, etc.

The dry composition can be in any suitable form, but is preferably in a rapidly dissolving form, for example a powder (e.g., a powder prepared by lyophilization as hereinafter described) or a rapidly disintegrating tablet. Optionally an effervescent agent, for example a bicarbonate salt such as sodium bicarbonate, can be included to accelerate dissolution and to provide organoleptic benefits of effervescence.

A powder composition of the invention preferably has sufficient porosity to permit rapid dissolution of the therapeutic agent upon addition to an aqueous vehicle. A high degree of porosity is obtainable by using a lyophilization process to prepare the powder as described hereinbelow.

In an illustrative process, parecoxib sodium and a buffering agent, for example dibasic sodium phosphate heptahydrate, are dissolved in water to form an aqueous solution. Parecoxib sodium and the buffering agent are present in the solution at concentrations relative to each other consistent with the desired relative concentrations of these ingredients in the final composition. Absolute concentrations of these ingredients are not critical; however, in the interest of process efficiency it is generally preferred that the concentration of parecoxib sodium be as high as can be

conveniently prepared without risking exceeding the limit of solubility. Other formulation ingredients can be added in this step if desired. Order of addition is not critical but it is strongly preferred to add the parecoxib sodium last to ensure rapid and complete dissolution, and to minimize the duration of exposure of the parecoxib to water.

The solution is metered into one or more lyophilization containers, e.g., vials. Each container receives a measured volume of solution having a desired dosage amount of parecoxib sodium. Stoppers having an opening to allow sublimation to occur are placed on the containers. The stoppered containers are then placed in a lyophilization chamber and the contents of the containers lyophilized, preferably in a three-phase cycle.

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

In the freezing phase of a preferred lyophilization process, temperature is first lowered from room temperature to about -20°C fairly rapidly, e.g., over a period of about 0.25 to about 1 hour, more preferably about 0.5 to about 0.75 hour. Temperature is then lowered more gradually from about -20°C to about -30°C , e.g., over a period of about 1 to about 4 hours, more preferably about 1.5 to about 3 hours. Without being bound by theory, it is believed that this gradual lowering of temperature ensures that the solution is completely frozen. Temperature is then lowered fairly rapidly from about -30°C to the final freezing temperature, preferably about -40°C , e.g., over a period of about 0.1 to about 1 hour, more preferably about 0.25 to about 0.5 hour. It has been found that a stepwise freezing phase as described

27

above tends to provide a final lyophilized product that appears solid with no cracking.

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

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

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

25 In the secondary drying phase of a preferred lyophilization process, temperature is first raised from about 0°C to about 40°C over a period of about 1 to about 4 hours, preferably about 1.5 to about 3 hours, and is then held at about 40°C for about 3 to about 12 hours, preferably about 4 to about 8 hours. Preferably a vacuum of about 150 to about 300 $\mu\text{m Hg}$ is used during the secondary drying phase. Optionally during the last part of the secondary drying phase, while temperature is being held at about 40°C , the vacuum is lowered to about 25 to about 75 $\mu\text{m Hg}$.

The overall lyophilization cycle time is typically about 18 to about 36 hours. Extending the cycle time is generally not deleterious to quality of the finished product

but increases process cost. The best combination of product quality and process economics can be found by routine testing based on the information presented herein, and will vary depending on several factors, including the particular lyophilization equipment used, the containers selected, the precise composition and concentration of ingredients in the solution being lyophilized, etc. In general, however, a cycle time of about 18 to about 24 hours will be found suitable. In the case of parecoxib sodium compositions having dibasic sodium phosphate as the buffering agent, it has been found that shortening cycle time substantially below about 18 hours, for example to 16.5 hours, leads to increased incidence of collapse of the finished product, which in turn is not conducive to the desired rapid dissolution upon addition to an aqueous vehicle.

On completion of the lyophilization cycle, the vacuum is released and temperature is permitted to return to room temperature. The containers are then sealed to prevent reabsorption of moisture from the atmosphere.

Discrete dosage forms such as tablets and capsules suitable for oral administration of parecoxib can be prepared by methods known in the art. Methods that minimize amount and/or duration of water contact with parecoxib are preferred.

Second embodiment of the invention; an article of manufacture

In a second embodiment, the invention provides an article of manufacture comprising a substantially water-impermeable package having contained therein a single dosage unit of an orally deliverable pharmaceutical composition that is substantially free of water and comprises a therapeutically effective amount of parecoxib or a water-soluble salt thereof. Preferably the composition is substantially soluble in a pharmaceutically acceptable aqueous vehicle to form an orally deliverable solution.

"Substantially water-impermeable" herein means that the package, when stored under normal atmospheric conditions, is sufficiently resistant to entry of moisture during a storage period of at least about 30 days, preferably at least about 6 months and more preferably at least about 2 years, such that the composition remains substantially free of water as defined herein.

Suitable packaging materials include without limitation glass, polypropylene,

72

aluminum, etc. The package must be sealed against entry of moisture through any opening or seam. Because the package contains only a single dosage unit of the composition, it does not have to be resealed after use.

Embraced by the above description is an article of manufacture comprising a plurality of conjoined substantially water-impermeable packages, each having contained therein a single dosage unit of a composition of the invention. For example, rapidly water-dispersible (e.g., effervescent) unit-dose tablets can be individually packaged in a plurality of water-impermeable compartments of a conventional foil pack or blister pack.

10 Third embodiment of the invention: a therapeutic or prophylactic method

In a third embodiment, a method of treating or preventing a COX-2 mediated disorder in a subject is provided. The method comprises (a) dissolving, in a pharmaceutically acceptable aqueous vehicle, at least one dosage unit of a pharmaceutical composition that is substantially free of water and comprises a therapeutically effective amount of parecoxib or a water-soluble salt thereof, to form a solution, and (b) orally administering the solution to the subject before substantial precipitation of insoluble matter occurs in the solution.

The aqueous vehicle can be any pharmaceutically acceptable aqueous liquid, including those indicated hereinabove. Optionally, the aqueous vehicle can contain one or more ingredients such as sweeteners or flavoring agents to counteract the unpleasant taste of the parecoxib, whether or not the dry composition comprises such ingredients.

Any convenient volume of the aqueous liquid can be used as the vehicle for oral administration of a dosage unit of the composition. Typically a volume not greater than about 100 ml is preferred, and more preferably the volume is not greater than about 50 ml.

Where the dry composition is in the form of a powder, for example a lyophilized powder, it is generally most convenient to add the aqueous liquid to the container in which the powder is packaged. For this purpose, it is therefore preferred that the container be large enough to accommodate a suitable volume of liquid wherein, upon opening the container, the composition can be dissolved prior to

administration.

Where the dry composition is in the form of a discrete dosage form, illustratively a tablet, one or more tablets can be added to a suitable volume of aqueous liquid in a drinking vessel, wherein the composition is dissolved prior to
5 administration.

Agitation or stirring of the container or vessel wherein dissolution occurs may be desirable to accelerate the process of dissolution. Preferred compositions of the invention require only mild or no agitation or stirring.

The resulting solution is preferably administered as soon as dissolution is
10 complete. Delay in administration can result in precipitation of insoluble valdecoxib in the solution, thereby reducing the benefits obtainable by the method of the invention. Typically oral administration should occur less than about 15 minutes, preferably less than about 5 minutes, after preparation of the solution.

Compositions of the invention are useful in treatment and prevention of a very
15 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 NSAIDs that lack selectivity for COX-2 over COX-1. In particular,
20 compositions of the invention have reduced potential for gastrointestinal toxicity and gastrointestinal irritation, including upper gastrointestinal ulceration and bleeding, by comparison with compositions of conventional NSAIDs. Thus compositions of the invention are particularly useful as an alternative to conventional NSAIDs where such NSAIDs are contraindicated, for example in patients with peptic ulcers, gastritis,
25 regional enteritis, ulcerative colitis, diverticulitis 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,
30 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

31

cramps, preterm labor, tendonitis, bursitis, allergic neuritis, cytomegalovirus infection, apoptosis including HIV-induced apoptosis, lumbago, liver disease including hepatitis, skin-related conditions such as psoriasis, eczema, acne, burns, dermatitis and ultraviolet radiation damage including sunburn, and post-operative inflammation including that following ophthalmic surgery such as cataract surgery or refractive surgery.

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

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

Such compositions are useful in treatment of ophthalmic disorders, including without limitation inflammatory disorders such as endophthalmitis, episcleritis, retinitis, iriditis, cyclitis, choroiditis, keratitis, conjunctivitis and blepharitis, inflammatory disorders of more than one part of the eye, *e.g.*, retinochoroiditis, iridocyclitis, iridocyclochoroiditis (also known as uveitis), keratoconjunctivitis, blepharoconjunctivitis, *etc.*; other COX-2 mediated retinopathies including diabetic retinopathy; ocular photophobia; acute trauma of any tissue of the eye including postsurgical trauma, *e.g.*, following cataract or corneal transplant surgery; postsurgical ocular inflammation; intraoperative miosis; corneal graft rejection; ocular, for example retinal, neovascularization including that following injury or infection; macular degeneration; cystoid macular edema; retrolental fibroplasia; neovascular glaucoma; and ocular pain.

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

Such compositions are useful for treatment of certain central nervous system

32

disorders, such as cortical dementias including Alzheimer's disease, neurodegeneration, and central nervous system damage resulting from stroke, ischemia and trauma. The term "treatment" in the present context includes partial or 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 useful in treatment of pain, including but not limited to postoperative pain, dental pain, muscular pain, and pain resulting from cancer. For example, such compositions are useful for relief of pain, fever and inflammation in a variety of conditions including rheumatic fever, influenza and other viral infections including common cold, low back and neck pain, dysmenorrhea, headache, toothache, sprains and strains, myositis, neuralgia, synovitis, arthritis, including rheumatoid 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 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.

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 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.

Such compositions are useful in prevention and treatment of benign and
5 malignant tumors and neoplasia including cancer, such as colorectal cancer, brain cancer, bone cancer, epithelial cell-derived neoplasia (epithelial carcinoma) such as basal cell carcinoma, adenocarcinoma, gastrointestinal cancer such as lip cancer, mouth cancer, esophageal cancer, small bowel cancer, stomach cancer, colon cancer, liver cancer, bladder cancer, pancreas cancer, ovary cancer, cervical cancer, lung
10 cancer, breast cancer, skin cancer such as squamous cell and basal cell cancers, prostate cancer, renal cell carcinoma, and other known cancers that effect epithelial cells throughout the body. Neoplasias for which compositions of the invention are contemplated to be particularly useful are gastrointestinal cancer, Barrett's esophagus, liver cancer, bladder cancer, pancreatic cancer, ovarian cancer, prostate cancer,
15 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 subjects at risk of FAP.

20 Such compositions inhibit prostanoid-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.

25 Preferred uses for compositions of the present 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.

30 Because of the rapid onset of therapeutic effect that can be exhibited by compositions of the invention, these compositions have particular advantages over prior orally deliverable compositions of selective COX-2 inhibitory drugs for

3A

treatment of acute COX-2 mediated disorders, especially for relief of pain, for example in headache, including sinus headache and migraine.

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

The dosage regimen to prevent, give relief from, or ameliorate the condition or disorder preferably corresponds to once-a-day or twice-a-day treatment, but can be modified in accordance with a variety of factors. These include the type, age, weight, sex, diet and medical condition of the subject and the nature and severity of the disorder. Thus, the dosage regimen actually employed can vary widely and can therefore deviate from the preferred dosage regimens set forth above.

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

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

25

1 mg parecoxib to be equivalent to 1 mg valdecoxib.

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

10 In an especially surprising finding, illustrated in Fig. 2, so rapid and complete is the conversion of parecoxib to valdecoxib that oral administration of parecoxib to a human subject provides a significantly earlier peak of blood plasma concentration of valdecoxib than does oral administration of valdecoxib itself at equal dose in immediate release form.

15 Therapeutic methods of the present invention further include combination therapies of parecoxib or a composition of the invention with one or more drugs selected from opioids and other analgesics, including narcotic analgesics, Mu receptor antagonists, Kappa receptor antagonists, non-narcotic (i.e. non-addictive) analgesics, monoamine uptake inhibitors, adenosine regulating agents, cannabinoid derivatives,
 20 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, acetaminophen, acetaminosalol, acetanilide, acetylsalicylic acid, S-adenosylmethionine, alclofenac, alfentanil, allylprodine,
 25 alminoprofen, aloxiprin, alphaprodine, aluminum bis(acetylsalicylate), amfenac, aminochlorthenoxazin, 3-amino-4-hydroxybutyric acid, 2-amino-4-picoline, aminopropylon, aminopyrine, amixetrine, ammonium salicylate, ampiroxicam, amtolmetin guacil, anileridine, antipyrine, antipyrine salicylate, antraferine, apazone, aspirin, balsalazide, bendazac, benorylate, benoxaprofen, benzpiperylon,
 30 benzydamine, benzylmorphine, berberine, bermoprofen, bezitramide, α -bisabolol, bromfenac, p-bromoacetanilide, 5-bromosalicylic acid acetate, bromosaligenin, bucetin, bucloxic acid, bucolome, bufexamac, bumadizon, buprenorphine, butacetin,

- butibufen, butorphanol, calcium acetylsalicylate, carbamazepine, carbiphen, carprofen, carsalam, chlorobutanol, chlorthenoxazin, choline salicylate, cinchophen, cinmetacin, ciramadol, clidanac, clometacin, clonitazene, clonixin, clopirac, clove, codeine, codeine methyl bromide, codeine phosphate, codeine sulfate, cropropamide, 5 crotethamide, deaomorphine, dexoxadrol, dextromoramide, dezocine, diampromide, diclofenac, difenamisole, difenpiramide, diflunisal, dihydrocodeine, dihydrocodeinone enol acetate, dihydromorphine, dihydroxyaluminum acetylsalicylate, dimenoxadol, dimepheptanol, dimethylthiambutene, dioxaphetyl butyrate, dipipanone, dipyracetyl, dipyrone, ditazol, droxicam, emorfazone, enfenamic acid, epirizole, eptazocine, 10 etanercept, etersalate, ethenzamide, ethoheptazine, ethoxazene, ethylmethylthiambutene, ethylmorphine, etodolac, etofenamate, etonitazene, eugenol, felbinac, fenbufen, fenclozic acid, fendosal, fenoprofen, fentanyl, fentiazac, fepradinol, feprazone, floctafenine, flufenamic acid, flunoxaprofen, fluoresone, flupirtine, fluproquazone, flurbiprofen, fosfosal, gentisic acid, glafenine, 15 glucametacin, glycol salicylate, guaiazulene, hydrocodone, hydromorphone, hydroxypethidine, ibufenac, ibuprofen, ibuproxam, imidazole salicylate, indomethacin, indoprofen, infliximab, interleukin-10, isofezolac, isoladol, isomethadone, isonixin, isoxepac, isoxicam, ketobemidone, ketoprofen, ketorolac, p-lactophenetide, lefetamine, levorphanol, lexipafant, lofentanil, lonazolac, 20 lornoxicam, loxoprofen, lysine acetylsalicylate, magnesium acetylsalicylate, meclofenamic acid, mefenamic acid, meperidine, meptazinol, mesalamine, metazocine, methadone, methotrimoprazine, metiazinic acid, metofoline, metopon, mofebutazone, mofezolac, morazone, morphine, morphine hydrochloride, morphine sulfate, morpholine salicylate, myrophine, nabumetone, nalbuphine, 1-naphthyl 25 salicylate, naproxen, narceine, 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 30 hydrochloride, phenocoll, phenoperidine, phenopyrazone, phenyl acetylsalicylate, phenylbutazone, phenyl salicylate, phenylamidol, piketoprofen, piminodine, pipebuzone, piperylone, pirazolac, piritramide, piroxicam, pirprofen, pranoprofen,

31

proglumetacin, proheptazine, promedol, propacetamol, propiram, propoxyphene,
 propyphenazone, proquazone, protizinic acid, ramifenazone, remifentanyl, rimazolium
 methylsulfate, salacetamide, salicin, salicylamide, salicylamide *o*-acetic acid,
 salicylsulfuric acid, salsalate, salverine, simetride, sodium salicylate, sufentanil,
 5 sulfasalazine, sulindac, superoxide dismutase, suprofen, suxibuzone, talniflumate,
 tenidap, tenoxicam, terofenamate, tetrandrine, thiazolinobutazone, tiaprofenic acid,
 tiaramide, tilidine, tinoridine, tolfenamic acid, tolmetin, tramadol, tropesin, viminol,
 xenbucin, ximoprofen, zaltoprofen, ziconotide and zomepirac (see The Merck Index,
 13th Edition (2001), Therapeutic Category and Biological Activity Index, lists therein
 10 headed "Analgesic", "Anti-inflammatory" and "Antipyretic").

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

The drug being used in combination therapy with parecoxib or a composition
 15 of the invention can be administered by any route, including parenterally, orally,
 topically, *etc.* Where both the parecoxib and the drug to be administered in
 combination therewith are both delivered orally, they can be formulated separately or
 co-formulated in a composition of the invention. Where parecoxib is co-formulated
 with a second drug, for example an opioid drug, the second drug can be formulated in
 20 immediate-release, rapid-onset, sustained-release or dual-release form.

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

25 Combination therapies wherein an alkylxanthine compound is co-administered
 with a parecoxib 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" herein embraces
 30 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

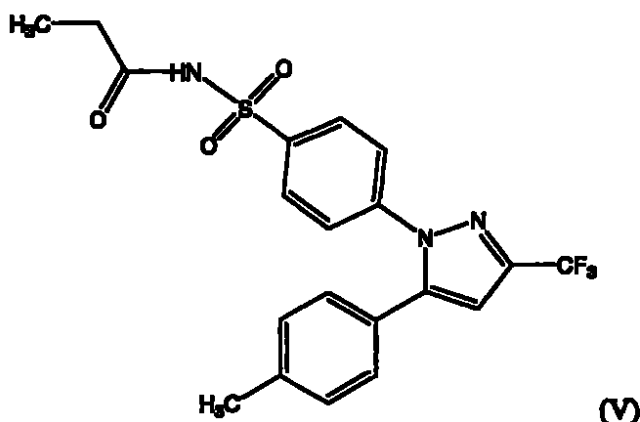
36

theophylline, are especially preferred. Most preferably, the alkylxanthine compound is caffeine.

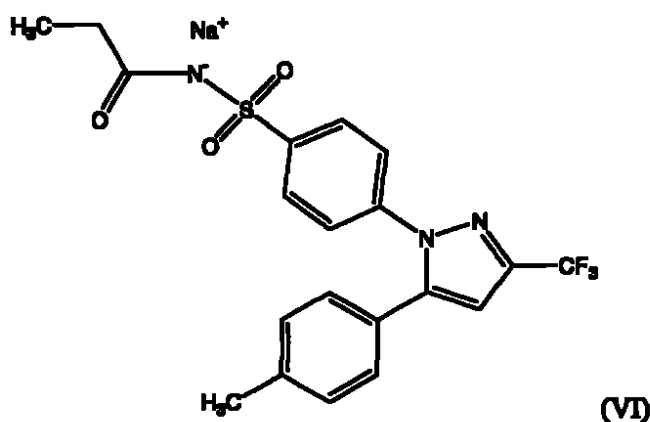
The total and relative dosage amounts of parecoxib and of the vasomodulator or alkylxanthine are selected to be therapeutically and/or prophylactically effective for relief of pain associated with the headache or migraine. Suitable dosage amounts will depend on the particular vasomodulator or alkylxanthine selected. For example, in a combination therapy with parecoxib and caffeine, typically the parecoxib will be administered in a daily dosage amount of about 10 mg to about 100 mg, preferably about 20 mg to about 80 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.

The vasomodulator or alkylxanthine component of the combination therapy can be administered in any suitable dosage form by any suitable route, preferably orally. The vasomodulator or alkylxanthine can optionally be coformulated with parecoxib in a single oral dosage form. Thus a composition of the invention optionally comprises both parecoxib and a vasomodulator or alkylxanthine such as caffeine, in total and relative amounts consistent with the dosage amounts set out hereinabove. Alternatively, the parecoxib can be present in a dry composition suitable for dissolution in an aqueous vehicle as provided herein, and the vasomodulator or alkylxanthine can be present in the aqueous vehicle. For example, a caffeinated beverage such as tea, coffee, or a caffeinated soda or sports beverage can be used as the vehicle for dissolution of a parecoxib composition of the invention.

Parecoxib in the compositions, articles and therapeutic methods described above can be substituted by any prodrug of a sulfonamide drug embraced by the general formula given hereinabove. In particular, it is contemplated that the novel prodrug of celecoxib having the structural formula (V)



namely, N-[[4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]-sulfonyl]propanamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof, for example the sodium salt (VI)



also known herein as compound Z, can be delivered orally in a composition of the present invention.

These compounds can be prepared by the procedure described in above-cited U.S. Patent No. 5,932,598, Examples 13 and 14 respectively, with substitution of the appropriate sulfonamide (in this case celecoxib) and anhydride (in this case propionic anhydride).

EXAMPLES

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

Example 1

Blood plasma concentration of valdecoxib in human subjects was determined in a pharmacokinetic study in 11 healthy adult male subjects. Each subject received

A0

each of three treatments, in randomized sequence, treatments being separated by 15 days. The treatments were:

- (a) a single intravenous (IV) 20 mg dose of parecoxib, as parecoxib sodium, reconstituted in 1 ml water from a lyophilized powder and administered in a bolus;
- (b) a single oral 20 mg dose of valdecoxib in the form of an immediate-release valdecoxib tablet, administered with 240 ml water; and
- (c) a single 20 mg dose of parecoxib, as parecoxib sodium, reconstituted in 50 ml water from a lyophilized powder and administered orally, followed by two 25 ml washes of the container.

Following each treatment, subjects drank 180 ml water one, two and three hours after the treatment.

Valdecoxib blood plasma concentration was determined using a validated high performance liquid chromatography (HPLC) procedure. The mean plasma concentration of valdecoxib from 0 to 24 hours postdose is shown in Fig. 2. The following calculated plasma pharmacokinetic parameters for valdecoxib are given in Table 1:

- C_{max} : maximum concentration (ng/ml);
- T_{max} : time to reach maximum concentration (hours);
- $T_{1/2}$: terminal half-life of plasma concentration (hours);
- AUC_{0-48} : area under the curve of plasma concentration from 0 to 48 hours (ng.hr/ml) -- a measure of bioavailability.

Table 1: Pharmacokinetic parameters for valdecoxib in plasma (mean $\pm$ s.d.)

parameter	parecoxib IV	valdecoxib oral	parecoxib oral
C_{max} (ng/ml)	312 $\pm$ 39	284 $\pm$ 62	297 $\pm$ 69
T_{max} (hours)	1.33 $\pm$ 0.93	3.11 $\pm$ 0.55	1.22 $\pm$ 0.56
$T_{1/2}$ (hours)	7.41 $\pm$ 2.29	7.69 $\pm$ 2.45	7.33 $\pm$ 2.49
AUC_{0-48} (ng.hr/ml)	2555 $\pm$ 684	3116 $\pm$ 604	2590 $\pm$ 809

Maximum blood plasma concentration of valdecoxib was reached earlier when parecoxib was administered intravenously (T_{max} = 1.33 hours) than when valdecoxib was administered orally (T_{max} = 3.11 hours).

Surprisingly, maximum blood plasma concentration of valdecoxib, when

parecoxib was administered orally in accordance with the present invention, was achieved in no longer a time ($T_{max} = 1.22$ hours) than when parecoxib was administered intravenously. Furthermore, the maximum valdecoxib concentration reached ($C_{max} = 297$ ng/ml) was similar to that achieved with either intravenous
5 parecoxib ($C_{max} = 312$ ng/ml) or oral valdecoxib ($C_{max} = 284$ ng/ml) administration.

Example 2

Blood plasma concentration of celecoxib in beagle dogs was determined in a pharmacokinetic study using 6 healthy adult male subjects. Each subject received each of three treatments as detailed below. Treatments (a) and (b) were administered
10 at an earlier time, in randomized sequence, than treatment (c), but to the same dogs. The treatments were:

- (a) a single oral 200 mg dose of celecoxib in the form of a Celebrex® capsule;
- (b) a single oral 200 mg dose of celecoxib in the form of a freshly prepared suspension in apple juice; and
- 15 (c) a single oral dose of compound Z in aqueous solution at a concentration of 24.1 mg/ml, equivalent to 20 mg/ml celecoxib, in an amount of 10 ml.

Each treatment was administered as a bolus dose by gastric intubation, followed by 10 ml water.

Celecoxib blood plasma concentration was determined using a validated high
20 performance liquid chromatography (HPLC) procedure. The mean plasma concentration of celecoxib from 0 to 24 hours postdose is shown in Fig. 3. Calculated plasma pharmacokinetic parameters for celecoxib are given in Table 2.

Table 2: Pharmacokinetic parameters for celecoxib in plasma (mean $\pm$ s.d.)

parameter	celecoxib capsule	celecoxib apple juice suspension	compound Z solution
C_{max} (ng/ml)	852 $\pm$ 690	4602 $\pm$ 1305	5040 $\pm$ 1298
T_{max} (hours)	1.05 $\pm$ 1.10	0.33 $\pm$ 0.13	1.83 $\pm$ 0.68
AUC (ng.hr/ml)	6792 $\pm$ 5822	30635 $\pm$ 16590	55733 $\pm$ 32451

A2

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A pharmaceutical composition that is substantially free of water and comprises at least one dosage unit comprising a therapeutically effective amount of a compound $X-SO_2-NHR^1$, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where
5 X is a moiety selected such that the compound $X-SO_2-NH_2$ is a known drug, the compound $X-SO_2-NHR^1$ or salt thereof being readily degradable *ex vivo* to the drug $X-SO_2-NH_2$; and where R^1 is a group, having no more than 8 carbon atoms, selected from alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, carboxyalkyl, acyl, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl,
10 carboxyalkylcarbonyl, aminoalkylcarbonyl, phenylcarbonyl, benzylcarbonyl, phenyl(hydroxy)methylcarbonyl, alkoxycarbonylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkylcarbonylaminoalkylcarbonyl, alkoxycarbonylaminoalkylcarbonyl, alkoxycarbonylcarbonyl, amino acid residue and heteroarylcarbonyl groups; said
15 composition being orally deliverable and having means to inhibit degradation of the compound $X-SO_2-NHR^1$ or salt thereof to the drug $X-SO_2-NH_2$ prior to oral administration.
2. The composition of Claim 1 wherein the drug $X-SO_2-NH_2$ is a selective COX-2 inhibitory drug.
- 20 3. The composition of Claim 1 wherein the drug $X-SO_2-NH_2$ is selected from the group consisting of valdecoxib, celecoxib and deracoxib.
4. The composition of Claim 1 wherein the compound $X-SO_2-NHR^1$ is parecoxib and is present as parecoxib free acid or as a pharmaceutically acceptable water-soluble salt thereof.
- 25 5. The composition of Claim 4 wherein the amount of parecoxib or water-soluble salt thereof in each dosage unit is about 1 mg to about 200 mg.
6. The composition of Claim 4 wherein the amount of parecoxib or water-soluble salt thereof in each dosage unit is about 5 mg to about 120 mg.
7. The composition of Claim 4 wherein the amount of parecoxib or water-soluble
30 salt thereof in each dosage unit is about 10 mg to about 100 mg.

A3

8. The composition of Claim 4 having means to inhibit conversion of the parecoxib or water-soluble salt thereof to valdecoxib that comprises means to substantially prevent exposure of the composition to water.
9. The composition of Claim 8 wherein the means to substantially prevent exposure of the composition to water comprises a sealed and substantially water-impermeable package or container.
10. The composition of Claim 8 wherein the means to substantially prevent exposure of the composition to water comprises a substantially water-impermeable coating.
- 10 11. The composition of Claim 4 having means to inhibit conversion of the parecoxib or water-soluble salt thereof to valdecoxib that comprises a formulation of the composition having substantially no amount of any excipient that tends to promote such conversion when in intimate contact with the parecoxib or water-soluble salt thereof.
- 15 12. The composition of Claim 4 having means to inhibit conversion of the parecoxib or water-soluble salt thereof to valdecoxib that comprises a formulation of the composition having an excipient that tends to promote such conversion and a barrier layer between said excipient and the parecoxib or water-soluble salt thereof.
- 20 13. The composition of Claim 4 that is substantially soluble in a pharmaceutically acceptable aqueous vehicle to form an orally deliverable solution.
14. The composition of Claim 13 that is in a form of a powder.
15. The composition of Claim 14 wherein the powder is prepared by a process comprising lyophilization.
- 25 16. The composition of Claim 13 that is in a form of a rapidly disintegrating tablet.
17. The composition of Claim 16 wherein the tablet is effervescent.
18. The composition of Claim 13, further comprising at least one agent to enhance an organoleptic property of the solution.
19. The composition of Claim 18 wherein the at least one agent to enhance an

44

organoleptic property of the solution is selected from the group consisting of sweeteners, flavoring agents and taste modulators.

20. The composition of Claim 18 wherein the at least one agent to enhance an organoleptic property of the solution is a sweetener.
- 5 21. The composition of Claim 20 wherein the sweetener is a soluble sugar selected from the group consisting of dextrose, fructose, sucrose and mannitol.
22. The composition of Claim 20 wherein the sweetener is a synthetic sweetener selected from the group consisting of saccharin, cyclamic acid, acesulfame, aspartame, neotame and salts thereof.
- 10 23. The composition of Claim 18 wherein the at least one agent to enhance an organoleptic property of the solution is a flavoring agent.
24. The composition of Claim 23 wherein the flavoring agent is selected from the group consisting of almond, anise, apple, apricot, bergamot, blackberry, blackcurrant, blueberry, cacao, caramel, cherry, cinnamon, clove, coffee, 15 coriander, cranberry, cumin, dill, eucalyptus, fennel, fig, ginger, grape, grapefruit, guava, hop, lemon, licorice, lime, malt, mandarin, molasses, nutmeg, orange, peach, pear, peppermint, raspberry, rose, spearmint, strawberry, tangerine, tea, vanilla and wintergreen flavors and synthetic simulations thereof.
25. An article of manufacture comprising a substantially water-impermeable 20 package, having contained therein a single dosage unit of an orally deliverable pharmaceutical composition that is substantially free of water and comprises a therapeutically effective amount of a compound $X-SO_2-NHR^1$, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where X is a moiety selected such that the compound $X-SO_2-NH_2$ is a known drug, and where R^1 is a group, having no 25 more than 8 carbon atoms, selected from alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, carboxyalkyl, acyl, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, aminoalkylcarbonyl, phenylcarbonyl, benzylcarbonyl, phenyl(hydroxy)methylcarbonyl, alkoxycarbonylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, 30 alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkylcarbonylaminoalkylcarbonyl,

AS

alkoxycarbonylaminoalkylcarbonyl, alkoxycarbonylcarbonyl, amino acid residue and heteroarylcarbonyl groups.

26. The article of Claim 25 wherein the drug $X-SO_2-NH_2$ is a selective COX-2 inhibitory drug.
- 5 27. The article of Claim 25 wherein the drug $X-SO_2-NH_2$ is selected from the group consisting of valdecoxib, celecoxib and deracoxib.
28. The article of Claim 25 wherein the compound $X-SO_2-NHR^1$ is parecoxib and is present as parecoxib free acid or as a pharmaceutically acceptable water-soluble salt thereof.
- 10 29. The article of Claim 28 wherein the composition is in a form of a powder and the package is a sealed container suitable when opened for addition of an aqueous vehicle wherein the composition can be dissolved.
30. The article of Claim 28 wherein the composition is in a form of a tablet and the package is a foil pack or blister pack.
- 15 31. The article of Claim 30 wherein a plurality of tablets are individually packaged in compartments of the foil pack or blister pack.
32. A method of treating or preventing a COX-2 mediated disorder in a subject, the method comprising (a) dissolving, in a pharmaceutically acceptable aqueous vehicle, at least one dosage unit of a pharmaceutical composition that is
- 20 substantially free of water and comprises a therapeutically effective amount of a compound $X-SO_2-NHR^1$, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where X is a moiety selected such that the compound $X-SO_2-NH_2$ is a selective COX-2 inhibitory drug, and where R^1 is a group, having no more than 8 carbon atoms, selected from alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, carboxyalkyl, acyl,
- 25 alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, carboxyalkylcarbonyl, aminoalkylcarbonyl, phenylcarbonyl, benzylcarbonyl, phenyl(hydroxy)methylcarbonyl, alkoxycarbonylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl, alkoxycarbonylalkylcarbonyl,
- 30 alkylcarbonylaminoalkylcarbonyl, alkoxycarbonylaminoalkylcarbonyl, alkoxycarbonylcarbonyl, amino acid residue and heteroarylcarbonyl groups, to

46

form a solution; and (b) orally administering the solution to the subject before substantial precipitation of insoluble matter occurs in the solution.

33. The method of Claim 32 wherein the selective COX-2 inhibitory drug is selected from the group consisting of valdecoxib, celecoxib and deracoxib.
- 5 34. The method of Claim 32 wherein the compound $X-SO_2-NHR^1$ is parecoxib and is present as parecoxib free acid or as a pharmaceutically acceptable water-soluble salt thereof.

SHEET 1 OF 2

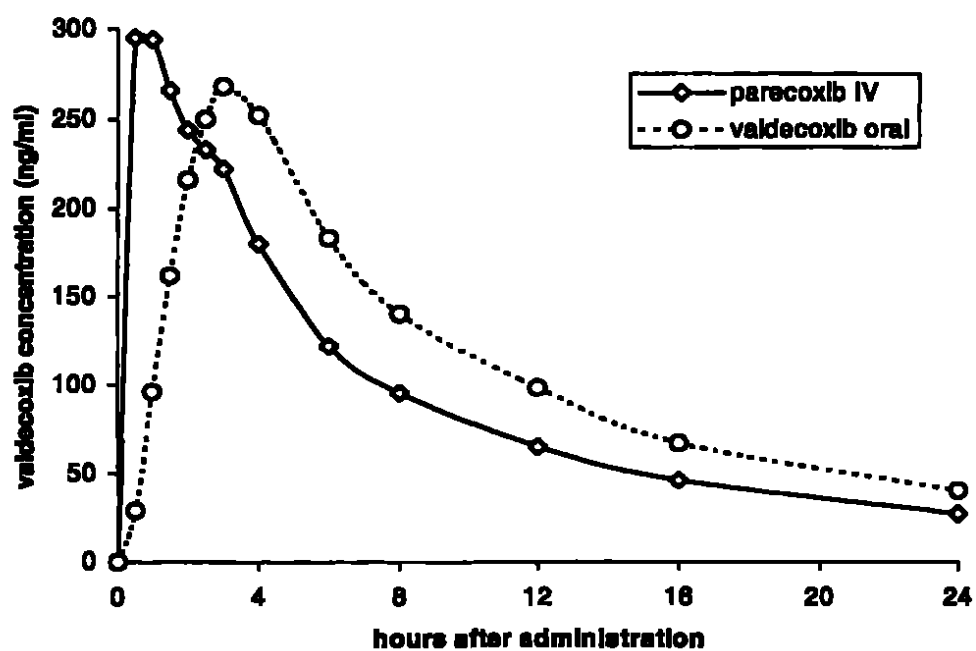


Fig. 1

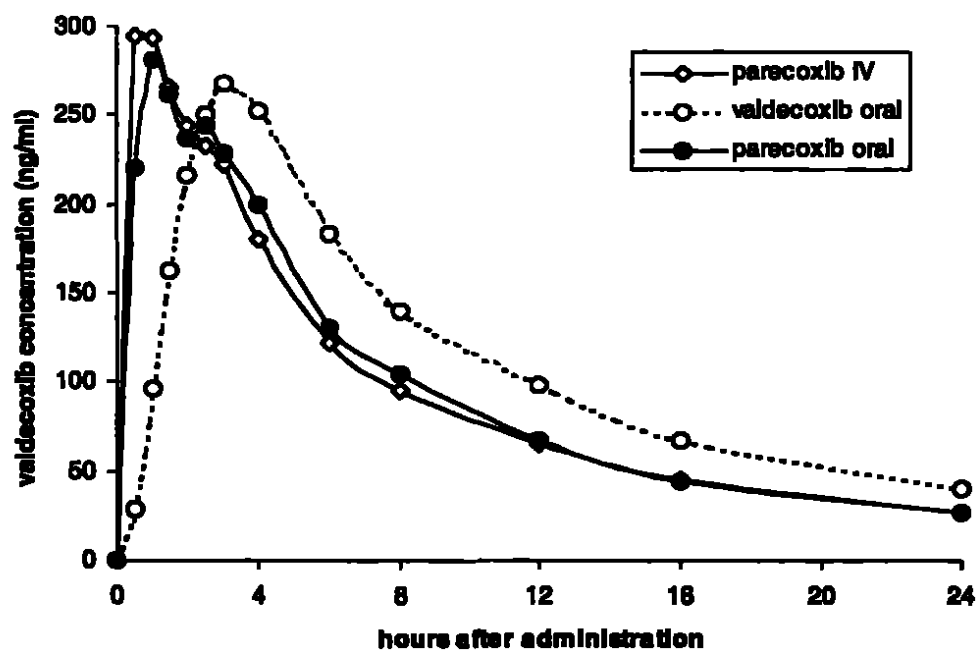


Fig. 2

AB

SHEET 2 OF 2

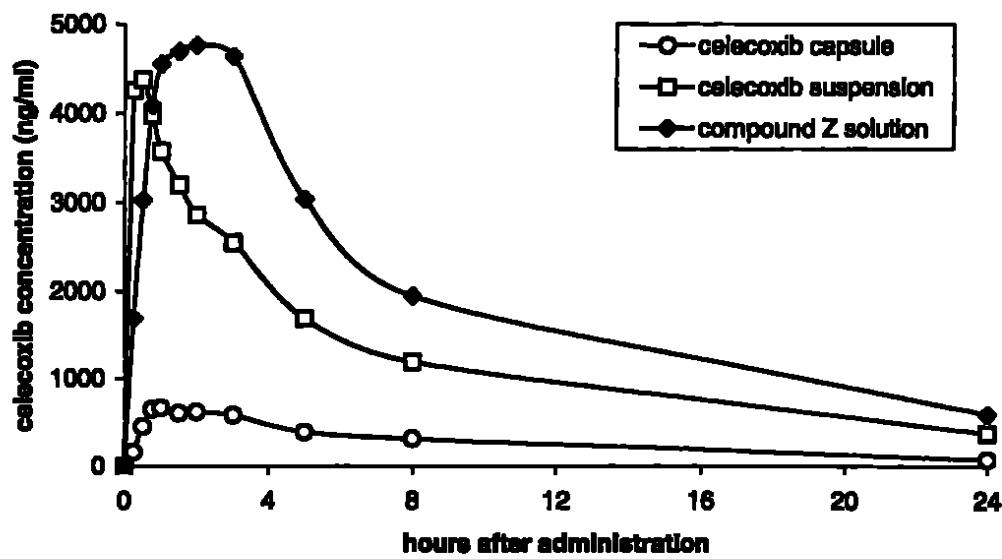


Fig. 3

JA

FORMA DE DOSIFICACIÓN ORAL DE UN PROFÁRMACO LA
SULFONAMIDA

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a profármacos de fármacos de sulfonamida, incluyendo el parecoxib, un profármaco para el fármaco valdecoxib, un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Más concretamente, la invención se refiere a formas de dosificación de administración oral de dichos profármacos. La invención también se refiere a
10 los procedimientos terapéuticos de uso de dichas formas de dosificación.

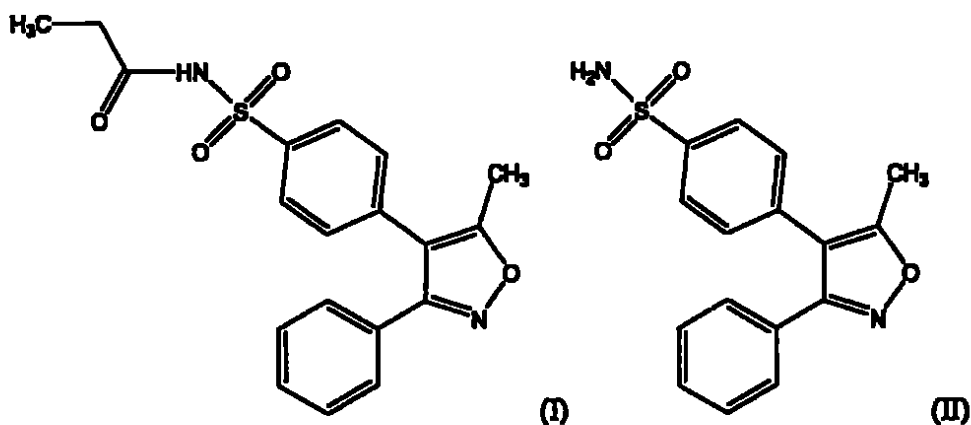
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se piensa que las enzimas que inhiben la ciclooxigenasa (COX) son, al menos, el mecanismo primario por el que los antiinflamatorios no esteroideos
15 (AINE) ejercen sus característicos efectos antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos, a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Los AINE convencionales, tales como el cetorolaco, el diclofenaco, el naproxeno y las sales de éstos inhiben a dosis terapéuticas tanto la isoforma de ciclooxigenasa COX-1, expresada de manera constitutiva, como la isoforma
20 COX-2, asociada a la inflamación, o inducible. La inhibición de COX-1, que produce prostaglandinas necesarias para la función normal celular, parece explicar determinados efectos secundarios adversos que se han asociado con el uso de los AINE convencionales. En contraste, la inhibición selectiva de COX-2 sin inhibición sustancial de la COX-1 conlleva efectos antiinflamatorios,
25 antipiréticos, analgésicos y otros efectos terapéuticos útiles a la vez que

minimiza o elimina los efectos secundarios adversos mencionados. Por esto, los fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 tales como el celecoxib y el rofecoxib, disponibles comercialmente por primera vez en 1999, han representado una importante avance en la técnica. Estos fármacos se formulan en una variedad de formas de dosificación de administración oral.

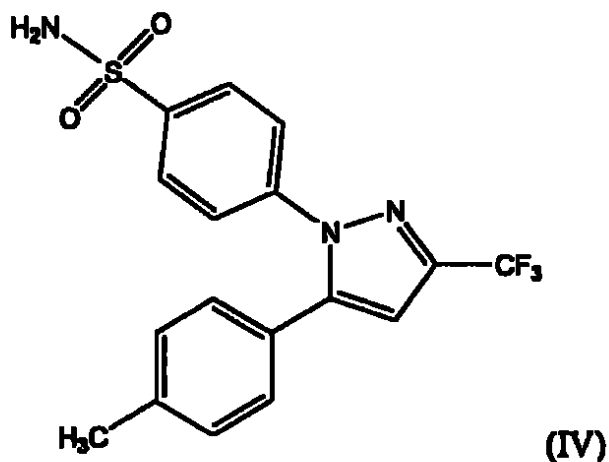
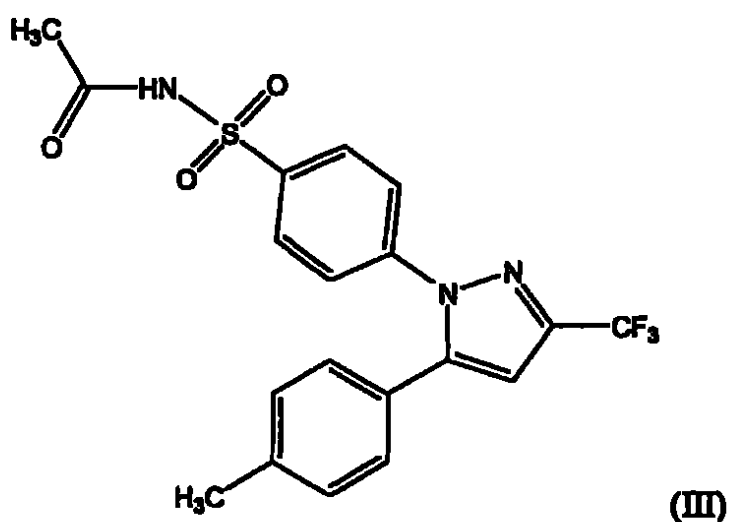
El parecoxib, descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 5.932.598 de Talley *et al.*, incorporada en esta memoria como referencia, es uno de una clase de profármacos N-sustituídos solubles en agua de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 que presentan un grupo sulfonamida. El parecoxib se convierte en el fármaco inhibidor selectivo de la COX-2, el valdecoxib, sustancialmente insoluble en agua, tras la administración a un individuo. El parecoxib también se convierte en valdecoxib tras su exposición al agua, por ejemplo, tras su disolución en agua.

El parecoxib, que tiene la fórmula estructural (I) mostrada abajo, muestra por sí mismo una débil actividad inhibitoria *in vitro* frente a ambas COX-1 y COX-2, mientras que el valdecoxib (II) tiene una fuerte actividad inhibitoria frente a la COX-2 pero es un inhibidor débil de la COX-1.



La antes mencionada Patente de los Estados Unidos No. 5.932.598 también describe de manera similar los profármacos N-sustituídos de otros
5 inhibidores selectivos de la COX-2 que presentan un resto sulfonamida. Se contemplan en esta memoria, por ejemplo, el compuesto N-[[4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]acetamida (III) y su sal sódica por ser útiles como profármacos del fármaco inhibidor selectivo de la COX-2, el celecoxib (IV).

10



52

Se ha propuesto al profármaco parecoxib para uso parenteral, debido a la elevada solubilidad en agua del parecoxib, particularmente de las sales de parecoxib tales como la sal sódica en comparación con los fármacos inhibidores de la COX-2 más selectivos tales como el celecoxib y el valdecoxib,. Véase Talley *et al.* (2000), J. Med. Chem. 43, 1661-1663.

La antes mencionada Patente de los Estados Unidos No. 5.932.598 indica que un procedimiento preferido para tratar la inflamación es la administración de los compuestos solubles en agua descritos en esta memoria por medio de una inyección. Sin embargo, la patente antes mencionada desvela además que se pueden administrar por vía oral los compuestos descritos en esta memoria, o una composición que comprende dicho compuesto, y que para la administración oral, la composición puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula dura o blanda, una gragea, polvos dispensables, una suspensión o un líquido.

La tendencia de parecoxib a convertirse rápidamente en la forma insoluble valdecoxib después de su exposición al agua ha limitado hasta ahora cualquier interés en la administración oral de parecoxib o en el desarrollo de una forma de dosificación oral práctica de parecoxib.

La figura 1 muestra los resultados de un estudio farmacocinético en el que se determinó la concentración de valdecoxib en el plasma sanguíneo en 11 individuos adultos sanos que recibieron una única dosis de 20 mg intravenosa (IV) de parecoxib, en forma de parecoxib sódico, en un bolo de 1 ml, o en una única dosis de 20 mg de valdecoxib administrada por vía oral en forma de un comprimido de liberación inmediata, con 240 ml de agua. Los individuos bebieron 180 ml de agua, una, dos y tres horas después de la dosis. La

concentración de valdecoxib en el plasma sanguíneo se determinó utilizando un procedimiento validado de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Parece claro por lo mostrado en la figura 1 que la administración intravenosa de parecoxib tiene como resultado una concentración máxima de valdecoxib en plasma sanguíneo que se alcanza mucho antes (aproximadamente 1 hora después de la administración) que si se administra valdecoxib por sí solo por vía oral (aproximadamente 3 horas después de la administración). Es importante el establecimiento mucho más rápido de una concentración terapéuticamente efectiva de valdecoxib en el torrente sanguíneo, resultante de la administración intravenosa de parecoxib, ya que puede producir un comienzo significativamente más rápido del efecto terapéutico. El comienzo rápido es una característica muy deseada de muchas terapias para los trastornos mediados por COX-2, en concreto aquellos acompañados por dolor agudo.

Para muchos tipos de personas que sufren o corren el riesgo de sufrir dichos trastornos la administración intravenosa es incómoda y desagradable, especialmente si se desea la auto-administración. Por lo general la administración oral es mucho más cómoda y contribuye a una mayor grado de conformidad del paciente.

Es por esto que es mucho más deseable una mejora en la técnica de tratamiento y/o profilaxis de los trastornos mediados por COX-2 para proporcionar, mediante la administración oral, un tiempo para la concentración máxima en plasma sanguíneo (T_{max}) de valdecoxib sustancialmente menor que el obtenible mediante la administración oral de un comprimido de liberación inmediata de valdecoxib, y comparable preferiblemente respecto a la corta duración a la alcanzable mediante la administración intravenosa de parecoxib.

También sería deseable proporcionar una forma de dosificación oral que produjera dicha mejora en la T_{max} para otros fármacos de sulfonamida inhibidores selectivos de la COX-2 incluyendo el celecoxib y por lo general para los fármacos de sulfonamida.

5

SUMARIO DE LA INVENCION

Actualmente se proporciona una composición farmacéutica esencialmente anhidra y que comprende al menos una unidad de dosificación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto $X-SO_2-NHR^1$, o de
10 una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde X es un resto seleccionado de manera que el compuesto $X-SO_2-NH_2$ es un fármaco conocido, y donde R^1 es un grupo, que no tiene más de 8 átomos de carbono, seleccionado de entre grupos alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, acilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, hidroxialquilcarbonilo,
15 alcoxialquilcarbonilo, carboxialquilcarbonilo, aminoalquil-carbonilo, fenilcarbonilo, bencilcarbonilo, fenil(hidroxil)metilcarbonilo, alcoxycarbonilcarbonilo, alcoxycarbonilalquilcarbonilo, alcoxycarbonilalquilcarbonilo, alquilcarbonilaminoalquilcarbonilo, alcoxycarbonilaminoalquilcarbonilo, alcoxycarbonilcarbonilo, resto de aminoácido
20 y grupos heteroarilcarbonilo. La composición es administrable por vía oral y, donde el compuesto $X-SO_2-NHR^1$ es degradable fácilmente *ex vivo* para dar el fármaco $X-SO_2-NH_2$, posee medios para inhibir dicha degradación antes de la administración oral. A modo de ilustración, el fármaco $X-SO_2-NH_2$ es un fármaco inhibidor selectivo de la COX-2 tal como el valdecoxib, el celecoxib o el
25 deracoxib.

55

En concreto, se proporciona una composición farmacéutica que carece esencialmente de agua y que comprende al menos una unidad de dosificación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de parecoxib o de una sal soluble en agua de éste, siendo la composición administrable por vía oral y con medios para inhibir la conversión de parecoxib en valdecoxib previa a la administración oral.

Además se proporciona un producto de fabricación que comprende un envase sustancialmente impermeable al agua, contiene en su interior una única unidad de dosificación de una composición farmacéutica administrable por vía oral sustancialmente anhidra y comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto $X-SO_2-NHR^1$, o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en el que X es un resto seleccionado de manera que el compuesto $X-SO_2-NH_2$ es fármaco conocido, y en el que R^1 es un grupo, que no tiene más de 8 átomos de carbono, seleccionado de entre grupos alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, acilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, carboxialquilcarbonilo, aminoalquil-carbonilo, fenilcarbonilo, bencilcarbonilo, fenil(hidroxi)metilcarbonilo, alcoxycarbonilcarbonilo, alcoxycarbonilalquilcarbonilo, alcoxycarbonilalquilcarbonilo, alquilcarbonilaminoalquilcarbonilo, alcoxi-carbonilaminoalquilcarbonilo, alcoxycarbonilcarbonilo, resto de aminoácido y grupos heteroarilcarbonilo. En un producto de fabricación de acuerdo con una realización particular de la invención, el compuesto $X-SO_2-NHR^1$ es parecoxib y se presenta preferiblemente en forma de sal soluble en agua de éste.

«Administrable por vía oral» significa en esta memoria que la

composición, (a) en la forma proporcionada anteriormente, es decir, sustancialmente anhidra, o (b) en la subsiguiente dispersión y/o disolución de la composición en un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable, es adecuada para la administración oral a un individuo.

- 5 Se proporciona además un procedimiento para el tratamiento o la prevención de un trastorno mediado por COX-2 en un individuo, en el que el procedimiento comprende (a) la disolución, en un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable, de al menos una unidad de dosificación de una
10 composición farmacéutica sustancialmente anhidra y comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de parecoxib o una sal soluble en agua del mismo, para formar una solución, y (b) la administración oral de la disolución al individuo antes de que ocurra la precipitación sustancial de material insoluble en la disolución.

- Sorprendentemente se descubrió que, mediante la administración oral a
15 un individuo humano de una disolución derivada de una composición de parecoxib o de una sal soluble en agua de éste según esta invención, la concentración de valdecoxib en el plasma sanguíneo del individuo se eleva muy rápidamente hasta la concentración terapéuticamente efectiva. La mencionada concentración se alcanza mucho más rápidamente que en una
20 situación comparable en la que valdecoxib se administra por sí solo por vía oral como formulación de comprimido de liberación inmediata (Bextra® de Pharmacia Corp.). Aún más sorprendentemente, el parecoxib administrado por vía oral según la invención puede ser sustancialmente comparable con, o sustancialmente equivalente a, parecoxib administrado por vía intravenosa,
25 respecto a la farmacocinética de la concentración en el plasma sanguíneo de

SA

valdecoxib.

De manera similar se ha descubierto que, mediante la administración oral a un sujeto canino de una disolución derivada de una composición de un profármaco de celecoxib según la invención, la concentración de celecoxib en el plasma sanguíneo del sujeto se eleva muy rápidamente hasta una concentración terapéuticamente efectiva. La biodisponibilidad de celecoxib a partir del profármaco es mucho mayor en una situación comparable cuando se administra oralmente celecoxib por sí solo en forma de una formulación de cápsula disponible comercialmente (Celebrex® de Pharmacia Corp.), y es similar o mayor que la obtenida mediante la administración oral de una suspensión fina de celecoxib en zumo de manzana.

Es importante que, en un procedimiento de la invención en el que el profármaco es parecoxib o una sal soluble en agua de éste, se prepare la solución en un vehículo acuoso dentro de un periodo de tiempo muy corto antes de la administración, para minimizar la conversión de parecoxib en valdecoxib, que tiende a ocurrir rápidamente en un medio acuoso. Dicha conversión puede ser observable mediante la aparición de un precipitado insoluble en la disolución, por lo que según el procedimiento de la invención, la disolución se administra oralmente antes de que ocurra la precipitación sustancial de material insoluble en la disolución.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 presenta los datos de un estudio farmacocinético en humanos como se ha descrito antes, mostrando las concentraciones medias en el plasma sanguíneo de valdecoxib de 0 a 24 horas tras (a) la inyección

intravenosa de 20 mg de parecoxib en un bolo de 1 ml; y (b) la administración oral de 20 mg de valdecoxib formulado como un comprimido comercial de liberación inmediata.

La figura 2 presenta los datos del mismo estudio farmacocinético, mostrando además la concentración media en el plasma sanguíneo de valdecoxib de 0 a 24 horas después de (c) la administración oral de 20 mg de parecoxib en forma de disolución acuosa.

La figura 3 presenta los datos de un estudio farmacocinético en perros, mostrando concentraciones medias en el plasma sanguíneo de celecoxib de 0 a 24 horas tras la administración oral de (a) celecoxib formulado en forma de cápsula comercial; (b) celecoxib en suspensión en zumo de manzana; y (c) compuesto Z, un profármaco de celecoxib, en disolución acuosa, como se define a continuación; todos en una cantidad equivalente a 200 mg de celecoxib.

15

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se describe en esta memoria con particular referencia al parecoxib, más particularmente al parecoxib sódico, que es un profármaco del fármaco de sulfonamida, el valdecoxib, inhibidor de la COX-2. Sin embargo, se comprenderá que el alcance de la invención se extiende por lo general a los profármacos de los fármacos de sulfonamida, en donde dichos profármacos se forman mediante la sustitución en N en el resto sulfonamida como se ha definido antes.

Se puede utilizar cualquier fármaco de sulfonamida conocido como base del profármaco, incluyendo sin limitación el ABT-751 de Eisai (N-(2-((4-

25

hidroxifenil)amino)-3-piridil)-4-metoxibenceno-sulfonamida); la alpioprida; el amosulalol; el amprenavir; la amsacrina; el argatroban; la asulacrina; la azosemida; el BAY-38-4766 de Bayer (N-[4-[[[5-(dimetilamino)-1-naftalenil]sulfonil]amino]fenil]-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida); la bendroflumetiazida; el BMS-193884 de Bristol Myers Squibb (N-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-4'-(2-oxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida); el bosentan; la bumetanida; el celecoxib; la clortalidona; la delavirdina; el deracoxib; la dofetilida; el domitroban; la dorzolamida; la dronedarona; el E-7070 de Eisai (N-(3-cloro-1H-indol-7-il)-1,4-benceno-disulfonamida); el EF-7412 de Schwartz Pharma (N-3-[4-[4-(tetrahidro-1,3-dioxo-1H-pirrol-2-il)imidazol-2(3H)-il)butil]-1-piperazinil]fenil]etano-sulfonamida); la fenquizona; la furosemida; la glibenclamida; la gliclazida; la glimepirida; la glipentida; la glipizida; la gliquidona; la glisolamida; el GW-8510 de GlaxoSmithKline (4-[[[6,7-dihidro-7-oxo-8H-pirrol-2,3-g]benzotiazol-8-iliden)metil]amino]-N-2-piridinilbencenosulfonamida); el GYKI-16638 de Ivax (N-[4-[2-[[2-(2,6-dimetoxifenoxi)-1-metiletil]metilamino]etil]fenil]metanosulfonamida); el HMR-1098 de Aventis (5-cloro-2-metoxi-N-[2-[4-metoxi-3-[[[(metilamino)-tioxometil]amino]sulfonil]fenil]etil]benzamida); la hidroclorotiazida; la ibutilida; la indapamida; el IS-741 de Ishihara (N-[2-[(etilsulfonil) amino]-5-(trifluorometil)-3-piridinil]ciclohexanocarboxamida); el JTE-522 de Japan Tobacco (4-(4-ciclohexil-2-metil-5-oxazolil)-2-fluorobencenosulfonamida); el KCB-328 de Chugai (N-[3-amino-4-[2-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]etoxi]-fenil]metanosulfonamida); el KT2-962 de Kotobuki (ácido 3-[4-[[[4-clorofenil]sulfonil]amino]butil]-6-(1-metiletil)-1-azulensulfónico); la levosulpirida; el LY-295501 (N-[[[(3,4-diclorofenil)amino]carbonil]-2,3-dihidro-5-benzofuran-

60

sulfonamida) y el LY-404187 (N-2-(4-(4-cianofenil)fenil)propil-2-propano-sulfonamida) de Eli Lilly; la metolazona; el naratriptan; la nimesulida; NS-49 de Nippon ((R)-N-[3-(2-amino-1-hidroxietil)-4-fluorofenil]metanosulfonamida); el ONO-8711 de Ono (ácido (5Z)-6-[(2R,3S)-3-[[[(4-cloro-2-metilfenil)sulfonyl]amino]-metil]bicyclo[2.2.2]oct-2-il]-5-hexenoico); la piretanida; el PNU-103657 de Pharmacia (1-[5-metanosulfonamidoindol-2-ilcarbonil]-4-(N-metil-N-(3-(2-metilpropil)-2-piridinil)amino)piperidina); la politiazida; el ramatroban; el RO-61-1790 de Hoffmann LaRoche (N-[6-(2-hidroxietoxi)-5-(2-metoxifenoxi)-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-4-piridinil]-4-pirimidinil]-5-metil-2-piridinsulfonamida); el RPR-130737 (4-hidroxi-3-[2-oxo-3(S)-[5-(3-piridil)tiopen-2-ilsulfonamido]-pirrolidin-1-ilmetil]benzamida) y el RPR-208707 de Aventis; el S-18886 (ácido 3-[(6-(4-clorofenilsulfonilamino)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidronaft]-1-il)propiónico) y el S-32080 (ácido 3-[6-(4-clorofenilsulfonilamido)-2-propil-3-(3-piridil-metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il]propiónico) de Servier, el S-36496 de Kaken (ácido 2-sulfonyl-[N-(4-clorofenil)sulfonilamino-butil-N-[(4-ciclobutil-tiazol-2-il)etenilfenil-3-il-metil]aminobenzoico); el sampatrilat; el SB-203208 de GlaxoSmithKline (éster L-fenilalanina, b-metil-, (4aR,6S,7R,7aS)-4-(aminocarbonil)-7-[[[(2S,3S)-2-amino-3-metil-1-oxopentil]amino]sulfonyl]-acetil]amino]-7-carboxi-2,4a,5,6,7,7a-hexahidro-2-metil-1H-ciclopenta[c]piridin-6-il, (bS)-); el SE-170 de DuPont (2-(5-amidino-1H-indol-3-il)N-[2'-(aminosulfonyl)-3-bromo(1,1'-bifenil)-4-il]acetamida); el sivelestat; SJA-6017 de Senju (N-(4-fluorofenilsulfonyl)-L-valil-L-leucinal); el SM-19712 de Sumitomo (4-cloro-N-[[[(4-ciano-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)amino]carbonil]benceno-sulfonamida); el sonepiprazol; el sotalol; la sulfadiazina; el sulfaguano; la sulfasalazina; la sulpirida; la sulprostona; el sumatriptan; el T-614 de Toyama

61

(N-[3-(formilamino)-4-oxo-6-fenoxy-4H-1-benzopiran-7-il]metanosulfonamida); el T-138067 (2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)bencenosulfonamida) y el T-900607 (2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-ureido-4-metoxifenil)bencenosulfonamida) de Tularik; el TAK-661 de Takeda (2,2-dimetil-3-[[7-(1-metiletil)[1,2,4]triazolo[1,5-b]piridazin-6-il]oxi]-1-propanosulfonamida); el tamsulosin; el tazosentan; el tipranavir; el tirofiban; la torasemida; la triclormetiazida; la tripamida; el valdecoxib; la veraliprida; la xipamida; el Z-335 de Zeria (ácido 2-[2-(4-clorofenilsulfonilaminometil)indan-5-il]acético); el zafirlukast; la zonisamida; y sales de éstos.

10 En una realización el fármaco de sulfonamida es un fármaco inhibidor selectivo de la COX-2, seleccionándose preferiblemente dicho fármaco de celecoxib, deracoxib y valdecoxib. Los profármacos de fármacos de sulfonamida que tienen baja solubilidad en agua, y sales de dichos profármacos, son adecuados especialmente para su uso de acuerdo con la invención, especialmente cuando dichos profármacos o las sales de éstos son solubles en agua por sí mismas. Por «baja solubilidad en agua» se entiende en esta memoria que tenga una solubilidad en agua pura a 25 °C no superior a aproximadamente 10 µg/ml, preferiblemente no superior a aproximadamente 1 µg/ml.

20 Como evidencia de que los sorprendentes resultados descritos en esta memoria para parecoxib son representativos del amplio alcance previsto en esta memoria, se proporcionan a continuación también los datos para el nuevo compuesto N-[[4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]sulfonil]propanamida, en forma de sal sódica (también descrito en esta memoria como «compuesto Z»), que es un profármaco de celecoxib.

Primera realización de la invención: una composición farmacéutica

La exposición de una composición de parecoxib a la humedad tiende a provocar una conversión significativa de parecoxib en valdecoxib. En tales
5 circunstancias, la composición se mantiene terapéuticamente efectiva, siendo valdecoxib el fármaco activo y parecoxib el profármaco, pero los beneficios según la presente invención, en particular los beneficios de la rápida obtención de la concentración terapéutica en el plasma sanguíneo, y el consiguiente
comienzo rápido del efecto terapéutico, tenderían a reducirse por dicha
10 exposición.

Por tanto, en una primera realización, la invención proporciona una composición farmacéutica sustancialmente anhidra, es decir, una composición seca. La expresión «sustancialmente anhidra» en el presente contexto significa que la cantidad de agua presente en la composición y disponible para
15 reaccionar con parecoxib es suficientemente baja para que la composición muestre una estabilidad química aceptable de parecoxib durante al menos 30 días aproximadamente, preferiblemente al menos 6 meses aproximadamente, lo más preferiblemente al menos 2 años aproximadamente, cuando se almacena a temperatura ambiente (20-25 °C aproximadamente) en un
20 recipiente sellado impermeable al agua. La expresión «estabilidad química aceptable» significa en esta memoria que la composición, después del periodo de tiempo definido (por ejemplo, aproximadamente 30 días, aproximadamente 6 meses o aproximadamente 2 años), se somete a un ensayo estándar de pureza química del agente terapéutico, en una realización preferida de
25 parecoxib o de una sal soluble en agua de éste, como por ejemplo puede

requerirse para la aprobación por una autoridad reguladora. Un ejemplo de dicho ensayo es la «regla del 5% de impureza total, 1% de impureza individual», por medio de la que una preparación de un fármaco o un profármaco candidato no debe contener más del 5% de impurezas totales, y no
5 más del 1% de cualquier impureza individual.

Tipicamente, para proporcionar una estabilidad química aceptable de parecoxib, el contenido suficientemente bajo de agua en la composición es de menos de aproximadamente 5%, preferiblemente menos de aproximadamente 2%, más preferiblemente menos de aproximadamente 1%, en peso.

10 En esta primera realización, la composición comprende al menos una unidad de dosificación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de parecoxib o de una sal soluble en agua de éste. Una «unidad de dosificación» significa en esta memoria una fracción de una composición farmacéutica que contiene una cantidad de un agente terapéutico adecuada
15 para una única administración oral y proporcionar así un efecto terapéutico. Tipicamente una unidad de dosificación, o un conjunto pequeño de unidades de dosificación (hasta aproximadamente 4), proporciona una cantidad suficiente del agente para producir el efecto deseado. A este respecto, cuando se aplican en esta memoria las expresiones «efecto terapéutico»,
20 «terapéuticamente efectiva» y «agente terapéutico» a un profármaco, por ejemplo parecoxib o una sal soluble en agua de éste, se entenderá que estas expresiones se usan en el sentido amplio aplicable a un profármaco que se convierte en un compuesto terapéuticamente activo. Se entenderá también en este contexto que «terapéutico» abarca profiláctico.

25 Una unidad de dosificación de una composición de la invención en su

realización amplia comprende una cantidad del profármaco que es equivalente a, o que genera teóricamente tras el 100% de conversión, una cantidad del fármaco de sulfonamida que es conocida en la bibliografía como terapéuticamente efectiva. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva
5 del compuesto Z es una cantidad equivalente de celecoxib de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, más típicamente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg, preferiblemente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg.

Una unidad de dosificación de una composición de parecoxib de la
10 invención típicamente contiene aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, preferiblemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 120 mg, más preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, por ejemplo de aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 40 mg o de aproximadamente 80 mg, de parecoxib.

15 La expresión «parecoxib» se utiliza en esta memoria algunas veces para incluir las sales de parecoxib, y algunas veces en sentido más estricto significa la forma ácida libre del profármaco. El significado quedará claro dentro del contexto en el que aparezca la expresión. En las sales de parecoxib, se puede usar cualquier catión farmacéuticamente aceptable que forme una sal de
20 parecoxib soluble en agua. Las sales solubles en agua preferidas son las sales de metales alcalinos, prefiriéndose especialmente la sal sódica (parecoxib sódico).

En esta primera realización, la composición seca posee medios para inhibir la conversión de parecoxib en valdecoxib antes de la disolución en el
25 vehículo acuoso. Dichos medios pueden actuar para inhibir la conversión de

una o más de entre una variedades de formas incluyendo, aquellas que se indican inmediatamente a continuación. La presente invención abarca a todos los medios mencionados, como presentes en asociación con una composición como la proporcionada en esta memoria.

- 5 Un ejemplo de medios para inhibir la conversión de parecoxib en valdecoxib en una composición seca de la invención es un medio para prevenir sustancialmente la exposición de la composición al agua, incluyendo la humedad atmosférica, durante el almacenamiento y el transporte. La exposición al agua se puede prevenir sustancialmente, por ejemplo,
- 10 encerrando la composición en un envase o recipiente sellado y sustancialmente impermeable al agua. De manera alternativa o adicionalmente, la composición se puede recubrir con un material de recubrimiento sustancialmente impermeable al agua, por ejemplo, un material de recubrimiento basado en etilcelulosa. Se pueden recubrir de esta manera las partículas o gránulos
- 15 sólidos individuales de la composición, o las perlas más grandes o los comprimidos enteros de la composición. Si se emplea, se debería seleccionar un recubrimiento para que sea fácilmente degradable en el tracto gastrointestinal, de manera que los beneficios de la rápida absorción del fármaco o del profármaco no se anulen por el retraso en la liberación del
- 20 fármaco o del profármaco, a partir de la composición ingerida.

- Un ejemplo adicional de medios para inhibir la conversión de parecoxib en valdecoxib en una composición seca de la invención es la formulación de la composición de tal manera que evite o minimice el contacto del parecoxib con cualquier excipiente distinto del agua que de otro modo facilitaría dicha
- 25 conversión. Por ejemplo, en una realización no está presente ningún excipiente

mencionado en la composición. En otra realización está presente una capa de protección entre el parecoxib y cualquier excipiente mencionado presente.

A modo de ilustración, determinados sacáridos, por ejemplo el manitol, que pueden ser excipientes útiles en una composición de la invención, tienden a promover la conversión de parecoxib en valdecoxib en una composición seca en la que dicho excipiente está en contacto íntimo con el parecoxib. Dicha conversión se puede inhibir mediante el pre-recubrimiento de, al menos, uno de entre el excipiente y el parecoxib con un material que minimice el contacto entre ellos.

10 Otros medios para inhibir la conversión de parecoxib en valdecoxib en una composición seca de la invención será evidente para aquellos expertos en la técnica.

La composición seca de la invención es preferiblemente soluble sustancialmente en un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable para formar una solución administrable por vía oral. La expresión «sustancialmente soluble» significa que una unidad de dosificación de la composición se disuelve en un volumen del vehículo acuoso no superior de aproximadamente 100 ml, preferiblemente no superior de aproximadamente 50 ml, sin ningún residuo insoluble observable visualmente, excepto opcionalmente por una ligera turbidez proveniente sólo de los excipientes de la composición o del vehículo acuoso.

Cualquier líquido acuoso farmacéuticamente aceptable es adecuado como vehículo o como medio para la disolución de la composición. El agua es particularmente adecuada, por ejemplo el agua del grifo o el agua embotellada.

25 De manera alternativa se pueden usar bebidas edulcoradas, aromatizadas y/o

carbonatadas tales como disoluciones azucaradas, zumos de fruta, refrescos, infusiones (por ejemplo, de té), extractos (por ejemplo, extracto de carne, extracto de malta, extracto de levadura), etc.

Una composición de esta primera realización de la invención puede
5 consistir esencialmente en parecoxib o una sal soluble en agua de éste, pero además comprende opcionalmente componentes adicionales, por ejemplo excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichos componentes adicionales son seleccionados preferiblemente, y están presentes en tales cantidades
10 como para que sean químicamente compatibles con parecoxib, en concreto para no favorecer la conversión de parecoxib en valdecoxib, en ausencia sustancial de agua. Si se descubre que un excipiente deseado favorece dicha conversión, debería formularse una composición que contenga ese excipiente con una capa de protección para evitar o para minimizar el contacto entre el excipiente y el parecoxib, como se ha descrito antes.

15 Los ejemplos de excipientes que se pueden incluir en una composición de la invención son excipientes que facilitan la preparación de la composición, por ejemplo mediante procedimientos descritos a continuación en esta memoria. Dichos excipientes incluyen sin limitación: agentes espesantes, agentes tampón, anti-aglutinantes, etc., farmacéuticamente aceptables.

20 Otros ejemplos de excipientes que se pueden incluir en una composición de la invención son agentes que potencian las propiedades organolépticas tras la disolución de la composición. Se ha descubierto que el parecoxib, específicamente el parecoxib sódico, tiene un sabor desagradablemente amargo, y en una realización preferida, se incluye en la composición al menos
25 un agente que potencie las propiedades organolépticas, seleccionado de entre

edulcorantes, aromatizantes y moduladores del sabor. Los edulcorantes adecuados incluyen sin limitación azúcares solubles tales como la dextrosa, la fructosa, la sacarosa y el manitol, y edulcorantes sintéticos tales como la sacarina, el ácido ciclámico, el acesulfamo, el aspartamo, el neotamo y las sales de éstos. Los aromatizantes naturales o sintéticos adecuados se pueden seleccionar de entre los libros de referencia convencionales, por ejemplo de Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, 3ª edición (1995). Los ejemplos no limitativos de aromas naturales adecuados, algunos de los cuales se pueden imitar fácilmente con agentes sintéticos o con combinaciones de los mismos, e incluyen la almendra, el anís, la manzana, el albaricoque, la bergamota, la mora, la grosella negra, el arándano, cacao, caramelo, la cereza, la canela, el clavo, el café, el cilantro, el arándano rojo, el comino, el eneldo, el eucalipto, el hinojo, el higo, el jengibre, la uva, el pomelo, la guayaba, el lúpulo, el limón, el regaliz, la lima, la malta, la mandarina, la melaza, la nuez moscada, la naranja, el melocotón, la pera, la menta, la frambuesa, la rosa, la hierbabuena, la fresa, la mandarina, el té, la vainilla, la gaulteria, etc. Los moduladores del sabor son agentes que afectan a la percepción del sabor de un individuo e incluyen agentes anestésicos.

Los excipientes preferidos son aquellos que se disuelven completamente en el vehículo acuoso. Se pueden incluir opcionalmente excipientes accesorios para favorecer la disolución de otros componentes; tales excipientes accesorios incluyen agentes humectantes farmacéuticamente aceptables, ciclodextrinas, etc.

La composición seca puede estar en cualquier forma adecuada, pero se prefiere en una forma que se disuelva rápidamente, por ejemplo un polvo (por

ejemplo, un polvo preparado mediante liofilización como se describe a continuación en esta memoria) o un comprimido que se disgregue rápidamente. Se puede incluir opcionalmente un agente efervescente, por ejemplo una sal bicarbonato tal como el bicarbonato sódico, para acelerar la disolución y proporcionar beneficios organolépticos de efervescencia.

Una composición en polvo de la invención tiene preferiblemente suficiente porosidad para permitir la rápida disolución del agente terapéutico tras la adición a un vehículo acuoso. Se puede obtener un alto grado de porosidad usando un procedimiento de liofilización para preparar el polvo como el descrito más adelante en esta memoria.

En un procedimiento ilustrativo, el parecoxib sódico y un agente de tamponación, por ejemplo el fosfato sódico dibásico heptahidrato, se disuelven en agua para formar una solución acuosa. El parecoxib sódico y el agente de tamponación están presentes en la solución en concentraciones relativas mutuamente consistentes con las concentraciones relativas deseadas de estos componentes en la composición final. Las concentraciones absolutas de estos componentes no son decisivas; sin embargo, en interés de la eficacia del procedimiento, por lo general se prefiere que la concentración de parecoxib sódico sea tan alta como se pueda preparar convenientemente sin riesgo de exceder el límite de solubilidad. Si se desea, se pueden añadir en esta etapa otros componentes de la formulación. El orden de adición no es crítico pero se prefiere firmemente añadir en último lugar el parecoxib sódico para asegurar una disolución rápida y completa, y para minimizar la duración de la exposición de parecoxib al agua.

La solución se mide dentro de uno o más recipientes de liofilización, por

ejemplo, en viales. Cada recipiente recibe un volumen medido de solución con una cantidad de dosificación deseada de parecoxib sódico. Sobre los recipientes se colocan tapones con una abertura para permitir la sublimación. Los recipientes cerrados con tapones se colocan después en una cámara de
5 liofilización y los contenidos de los recipientes liofilizan, en un ciclo trifásico preferiblemente.

En la primera fase del ciclo de liofilización, se congela la solución en cada recipiente hasta una temperatura por debajo de la temperatura de transición a cristal de la solución. Para composiciones que comprenden parecoxib sódico y
10 fosfato sódico dibásico, la temperatura de transición a cristal es aproximadamente -20 °C. La temperatura de transición a cristal se puede medir mediante cualquier técnica conocida, por ejemplo mediante el uso de un microscopio de liofilización o mediante la medida de la resistencia eléctrica. Una temperatura adecuada para esta fase de congelación es típicamente de
15 aproximadamente -30 °C a aproximadamente -60 °C, por ejemplo de aproximadamente -40 °C a aproximadamente -50 °C. La temperatura se disminuye gradualmente desde la temperatura ambiente a la temperatura de congelación deseada, típicamente durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas, más típicamente de aproximadamente 2
20 horas a aproximadamente 4 horas. La temperatura se mantiene después a la temperatura de congelación, típicamente durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas, más típicamente de aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 3 horas.

En la fase de congelación de un procedimiento de liofilización preferido,
25 la temperatura primero se reduce desde la temperatura ambiente a

aproximadamente -20 °C de manera bastante rápida, por ejemplo, durante un periodo de aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 1 hora, más preferiblemente entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 45 minutos. Después se disminuye la temperatura de forma más gradual de aproximadamente -20 °C a aproximadamente -30 °C, por ejemplo, durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas, más preferiblemente de aproximadamente 90 minutos a aproximadamente 3 horas. Sin basarse en una teoría, se cree que esta disminución gradual de la temperatura asegura que la solución se congele completamente. La temperatura se disminuye después bastante rápidamente desde aproximadamente -30 °C a la temperatura final de congelación, preferiblemente aproximadamente -40 °C, por ejemplo, durante un periodo de aproximadamente 6 minutos a aproximadamente 1 hora, más preferiblemente entre aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 30 minutos. Se ha descubierto que una fase de congelación por etapas como la descrita antes tiende a proporcionar un producto final liofilizado que aparece como un sólido sin agrietamiento.

En una segunda fase del ciclo de liofilización, la liofilización se lleva a cabo haciendo el vacío en una cámara de liofilización. Esta fase se describe en esta memoria como la fase «de secado primario». Por lo general es adecuado un vacío de aproximadamente 3,33 Pa a aproximadamente 66,66 Pa (de aproximadamente 25 militorr a aproximadamente 500 militorr), preferiblemente de aproximadamente 6,66 Pa a aproximadamente 40 Pa. Durante la fase primaria de secado, la temperatura se eleva gradualmente, de manera opcional, en etapas separadas por periodos cuando la temperatura se

mantiene constante. Preferiblemente se mantiene el vacío con un barrido de nitrógeno. Durante esta fase el hielo sublima de la solución congelada, formando una pasta parcialmente seca.

En la fase primaria de secado de un procedimiento de liofilización preferido, la temperatura se eleva primero a partir de la temperatura de congelación, por ejemplo, de aproximadamente -40 °C, a aproximadamente 0 °C durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas, preferiblemente de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, y se mantiene después a aproximadamente 0 °C durante un periodo prolongado, por ejemplo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 12 horas, preferiblemente de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 10 horas. Durante la fase primaria de secado se emplea preferiblemente un vacío de aproximadamente 20 Pa a aproximadamente 40 Pa.

En una tercera fase del ciclo de liofilización, el secado se completa a vacío. Esta fase se describe en esta memoria como la fase «secundaria de secado». De nuevo, es adecuado por lo general un vacío de aproximadamente 3,33 Pa a aproximadamente 66,66 Pa, preferiblemente de aproximadamente 6,66 Pa a aproximadamente 40 Pa, , mantenido preferiblemente con un barrido de nitrógeno. La temperatura se eleva durante la fase secundaria de secado, preferiblemente hasta un nivel superior a la temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente 40 °C, para retirar la humedad restante y proporcionar un polvo con un contenido de humedad menor de aproximadamente 5%, preferiblemente menor de aproximadamente 2%, más preferiblemente menor de aproximadamente 1%, en peso.

En la fase secundaria de secado de un procedimiento de liofilización

preferido, la temperatura se eleva primero desde aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas, preferiblemente de aproximadamente 1,5 horas a aproximadamente 3 horas, y se mantiene después a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 3 horas a aproximadamente 12 horas, preferiblemente de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 8 horas. Preferiblemente se aplica un vacío de aproximadamente 20 Pa a aproximadamente 40 Pa durante la fase secundaria de secado. De manera opcional, durante la última parte de la fase secundaria de secado, mientras que la temperatura se mantiene a 40 °C aproximadamente, el vacío se disminuye de aproximadamente 3,33 Pa a aproximadamente 10 Pa.

El tiempo total del ciclo de liofilización es típicamente de aproximadamente 18 a aproximadamente 36 horas. Por lo general, la extensión del tiempo del ciclo no es perjudicial en la calidad del producto terminado pero aumenta el coste del proceso. La mejor combinación de calidad de producto y economía del proceso se puede descubrir mediante un análisis rutinario basado en la información presentada en esta memoria, y variará dependiendo de varios factores, incluidos el equipo de liofilización utilizado en particular, los recipientes seleccionados, la composición precisa y la concentración precisas de los componentes en la solución que será liofilizada, etc. Sin embargo, en general será apropiado un tiempo de ciclo de aproximadamente 18 horas a aproximadamente 24 horas. En el caso del parecoxib sódico las composiciones que tienen fosfato sódico dibásico como agente tampón, se ha descubierto que el acortamiento del tiempo del ciclo, sustancialmente por debajo de las 18 horas, por ejemplo a 16,5 horas, conlleva un incremento de la incidencia del

7A

colapso del producto terminado, que a su vez no conduce a la rápida disolución deseada tras la adición a un vehículo acuoso.

Al completar el ciclo de liofilización, se libera el vacío y se permite que la temperatura regrese a la temperatura ambiente. Después se sellan los envases
5 para prevenir la reabsorción de humedad de la atmósfera.

Las formas de dosificación discretas, tales como los comprimidos y las cápsulas, adecuados para la administración oral de parecoxib, se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica. Se prefieren los procedimientos que minimizan la cantidad y/o la duración del contacto del agua
10 con el parecoxib.

Segunda realización de la invención: un producto de fabricación

En una segunda realización, la invención proporciona un producto de fabricación que comprende un envase sustancialmente impermeable al agua
15 conteniendo dentro una única unidad de dosificación de una composición farmacéutica administrable por vía oral sustancialmente anhidra y que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de parecoxib o de una sal soluble en agua de éste. Preferiblemente la composición es sustancialmente soluble en un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable para formar una
20 solución administrable por vía oral.

«Sustancialmente impermeable al agua» significa en esta memoria que el envase, cuando se almacena bajo condiciones atmosféricas normales, es suficientemente resistente a la entrada de humedad durante el periodo de almacenamiento de al menos 30 días aproximadamente, preferiblemente al
25 menos 6 meses aproximadamente y más preferiblemente al menos 2 años

aproximadamente, de manera que la composición permanezca sustancialmente anhidra como se ha definido en esta memoria.

Los materiales de envasado adecuados incluyen sin limitación el vidrio, el polipropileno, el aluminio, etc. El envase debe sellarse frente a la entrada de
5 humedad a través de cualquier abertura o sutura. Ya que el envase contiene solamente una única unidad de dosificación de la composición, no tiene que resellarse después de su uso.

La descripción anterior abarca un producto de fabricación que comprende un conjunto de envases combinados, sustancialmente impermeables al agua,
10 que contienen en su interior una única unidad de dosificación de una composición de la invención. Por ejemplo, se pueden envasar individualmente comprimidos de unidad de dosificación que se dispersen rápidamente en agua (por ejemplo, un comprimido efervescente) en un conjunto de compartimentos impermeables al agua de envases convencionales en lámina fina o en lámina al
15 vacío.

Tercera realización de la invención: un procedimiento terapéutico o profiláctico

En una tercera realización, se proporciona un procedimiento de tratamiento o de prevención de un trastorno mediado por COX-2 en un
20 individuo. El procedimiento comprende (a) la disolución, en un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable, de al menos una unidad de dosificación de una composición farmacéutica sustancialmente anhidra y que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de parecoxib o de una sal soluble en agua de éste, para formar una solución, y (b) la administración por vía oral de la
25 solución al individuo antes de que ocurra la precipitación sustancial de material

insoluble en la disolución.

El vehículo acuoso puede ser cualquier líquido acuoso farmacéuticamente aceptable, incluidos aquellos indicados anteriormente. Opcionalmente, el vehículo acuoso puede contener uno o más componentes tales como
5 edulcorantes o aromatizantes para contrarrestar el sabor desagradable del parecoxib, tanto si la composición seca comprende tales componentes como si no.

Se puede utilizar cualquier volumen conveniente del líquido acuoso como vehículo para la administración oral de una unidad de dosificación de la
10 composición. Típicamente se prefiere un volumen no superior da aproximadamente 100 ml, y más preferiblemente el volumen no es superior da aproximadamente 50 ml.

Cuando la composición seca está en forma de polvo, por ejemplo un polvo liofilizado, por lo general es más conveniente añadir el líquido acuoso al
15 recipiente en el que se envasa el polvo. Por este motivo, se prefiere que el recipiente sea lo suficientemente grande como para alojar un volumen adecuado de líquido en el que, después de abrir el envase, se pueda disolver la composición antes de la administración.

Cuando la composición seca está en forma de dosificación discreta, por
20 ejemplo un comprimido, se pueden añadir uno o más comprimidos a un volumen adecuado de líquido acuoso en un vaso, en el que la composición se disuelva antes de la administración.

Puede ser deseable la agitación o el movimiento del vaso o recipiente en el que se produce la disolución para acelerar el proceso de disolución. Las
25 composiciones preferidas de la invención requieren solamente una agitación o

un movimiento suave o ninguna agitación o movimiento.

La solución resultante se administra preferiblemente tan pronto como se completa la disolución. Un retraso en la administración puede producir la precipitación del valdecoxib insoluble en la solución, reduciendo con ello los
5 beneficios obtenibles por el procedimiento de la invención. Típicamente, la administración oral debería ocurrir en menos de 15 minutos aproximadamente, preferiblemente en menos de aproximadamente 5 minutos, después de la preparación de la disolución.

Las composiciones de la invención son útiles en el tratamiento y en la
10 prevención de un intervalo muy grande de trastornos mediados por COX-2, incluidos, pero no restringidos a, los trastornos caracterizados por inflamación, dolor y/o fiebre. Dichas composiciones son especialmente útiles como agentes antiinflamatorios, tales como en el tratamiento de la artritis, con el beneficio añadido de tener significativamente menos efectos secundarios perjudiciales
15 que las composiciones de AINE convencionales, que carecen de selectividad para COX-2 sobre COX-1. En concreto, las composiciones de la invención tienen un potencial reducido de toxicidad gastrointestinal e irritación gastrointestinal, incluyendo las úlceras y las hemorragias del tracto gastrointestinal superior, en comparación con composiciones de AINE
20 convencionales. Con esto, las composiciones de la invención son particularmente útiles como alternativa a los AINE convencionales donde dichos AINE están contraindicados, por ejemplo en pacientes con úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerosa, diverticulitis o con un historial recurrente de lesiones gastrointestinales; hemorragia gastrointestinal,
25 trastornos de la coagulación incluyendo la anemia tales como la

hipoprotrombinemia, la hemofilia u otros problemas hemorrágicos; enfermedad renal; o en pacientes antes de someterse a cirugía o en pacientes que toman anticoagulantes.

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

Dichas composiciones son útiles en el tratamiento del asma, la bronquitis, los calambres menstruales, el parto prematuro, la tendinitis, la bursitis, la neuritis alérgica, la infección por citomegalovirus, la apoptosis incluyendo la apoptosis inducida por el VIH, el lumbago, la hepatopatía incluyendo la hepatitis, las afecciones relacionadas con la piel tales como la psoriasis, el eccema, el acné, las quemaduras, la dermatitis y las lesiones debidas a la radiación ultravioleta incluyendo las quemaduras solares, y la inflamación post-quirúrgica incluyendo las posteriores a la cirugía oftálmica tales como la cirugía de cataratas o la cirugía refractiva.

Dichas composiciones son útiles para tratar afecciones gastrointestinales tales como la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Crohn, la gastritis, el síndrome del intestino irritable y la colitis ulcerosa.

Dichas composiciones son útiles en el tratamiento de la inflamación en aquellas enfermedades como las cefaleas migrañosas, la periarteritis nodosa, la tiroiditis, la anemia aplásica, la enfermedad de Hodgkin, la esclerodermia, la fiebre reumática, la diabetes de tipo I, la enfermedad de la unión neuromuscular incluyendo la miastenia grave, la enfermedad de la sustancia blanca incluyendo la esclerosis múltiple, la sarcoidosis, el síndrome nefrótico, el síndrome de

Behcet, la polimiositis, la gingivitis, la nefritis, la hipersensibilidad, la inflamación tras una lesión, incluyendo el edema cerebral, la isquemia de miocardio, y similares.

Dichas composiciones son útiles en el tratamiento de los trastornos
5 oftálmicos, incluyendo sin limitación los trastornos inflamatorios tales como la endoftalmitis, la episcleritis, la retinitis, la iriditis, la ciclitis, la coroiditis, la queratitis, la conjuntivitis y la blefaritis, los trastornos inflamatorios de más de una parte del ojo, por ejemplo, la retinocoroiditis, la iridociclitis, la iridociclocoroiditis (también conocida como uveítis), la queratoconjuntivitis, la
10 blefaroconjuntivitis, etc.; otras retinopatías mediadas por COX-2 incluyendo la retinopatía diabética; la fotofobia ocular; el traumatismo agudo de cualquier tejido del ojo incluyendo los traumatismos post-quirúrgicos, por ejemplo, después de cirugía de cataratas o de trasplante corneal; la inflamación ocular post-quirúrgica; la miosis intraoperatoria; el rechazo al implante corneal; la
15 neovascularización ocular, por ejemplo retiniana, incluyendo la que sigue a una lesión o una infección; la degeneración macular; el edema macular cistoide; la fibroplasia retrolenticular; el glaucoma neovascular; y el dolor ocular.

Dichas composiciones son útiles en el tratamiento de la inflamación pulmonar, tal como la que se asocia con infecciones víricas y la fibrosis
20 quística, y en la resorción ósea tal como la que se asocia con la osteoporosis.

Dichas composiciones son útiles para el tratamiento de determinados trastornos del sistema nervioso central, tales como las demencias corticales incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la neurodegeneración, y el daño del sistema nervioso central derivado del ictus, la isquemia y los traumatismos. La
25 expresión «tratamiento» en el presente contexto incluye la inhibición parcial o

total de las demencias, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular, la demencia multiinfarto, la demencia presenil, la demencia alcohólica y la demencia senil.

Dichas composiciones son útiles en el tratamiento de la rinitis alérgica, el
5 síndrome de la insuficiencia respiratoria, el síndrome del choque por endotoxina y la hepatopatía.

Dichas composiciones son útiles en el tratamiento del dolor, que incluye pero no se limitan al dolor postoperatorio, el dolor dental, el dolor muscular, y el dolor resultante del cáncer. Por ejemplo, dichas composiciones son útiles para
10 el alivio del dolor, la fiebre y la inflamación en una variedad de afecciones incluyendo la fiebre reumática, la gripe y otras infecciones víricas incluyendo el resfriado común, el dolor de parte baja de la espalda y cuello, la dismenorrea, la cefalea, el dolor dental, los esguinces y distensiones, la miositis, la neuralgia, la sinovitis, la artritis, incluyendo la artritis reumatoide, las enfermedades
15 articulares degenerativas (osteoartritis), la gota y la espondilitis anquilosante, la bursitis, las quemaduras, y el traumatismo post-quirúrgico y los procesos dentales.

Dichas composiciones son útiles para el tratamiento y la prevención de trastornos cardiovasculares relacionados con la inflamación, incluyendo las
20 enfermedades vasculares, la enfermedad de la arteria coronaria, el aneurisma, el rechazo vascular, la arteriosclerosis, la aterosclerosis incluyendo la aterosclerosis por un trasplante de corazón, el infarto de miocardio, la embolia, el ictus, la trombosis incluyendo la trombosis venosa, la angina incluyendo la angina inestable, la inflamación de la placa coronaria, la
25 inflamación inducida por bacterias incluyendo la inflamación inducida por

Chlamydia, la inflamación inducida por virus, y la inflamación asociada con procesos quirúrgicos tales como el injerto vascular incluyendo la cirugía de derivación de la arteria coronaria, los procedimientos de revascularización incluyendo la angioplastia, la colocación de un *stent*, la endarterectomía, u
5 otros procedimientos invasivos que afectan a las arterias, las venas y los capilares.

Dichas composiciones son útiles en el tratamiento de los trastornos relacionados con la angiogénesis en un individuo, por ejemplo para inhibir la angiogénesis tumoral. Dichas composiciones son útiles en el tratamiento de la
10 neoplasia, incluyendo la metástasis; las afecciones oftalmológicas tales como el rechazo del injerto corneal, la neovascularización ocular, la neovascularización retiniana incluyendo la neovascularización tras una lesión o una infección, la retinopatía diabética, la degeneración macular, la fibroplasia retrolenticular y el glaucoma neovascular, las enfermedades ulcerosas tales
15 como la úlcera gástrica; las patologías no malignas tales como los hemangiomas, incluyendo los hemangiomas infantiles, el angiofibroma de la nasofaringe y la necrosis avascular del hueso; y los trastornos del sistema reproductivo femenino tales como la endometriosis.

Dichas composiciones son útiles en la prevención y el tratamiento de
20 tumores benignos y malignos y la neoplasia incluyendo el cáncer, tal como el cáncer colorrectal, el cáncer cerebral, el cáncer óseo, la neoplasia derivada de las células epiteliales (carcinoma epitelial) tal como el carcinoma de células basales, el adenocarcinoma, el cáncer gastrointestinal tal como el cáncer de labio, el cáncer de boca, el cáncer de esófago, el cáncer de intestino delgado,
25 el cáncer de estómago, el cáncer de colon, el cáncer de hígado, el cáncer

vesical, el cáncer de páncreas, el cáncer de ovario, el cáncer cervical, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama, el cáncer de piel tal como los cánceres de células escamosas y basales, el cáncer de próstata, el carcinoma de células renales, y otros cánceres conocidos que afectan a las células epiteliales por todo el cuerpo. Las neoplasias para las que las composiciones de la invención se prevé que sean particularmente útiles son el cáncer gastrointestinal, el esófago de Barrett, el cáncer de hígado, el cáncer vejiga, el cáncer de páncreas, el cáncer de ovario, el cáncer de próstata, el cáncer cervical, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama y el cáncer de piel. Dichas composiciones se pueden utilizar también para tratar la fibrosis que surge con la radioterapia. Dichas composiciones se pueden utilizar para tratar a los individuos que tienen pólipos adenomatosos, incluyendo aquellos con poliposis adenomatosa familiar (PAF). Además, dichas composiciones se pueden utilizar para prevenir la formación de los pólipos en individuos con riesgo de padecer PAF.

Dichas composiciones inhiben la contracción del músculo liso inducida por prostanoïdes mediante la inhibición de la síntesis de prostanoïdes contráctiles y por ello se pueden utilizar en el tratamiento de la dismenorrea, el parto prematuro, el asma y los trastornos relacionados con eosinófilos. También se pueden utilizar para disminuir la pérdida ósea particularmente en mujeres posmenopáusicas (es decir, en el tratamiento de la osteoporosis), y para el tratamiento del glaucoma.

Los usos preferidos para las composiciones de la presente invención son para el tratamiento de la artritis reumatoide y la osteoartritis, para el tratamiento general del dolor (en concreto el dolor tras cirugía oral, el dolor tras cirugía

general, el dolor tras cirugía ortopédica, y crisis agudas de osteoartritis), para la prevención y el tratamiento del dolor de cabeza y las migrañas, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, y para la quimioprevención del cáncer de colon.

- 5 Debido al rápido comienzo del efecto terapéutico que pueden exhibir las composiciones de la invención, estas composiciones tienen ventajas concretas frente a las anteriores composiciones de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 administrables por vía oral en el tratamiento de trastornos agudos mediados por COX-2, especialmente para el alivio del dolor, por ejemplo en la
- 10 cefalea, incluyendo las cefaleas sinusales y la migraña.

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

- El régimen de dosificación para prevenir, proporcionar alivio, o mejorar la afección o el trastorno corresponde preferiblemente a un tratamiento de una vez al día o dos veces al día, pero se puede modificar de acuerdo con una
- 20 variedad de factores. Éstos incluyen el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta y la estado físico del individuo y la naturaleza y gravedad del trastorno. De este modo, el régimen de dosificación empleado realmente puede variar bastante y por ello puede desviarse de los regímenes de dosificación preferidos planteados antes.

- 25 El tratamiento inicial puede comenzar con un régimen de dosificación

como el indicado antes. Por lo general, el tratamiento se continúa según se requiera durante un periodo de varias semanas a varios meses o años hasta que la afección o el trastorno se haya controlado o eliminado. Los individuos bajo tratamiento con una composición de la invención se pueden controlar de manera rutinaria mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica para determinar la eficacia de la terapia. Los análisis continuos de los datos de dicho control permite la modificación del régimen de tratamiento durante la terapia, de manera que las dosis óptimamente efectivas se administran en cualquier momento, y de manera que se pueda determinar la duración del tratamiento. De este modo, se puede modificar racionalmente el régimen de tratamiento y el calendario de dosificación durante el transcurso de la terapia, de manera que se administre la cantidad mínima de la composición que muestre una eficacia satisfactoria, y de manera que se continúe la administración sólo mientras sea necesario para tratar con éxito la afección o el trastorno.

Se ha descubierto que el parecoxib, cuando se administra por vía oral a un individuo humano, se convierte rápida y completamente a valdecoxib. Sorprendentemente, por lo tanto, incluso cuando se persigue un rápido comienzo del efecto terapéutico, una dosis terapéuticamente efectiva de parecoxib, por ejemplo en forma de parecoxib sódico, es aquella igual a una dosis terapéuticamente efectiva de valdecoxib administrado por vía oral. La expresión «igual» significa en este contexto igual en cantidad molar o en cantidad absoluta (es decir, en peso). En función de las masas moleculares, la conversión completa de 1 mg de parecoxib produce aproximadamente 0,85 mg de valdecoxib. A efectos prácticos, no se comete un gran error si se considera

45
85

que 1 mg de parecoxib es equivalente a 1 mg de valdecoxib.

Así, de acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno mediado por COX-2 en un individuo humano que comprende la administración de parecoxib por vía oral o de una sal de éste al individuo, en una dosis de parecoxib igual a la dosis terapéuticamente efectiva de valdecoxib. Preferiblemente, se administra el parecoxib o una sal de éste, por ejemplo la sal sódica, en una cantidad de dosis diaria de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg. Las cantidades de dosis diarias más preferidas son de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 120 mg, más preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, por ejemplo de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg o aproximadamente 80 mg de parecoxib.

En un descubrimiento especialmente sorprendente, ilustrado en la figura 2, la conversión de parecoxib en valdecoxib es tan rápida y completa que la administración oral de parecoxib a un individuo humano proporciona un valor máximo de concentración en el plasma sanguíneo de valdecoxib significativamente anterior que la administración oral de valdecoxib por sí solo a la misma dosis en la forma de liberación inmediata.

Los procedimientos terapéuticos de la presente invención incluyen además terapias de combinación de parecoxib o una composición de la invención con uno o más fármacos seleccionados de opioides y otros analgésicos, incluyendo, entre otros, los analgésicos narcóticos, los antagonistas del receptor Mu, los antagonistas del receptor Kappa, los analgésicos no narcóticos (es decir no adictivos), los inhibidores de la captación de monoamina, los agentes reguladores de la adenosina, los

derivados cannabinoides, antagonistas de la sustancia P, los antagonistas del receptor de neuroquinina-1 y los bloqueadores del canal de sodio. Las terapias de combinación preferidas comprenden el uso de una composición de la invención con uno o más compuestos seleccionados de aceclofenaco, acemetacina, ácido ϵ -acetamidocaproico, paracetamol, acetaminosalol, acetanilida, ácido acetilsalicílico, S-adenosilmetionina, alclofenaco, alfentanil, alilprodina, alminoprofeno, aloxiprin, alfaprodina, bis(acetilsalicilato) de aluminio, amfenaco, aminoclortenoxazina, ácido 3-amino-4-hidroxibutírico, 2-amino-4-picolina, aminopropion, aminopirina, amixetrina, salicilato de amonio, ampiroxicam, amtolmetin guacilo, anileridina, antipirina, salicilato de antipirina, antrafenina, apazona, ácido acetilsalicílico, balsalazida, bendazaco, benorilato, benoxaprofeno, benzpiperilon, bencidamina, bencilmorfina, berberina, bermoprofeno, bezitramida, α -bisabolol, bromfenaco, p-bromoacetanilida, acetato de 5-bromosalicílico, bromosaligenina, bucetina, ácido buclórico, bucolome, bufexamaco, bumadizon, buprenorfina, butacetina, butibufeno, butorfanol, acetilsalicilato cálcico, carbamazepina, carbifeno, carprofeno, carsalam, clorobutanol, clortenoxazin, salicilato de colina, cincofeno, cinmetacina, ciramadol, clidanaco, clometacina, clonitazeno, clonixina, clopiraco, clove, codeína, metilbromuro de codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, cropropamida, crotetamida, desomorfina, dexoadrol, dextromoramida, dezocina, diampromida, diclofenaco, difenamizol, difenpiramida, diflunisal, dihidrocodeína, enol acetato de dihidrocodeinona enol, dihidromorfina, acetilsalicilato de dihidroxialuminio, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato dioxafetil, dipipanona, dipirocetil, dipirona, ditazol, droxicam, emorfazona, ácido enfenámico, epirizol, eptazocina, etanercept,

etersalato, etenzamida, etoheptazina, etoxazeno, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etodolaco, etofenamato, etonitazeno, eugenol, felbinaco, fenbufeno, ácido fenclóxico, fendosal, fenoprofeno, fentanil, fentiazaco, fepradinol, feprazona, floctafenina, ácido flufenámico, flunoxaprofeno, fluoresona, 5 flupirtina, fluproquazona, flurbiprofeno, fosfosal, ácido gentísico, glafenina, glucametacina, glicol salicilato, guayazuleno, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenaco, ibuprofeno, ibuproxam, salicilato de imidazol, indometacina, indoprofeno, infliximab, interleuquina-10, isofezolaco, isoladol, isometadona, isonixina, isoxepaco, isoxicam, cetobemidona, cetoprofeno, 10 cetorolaco, p-lactofenetida, lefetamina, levorfanol, lexipafant, lofentanil, lonazolaco, lomoxicam, loxoprofeno, acetilsalicilato de lisina, acetilsalicilato de magnesio, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meperidina, meptazinol, mesalamina, metazocina, metadona, metotrimoprazina, ácido metiazínico, metofolina, metopon, mofebutazona, mofezolaco, morazona, morfina, 15 clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, salicilato de morfina, mirofina, nabumetona, nalbufina, salicilato de 1-naftilo, naproxeno, narceína, nefopam, nicomorfina, nifenazona, ácido niflúmico, nimesulida, 5'-nitro-2'-propoxiacetanilida, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpípanona, olsalazina, opio, oxaceprol, oxametacina, oxaprozín, oxicodona, oximorfona, 20 oxifenbutazona, papaveretum, paranilina, parsalmida, pentazocina, perisoxal, fenacetina, fenadoxona, fenazocina, clorhidrato de fenazopiridina, fenocoll, fenoperidina, fenopirazona, acetilsalicilato de fenilo, fenilbutazona, salicilato de fenilo, feniramidol, picetoprofeno, piminodina, pipebuzona, piperilona, pirazolaco, piritramida, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, proglumetacina, 25 proheptazina, promedol, propacetamol, propiram, propoxifeno, propifenazona,

SB
88

proquazona, ácido protizínico, ramifenazona, remifentanil, metilsulfato de rimazolio, salacetamida, salicina, salicilamida, salicilamida del ácido o-acético, ácido salicilsulfúrico, salsalato, salverina, simetrida, salicilato sódico, sufentanil, sulfasalazina, sulindaco, superóxido-dismutasa, suprofeno, suxibuzona, talniflumato, tenidap, tenoxicam, terofenamato, tetrandrina, tiazolinobutazona, ácido tiaprofénico, tiaramida, tilidina, tinoridina, ácido tolfenámico, tolmetina, tramadol, tropesina, viminol, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno, ziconotida y zomepiraco (véase The Merck Index, Edición 13ª (2001), Therapeutic Category y Biological Activity Index, ordenados en ese libro con el título de «Analgésicos», «Antiinflamatorios» y «Antipiréticos»).

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

El fármaco a emplearse en la terapia de combinación con parecoxib o una composición de la invención se puede administrar por cualquier vía, incluyendo por vía parenteral, por vía oral, por vía tópica, etc. Cuando tanto el parecoxib como el fármaco se administran en combinación, ambos se administran por vía oral, y se pueden formular de manera separada o co-formular en una composición de la invención. Cuando el parecoxib se co-formula con un segundo fármaco, por ejemplo un fármaco opioide, el segundo fármaco se puede formular en forma de liberación inmediata, de comienzo rápido, de liberación sostenida, o de liberación dual.

En una realización de la invención, particularmente en la que la afección mediada por COX-2 es una cefalea o migraña, la presente composición de

parecoxib se administra en terapia de combinación con un vasomodulador, preferiblemente un derivado de la xantina con un efecto vasomodulador, más preferiblemente un compuesto de alquilxantina.

Las terapias de combinación en las que se co-administra un compuesto
5 de alquilxantina con una composición de parecoxib como se proporciona en esta memoria están contenidas por la presente realización de la invención tanto si la alquilxantina es o no un vasomodulador y tanto si la eficacia terapéutica de la combinación es atribuible o no en cualquier grado a un efecto vasomodulador. La expresión «alquilxantina» abarca en esta memoria a
10 derivados de la xantina con uno o más sustituyentes alquilo C₁₋₄, preferiblemente metilo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos derivados de la xantina.

Especialmente se prefieren las dimetilxantinas y las trimetilxantinas, incluidas la cafeína, la teobromina y la teofilina. Lo más preferiblemente, el
15 compuesto de alquilxantina es la cafeína.

Las cantidades totales y relativas de la dosificación de parecoxib y del vasomodulador o de alquilxantina se seleccionan para ser terapéuticamente y/o profilácticamente efectivas para el alivio del dolor asociado a la cefalea o la migraña. Las cantidades de dosificación adecuadas dependerán del
20 vasomodulador o de la alquilxantina seleccionado en concreto. Por ejemplo, en una terapia de combinación con parecoxib y cafeína, el parecoxib se administrará típicamente en una cantidad de dosificación diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg, y la cafeína en una
25 cantidad de dosificación diaria de aproximadamente 1 mg a aproximadamente

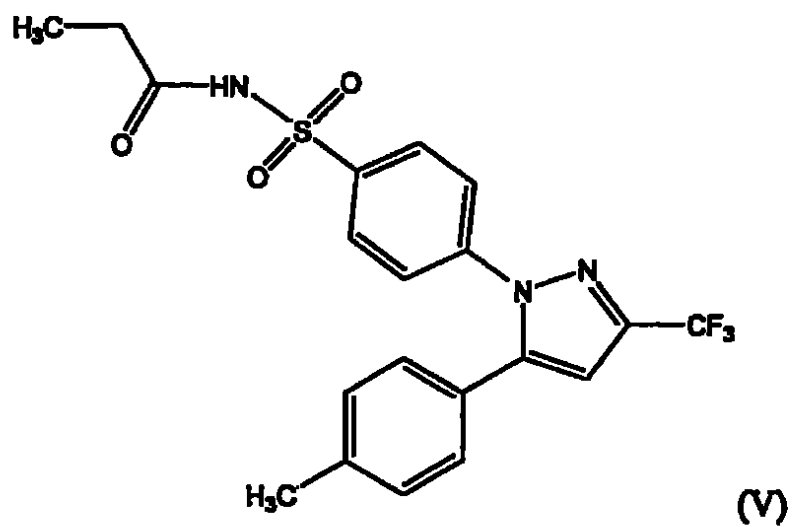
500 mg, preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg, más preferiblemente de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 300 mg.

El componente vasomodulador o de alquilxantina de la terapia de
5 combinación se puede administrar en cualquier forma de dosificación adecuada mediante cualquier vía adecuada, preferiblemente por vía oral. El vasomodulador o la alquilxantina se pueden coformular opcionalmente con parecoxib en una única forma de dosificación oral. De este modo, una composición de la invención comprende opcionalmente tanto el parecoxib
10 como un vasomodulador o una alquilxantina tal como la cafeína, en cantidades totales y relativas consistentes con las cantidades de dosificación especificadas anteriormente. De manera alternativa, el parecoxib se puede presentar en una composición seca adecuada para su disolución en un vehículo acuoso como el proporcionado en esta memoria, y el vasomodulador o la alquilxantina se
15 pueden presentar en el vehículo acuoso. Por ejemplo, se puede utilizar una bebida con cafeína tal como el té, el café, o un refresco con cafeína o una bebida deportiva como vehículo para la disolución de una composición de parecoxib de la invención.

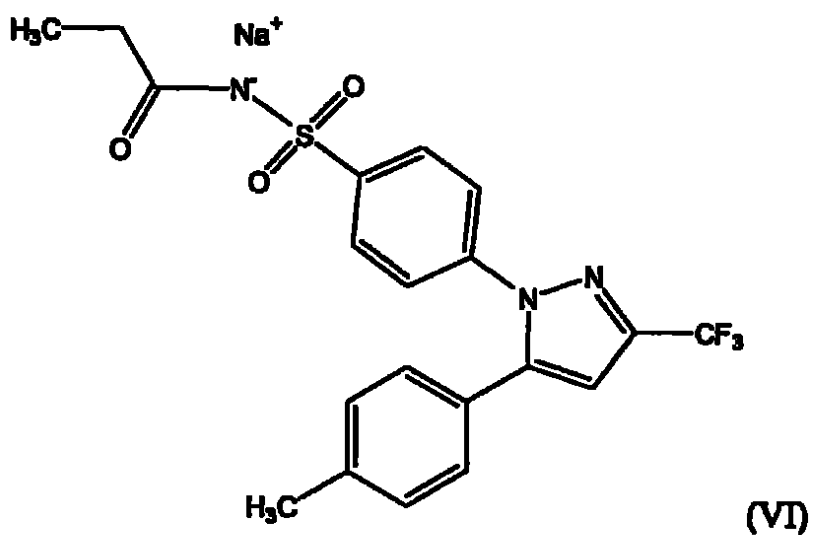
En las composiciones, productos y procedimientos terapéuticos descritos
20 antes el parecoxib se puede sustituir por cualquier profármaco de un fármaco de sulfonamida abarcado por la fórmula general proporcionada en esta memoria anteriormente. En concreto, se prevé que el nuevo profármaco de celecoxib con la fórmula estructural (V)

92

-43-



denominado, N-[4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-
5 sulfonil]propanamida, y las sales farmacéuticamente aceptables de éste, por
ejemplo la sal sódica (VI)



92

también conocido en esta memoria como compuesto Z, se pueda administrar por vía oral en una composición de la presente invención.

Estos compuestos se pueden preparar mediante el procedimiento descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 5.932.598, mencionada antes, en los
5 ejemplos 13 y 14 respectivamente, sustituyendo la sulfonamida apropiada (en este caso celecoxib) y el anhídrido (en este caso el anhídrido propiónico).

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran un aspecto de la presente invención, pero
10 no deben ser interpretados como una limitación.

Ejemplo 1

La concentración en el plasma sanguíneo de valdecoxib en individuos humanos se determinó en un estudio farmacocinético con 11 hombres adultos
15 sanos. Cada individuo recibió cada uno de los tres tratamientos, en una secuencia al azar, con los tratamientos separados por 15 días. Los tratamientos fueron:

- (a) una dosis única intravenosa (IV) de 20 mg de parecoxib, en forma de
parecoxib sódico, reconstituido en 1 ml de agua a partir de polvo
20 liofilizado y administrado en un bolo;
- (b) una dosis única oral de 20 mg de valdecoxib en forma de un
comprimido de liberación inmediata de valdecoxib, administrado con
240 ml de agua; y
- (c) una dosis única de 20 mg de parecoxib, en forma de parecoxib sódico,
25 reconstituido en 50 ml de agua a partir de polvo liofilizado y

administrado por vía oral, seguido de dos lavados del envase con 25 ml.

Después de cada tratamiento, los individuos bebieron 180 ml de agua una, dos y tres horas después del tratamiento.

5 La concentración de valdecoxib en el plasma sanguíneo se determinó utilizando un procedimiento validado de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La concentración media en el plasma de valdecoxib de 0 a 24 horas tras la dosis se muestra en la figura 2. Los siguientes parámetros farmacocinéticos calculados en plasma para valdecoxib se muestran en la

10 Tabla 1:

- $C_{m\acute{a}x}$: concentración máxima (ng/ml);
 - $T_{m\acute{a}x}$: tiempo en alcanzar la concentración máxima (horas);
 - $T_{1/2}$: semi-vida terminal de la concentración en plasma (horas);
 - AUC_{0-48} : área bajo la curva de la concentración en el plasma de 0 a 48
- 15 horas (ng·h/ml) – medida de biodisponibilidad

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos para valdecoxib en plasma (media ± d.t.)

parámetro	parecoxib intravenoso	valdecoxib oral	parecoxib oral
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	312 ± 39	284 ± 62	297 ± 69
$T_{m\acute{a}x}$ (horas)	1,33 ± 0,93	3,11 ± 0,55	1,22 ± 0,58
$T_{1/2}$ (horas)	7,41 ± 2,29	7,69 ± 2,45	7,33 ± 2,49
AUC_{0-48} (ng·h/ml)	2555 ± 684	3116 ± 604	2590 ± 809

La concentración máxima en el plasma sanguíneo de valdecoxib se

alcanzó antes cuando se administró parecoxib por vía intravenosa ($T_{\text{máx}} = 1,33$ horas) que cuando se administró valdecoxib por vía oral ($T_{\text{máx}} = 3,11$ horas).

Sorprendentemente, la concentración máxima en plasma sanguíneo de valdecoxib, cuando parecoxib se administró por vía oral de acuerdo con la presente invención, se alcanzó en un tiempo no superior ($T_{\text{máx}} = 1,22$ horas) al transcurrido cuando se administró parecoxib por vía intravenosa. Además, la concentración máxima alcanzada de valdecoxib ($C_{\text{máx}} = 297$ ng/ml) fue similar a la alcanzada tanto con la administración intravenosa de parecoxib ($C_{\text{máx}} = 312$ ng/ml) como con la administración oral de valdecoxib ($C_{\text{máx}} = 284$ ng/ml).

10

Ejemplo 2

La concentración en el plasma sanguíneo de celecoxib en perros sabuesos se determinó en un estudio farmacocinético utilizando 6 machos adultos sanos. Cada individuo recibió cada uno de los tres tratamientos como se detalla a continuación. Los tratamientos (a) y (b) se administraron en una secuencia al azar en un momento anterior que el del tratamiento (c), pero a los mismos perros. Los tratamientos fueron:

- (a) una dosis única oral de 200 mg de celecoxib en forma de cápsula de Celebrex®;
- 20 (b) una dosis única oral de 200 mg de celecoxib en forma de una suspensión recién preparada en zumo de manzana; y
- (c) una dosis única oral del compuesto Z en una disolución acuosa a la concentración de 24,1 mg/ml, equivalente a 20 mg/ml de celecoxib, en una cantidad de 10 ml. Cada tratamiento se administró en forma de
- 25 una dosis en bolo mediante intubación gástrica, seguido de 10 ml de

95

agua.

La concentración de celecoxib en el plasma sanguíneo se determinó utilizando un procedimiento validado de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La concentración media en el plasma de celecoxib de 0 a 24 horas tras la dosis se muestra en la figura 3. Los parámetros farmacocinéticos calculados en plasma para celecoxib se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos para celecoxib en plasma (media ± d.t.)

parámetro	Cápsula de celecoxib	suspensión de celecoxib en zumo de manzana	disolución del compuesto Z
C _{máx} (ng/ml)	852 ± 690	4602 ± 1305	5040 ± 1298
T _{máx} (horas)	1,05 ± 1,10	0,33 ± 0,13	1,83 ± 0,68
AUC (ng·h/ml)	6792 ± 5822	30635 ± 16590	55733 ± 32451

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sustancialmente anhidra y que
5 comprende al menos una unidad de dosificación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto $X-SO_2-NHR^1$, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en el que X es un resto seleccionado de manera que el compuesto $X-SO_2-NH_2$ es un fármaco conocido, siendo el compuesto $X-SO_2-NHR^1$ o una sal de éste
10 fácilmente degradables *ex vivo* al fármaco $X-SO_2-NH_2$; y en el que R^1 es un grupo, que no tiene más de 8 átomos de carbono, seleccionado de entre los grupos alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, acilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, carboxialquilcarbonilo, aminoalquilcarbonilo,
15 fenilcarbonilo, bencilcarbonilo, fenil(hidroxí)metilcarbonilo, alcóxicarbonilcarbonilo, alcóxicarbonilalquilcarbonilo, alcóxicarbonilalquilcarbonilo, alquilcarbonilaminoalquilcarbonilo, alcóxicarbonilaminoalquilcarbonilo, alcóxicarbonilcarbonilo, resto de aminoácido y grupos heteroarilcarbonilo; siendo dicha composición
20 administrable por vía oral y con medios para inhibir la degradación del compuesto $X-SO_2-NHR^1$ o una sal de éste al fármaco $X-SO_2-NH_2$ previa a la administración oral.
2. La composición de la reivindicación 1 en la que el fármaco $X-SO_2-NH_2$ es un fármaco inhibidor selectivo de la COX-2.
- 25 3. La composición de la reivindicación 1 en la que el fármaco $X-SO_2-NH_2$

97

se selecciona de entre el grupo que comprende valdecoxib, celecoxib y deracoxib.

4. La composición de la reivindicación 1 en la que el compuesto $X-SO_2-NHR^1$ es parecoxib y se presenta en forma del ácido libre de parecoxib o como una sal farmacéuticamente aceptable de éste soluble en agua.
5. La composición de la reivindicación 4 en la que la cantidad de parecoxib o de una sal soluble en agua de éste en cada unidad de dosificación es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg.
6. La composición de la reivindicación 4 en la que la cantidad de parecoxib o de una sal soluble en agua de éste en cada unidad de dosificación es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 120 mg.
7. La composición de la reivindicación 4 en la que la cantidad de parecoxib o de una sal soluble en agua de éste en cada unidad de dosificación es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg.
8. La composición de la reivindicación 4 que tiene medios para inhibir la conversión del parecoxib o de una sal soluble en agua de éste en valdecoxib que comprende medios para prevenir sustancialmente la exposición de la composición al agua.
9. La composición de la reivindicación 8 en la que los medios para prevenir sustancialmente la exposición de la composición al agua comprenden un envase o un recipiente sellado y sustancialmente impermeable al agua.
10. La composición de la reivindicación 8 en la que los medios para prevenir sustancialmente la exposición de la composición al agua comprenden un recubrimiento sustancialmente impermeable al agua.
11. La composición de la reivindicación 4 que tiene medios para inhibir la

98

5 conversión de parecoxib o de una sal soluble en agua de éste en valdecoxib, que comprende una formulación de la composición que carece sustancialmente de una cantidad de cualquier excipiente que tienda a facilitar dicha conversión si se encuentran en contacto íntimo con el parecoxib o con una sal soluble en agua de éste.

10 12. La composición de la reivindicación 4 que tiene medios para inhibir la conversión de parecoxib o de una sal soluble en agua de éste en valdecoxib que comprende una formulación de la composición con un excipiente que tiende a facilitar dicha conversión y una capa de protección entre dicho excipiente y el parecoxib o una sal soluble en agua de éste.

13. La composición de la reivindicación 4 que es sustancialmente soluble en un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable para formar una disolución administrable por vía oral.

15 14. La composición de la reivindicación 13 que está en forma de polvo.

15. La composición de la reivindicación 14 en la que se prepara el polvo mediante un procedimiento que comprende liofilización.

16. La composición de la reivindicación 13 que está en forma de un comprimido que se disgrega rápidamente.

20 17. La composición de la reivindicación 16 en la que el comprimido es efervescente.

18. La composición de la reivindicación 13, que comprende además al menos un agente para aumentar una propiedad organoléptica de la solución.

25 19. La composición de la reivindicación 18 en la que el al menos un agente

qd

para aumentar una propiedad organoléptica de la solución se selecciona del grupo constituido por los edulcorantes, los aromatizantes y los moduladores de sabor.

- 5 20. La composición de la reivindicación 18 en la que el al menos un agente para aumentar una propiedad organoléptica de la solución es un edulcorante.
21. La composición de la reivindicación 20 en la que el edulcorante es un azúcar soluble seleccionado del grupo constituido por dextrosa, fructosa, sacarosa y manitol.
- 10 22. La composición de la reivindicación 20 en la que el edulcorante es un edulcorante sintético seleccionado del grupo constituido por sacarina, ácido ciclámico, acesulfamo, aspartamo, neotamo y las sales de éstos.
- 15 23. La composición de la reivindicación 18 en la que el al menos un agente para aumentar una propiedad organoléptica de la disolución es un aromatizante.
- 20 24. La composición de la reivindicación 23 en la que el aromatizante se selecciona del grupo constituido por los aromas de la almendra, el anís, la manzana, el albaricoque, la bergamota, la mora, la grosella negra, el arándano, el cacao, el caramelo, la cereza, la canela, el clavo, el café, el cilantro, el arándano rojo, el comino, el eneldo, el eucalipto, el hinojo, el higo, el jengibre, la uva, el pomelo, la guayaba, el lúpulo, el limón, el regaliz, la lima, la malta, la mandarina, la melaza, la nuez moscada, la naranja, el melocotón, la pera, la menta, la frambuesa, la rosa, la hierbabuena, la fresa, la mandarina, el té, la vainilla y la gaulteria y las
- 25 simulaciones sintéticas de éstos.

25. Un producto de fabricación que comprende un envase sustancialmente impermeable al agua, que contiene en él una única dosificación unitaria de una composición farmacéutica administrable por vía oral sustancialmente anhidra y que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto $X-SO_2-NHR^1$, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en el que X es un resto seleccionado de manera que el compuesto $X-SO_2-NH_2$ es un fármaco conocido, y en el que R^1 es un grupo que no tiene más de 8 átomos de carbono, seleccionado de entre grupos alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, acilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, carboxialquilcarbonilo, aminoalquilcarbonilo, fenilcarbonilo, bencilcarbonilo, fenil(hidrox)metilcarbonilo, alcoxicarbonilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilcarbonilo, alquilcarbonilaminoalquilcarbonilo, alcoxicarbonilaminoalquilcarbonilo, alcoxicarbonilcarbonilo, resto de aminoácido y grupos heteroarilcarbonilo.
26. El producto de la reivindicación 25 en el que el fármaco $X-SO_2-NH_2$ es un fármaco inhibidor selectivo de la COX-2.
27. El producto de la reivindicación 25 en el que el fármaco $X-SO_2-NH_2$ se selecciona del grupo que constituido por valdecoxib, celecoxib y deracoxib.
28. El producto de la reivindicación 25 en el que el compuesto $X-SO_2-NHR^1$ es parecoxib y se presenta en forma de ácido libre de parecoxib o como una sal farmacéuticamente aceptable de éste soluble en agua.

101

29. El producto de la reivindicación 28 en el que la composición está en forma de un polvo y el envase es un recipiente sellado adecuado, cuando se abre para la adición de un vehículo acuoso en el que se puede disolver la composición.
- 5 30. El producto de la reivindicación 28 en el que la composición está en forma de un comprimido y el envase es un envase en lámina fina o es un envase en lámina al vacío.
- 10 31. El producto de la reivindicación 30 en el que un conjunto de comprimidos se envasan de manera individual en compartimentos del envase en lámina fina o del envase en lámina al vacío.
- 15 32. Un procedimiento para el tratamiento o la prevención de un trastorno mediado por COX-2 en un individuo, comprendiendo el procedimiento (a) la disolución, en un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable, de al menos una unidad de dosificación de una composición farmacéutica sustancialmente anhidra y que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto $X-SO_2-NHR^1$, o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en el que X es un resto seleccionado de tal manera que el compuesto $X-SO_2-NH_2$ es un fármaco inhibidor selectivo de la COX-2, y en el que R^1 es un grupo que
- 20 no tiene más de 8 átomos de carbono, seleccionado de entre los grupos alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, acilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, carboxialquilcarbonilo, aminoalquilcarbonilo, fenilcarbonilo, bencilcarbonilo, fenil(hidroxi)metilcarbonilo, alcoxicarbonilcarbonilo,
- 25 alcoxicarbonilalquilcarbonilo, alcoxicarbonilalquilcarbonilo,

- alquilcarbonilaminoalquilcarbonilo, alcoxycarbonilaminoalquilcarbonilo, alcoxycarbonilcarbonilo, resto de aminoácido y grupos heteroarilcarbonilo, para formar una disolución; y (b) la administración por vía oral de la disolución al individuo antes de que ocurra la precipitación sustancial de material insoluble en la disolución.
- 5
33. El procedimiento de la reivindicación 32 en el que el fármaco inhibidor selectivo de la COX-2 se selecciona de entre el grupo constituido por valdecoxib, celecoxib y deracoxib.
34. El procedimiento de la reivindicación 32 en el que el compuesto X-SO₂-NHR¹ es parecoxib y se presenta en forma de ácido libre de parecoxib o como una sal farmacéuticamente aceptable soluble en agua de éste.
- 10

RESUMEN

Una composición farmacéutica sustancialmente anhidra que comprende al menos una unidad de dosificación administrable por vía oral que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un profármaco de sulfonamida y, en la que el profármaco es degradable fácilmente *ex vivo*, posee medios para inhibir dicha degradación antes de la administración oral. A modo de ilustración, el profármaco es parecoxib o una sal soluble en agua de éste, y la composición posee medios para inhibir la conversión de parecoxib en valdecoxib. Un procedimiento para el tratamiento o la prevención de un trastorno mediado por COX-2 en un individuo comprende (a) la disolución de al menos una unidad de dosificación de la composición mencionada en un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable para formar una disolución, y (b) la administración oral de la disolución al individuo antes de que ocurra la precipitación sustancial de material insoluble en la disolución.

201

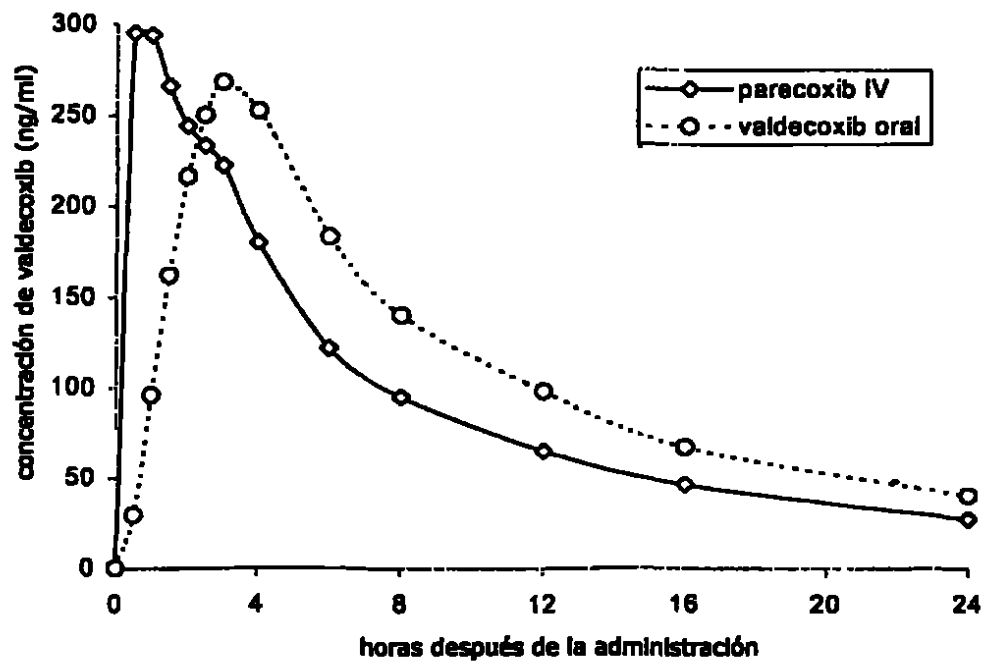


Fig. 1

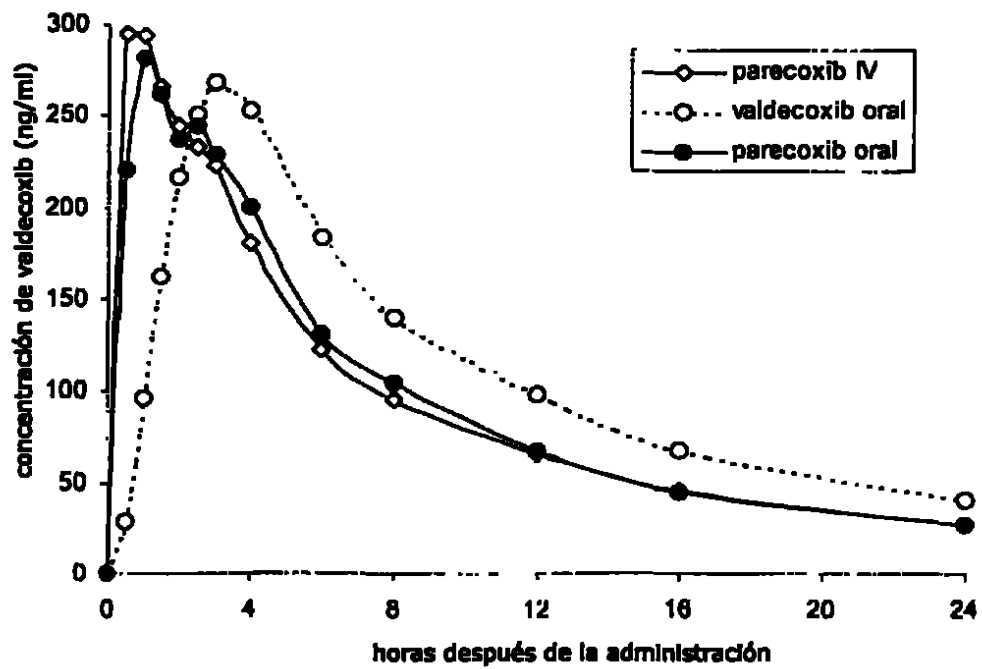


Fig. 2

105

HOJA 2 DE 2

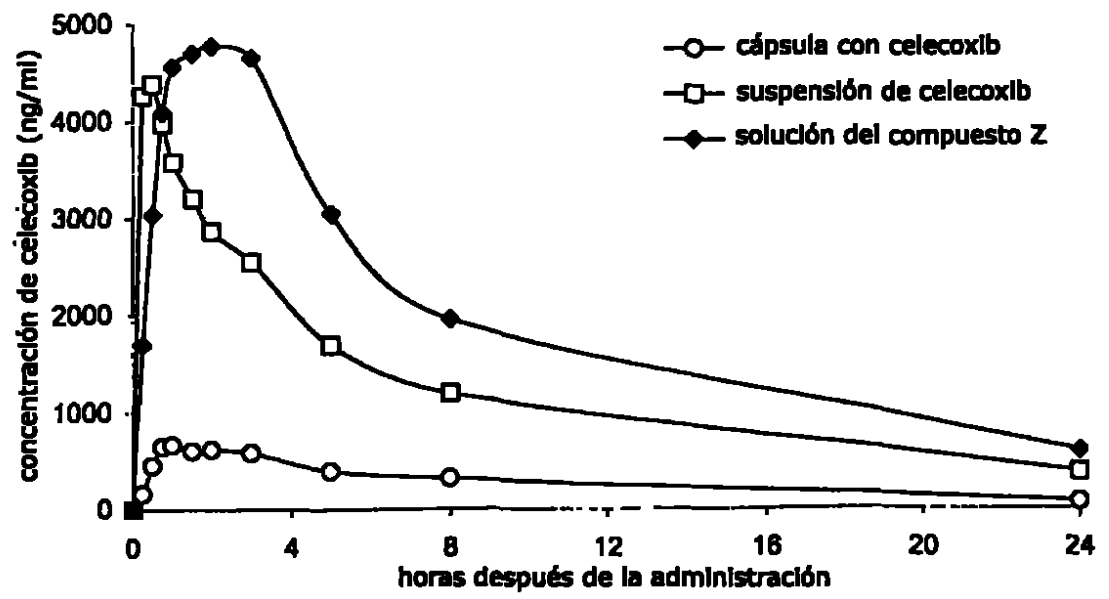


Fig. 3

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

121
Jeb

2PCT

To: FORBES, James C. PHARMACIA CORPORATION GLOBAL PATENT DEPARTMENT P.O. Box 1027 ST. LOUIS, MISSOURI 63006 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
--

MAR 05 2004

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Applicant's or agent's file reference 33191/PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US 02/36253	International filing date (day/month/year) 12.11.2002
Priority date (day/month/year) 13.11.2001	
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 international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Brell, S Tel. +49 89 2399-7271
---	---



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

107

Applicant's or agent's file reference 3319/1/PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/US 02/6253	International filing date (day/month/year) 12.11.2002	Priority date (day/month/year) 13.11.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/42, A61K31/42		
Applicant PHARMACIA CORPORATION et al.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 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 consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion 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 Rule 66.2(a)(ii) 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 08.05.2003	Date of completion of this report 27.02.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Herrera, S Telephone No. +49 89 2399-8464 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 02/36253**

2003

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-3, 6-29 as originally filed
4-5 received on 11.07.2003 with letter of 11.07.2003

Claims, Numbers

1-26 received on 11.07.2003 with letter of 11.07.2003

Drawings, Sheets

1/2-2/2 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the International search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of International preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

109 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 02/36253**

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

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

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1-26

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-26 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-26
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-26
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	
	No: Claims	

2. Citations and explanations

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US 02/36253

[Handwritten signature]
110

see separate sheet

8/2/02

Section III

Claims 1-26 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered- by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Regarding novelty and inventive step, the claims have been examined on basis of the alleged effect.

Section V

1. Reference is made to the following documents:

D1: US-A-5932598
D2: WO-A-0145706
D3: WO-A-0141762

2. The subject-matter of the present claims are related to the use of compositions comprising parecoxib or related compounds for treating COX-2 mediated disorders.

The use of such compositions for treating COX-2 mediated disorders have already been disclosed in the prior art (cf. D1 to D3, parts indicated in the search report). The subject-matter of the present claims is therefore not novel and the requirements of Article 33(2) PCT have not been fulfilled. It is especially pointed out that the "means to inhibit degradation" have not been disclosed in the claims and can therefore not be considered as distinguishing features.

3. Parenteral compositions for administration of parecoxib are well known in the prior art. The problem to be solved in the present application was to provide compositions for oral administration comprising parecoxib.

From the prior art it is well known to make compositions for oral administration for very similar compounds (cf D2 and D3). For the skilled person it is obvious that also parecoxib can be formulated for oral use, therefore an inventive step cannot be acknowledged (Art 33(3) PCT).

It is especially pointed out that no special adjuvants with special effects (such as inhibitors of degradation) have been specified in the present claims.

112

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.
PCT/us 02/36253

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/42 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claims No.
X	US 5 932 598 A (GRANETO MATTHEW J ET AL) 3 August 1999 (1999-08-03) cited in the application column 81, line 55 -column 82, line 7; claim 32	1-34
Y	example 82	1-34
X	WO 01 45706 A (BRINCAT GARY A DE ;NADKARNI SREEKANT (US); DESAI SUBHASH (US); PHA) 28 June 2001 (2001-06-28)	1-3, 25-27, 32, 33
Y	claims 1-27	1-34
X	WO 01 41762 A (NADKARNI SREEKANT ;DESAI SUBHASH (US); KONITNY MARK J (US); PHARMAC) 14 June 2001 (2001-06-14)	1-3, 25-27, 32, 33
Y	claims 1-14	1-34
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of part 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 claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "B" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 February 2003		Date of mailing of the international search report 03/03/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 2911 Paternoster 2 NL - 2280 HV The Hague Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-8016		Authorized officer Herrera, S

113

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/36253

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 01 91750 A (HASSAN FRED ;BRUGGER ANDREW (US); FORBES JIM (US); GAO PING (US);) 6 December 2001 (2001-12-06)	1-3, 25-27, 32,33
P,Y	page 1, line 7-10; claims 1-38	1-34
P,X	US 2002/028238 A1 (HASSAN FRED ET AL) 7 March 2002 (2002-03-07)	1-3, 25-27, 32,33
P,Y	claims	1-34
P,X	WO 02 080912 A (KARIN AZIZ ;NEMA SANDEEP (US); PHARMACIA CORP (US); KARARLI TUGRUL) 17 October 2002 (2002-10-17)	1-7,11, 13-15, 25-29, 32-34
	page 16, line 8-10; claims 1-40	

12/14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/36253

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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
- 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:
- 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:

- 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.:

Remark on Protest

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

JS

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 32-34 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.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

216

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 02/36253

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5932598	A	03-08-1999	AP 1009 A	21-09-2001
			AU 734275 B2	07-06-2001
			AU 2722797 A	07-11-1997
			BG 102916 A	31-08-1999
			BR 1100403 A3	25-07-2000
			BR 9708574 A	03-08-1999
			CA 2249009 A1	23-10-1997
			CN 1216043 A ,B	05-05-1999
			CZ 9802710 A3	13-01-1999
			EE 9800351 A	15-04-1999
			EP 0892791 A1	27-01-1999
			HU 9901807 A2	28-09-1999
			JP 2000509029 T	18-07-2000
			KR 2000005395 A	25-01-2000
			LT 98142 A ,B	26-07-1999
			LV 12239 A	20-03-1999
			LV 12239 B	20-08-1999
			NO 984727 A	14-12-1998
			NZ 331542 A	29-07-1999
			PL 329276 A1	15-03-1999
			SI 9720035 A	30-06-1999
			SK 124298 A3	13-04-1999
			TR 9802049 T2	18-01-1999
			WO 9738986 A1	23-10-1997
			US 6436967 B1	20-08-2002
			ZA 9703146 A	14-04-1998
WO 0145706	A	28-06-2001	AU 2586801 A	03-07-2001
			AU 2731401 A	03-07-2001
			BR 0016629 A	03-09-2002
			BR 0016705 A	24-09-2002
			CZ 20022140 A3	13-11-2002
			EP 1239857 A1	18-09-2002
			EP 1239856 A1	18-09-2002
			NO 20022987 A	21-08-2002
			NO 20022988 A	21-08-2002
			WO 0145705 A1	28-06-2001
			WO 0145706 A1	28-06-2001
			US 2002015735 A1	07-02-2002
WO 0141762	A	14-06-2001	AU 1805901 A	18-06-2001
			AU 1930301 A	18-06-2001
			AU 1931001 A	18-06-2001
			AU 1931101 A	18-06-2001
			AU 2041201 A	18-06-2001
			AU 750978 B2	01-08-2002
			AU 2057101 A	18-06-2001
			BG 105808 A	30-09-2002
			BG 105873 A	30-04-2002
			BR 0008058 A	26-03-2002
			BR 0008059 A	26-03-2002
			BR 0008060 A	05-02-2002
			BR 0008088 A	09-04-2002
			CA 2362673 A1	14-06-2001
			CA 2362675 A1	14-06-2001
			CN 1376146 T	23-10-2002
			CN 1379669 T	13-11-2002
			CZ 20012875 A3	13-02-2002

Form PCT/ISA/210 (patent family stress) (July 2002)

227

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internet Application No
PCT/US 02/36253

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0141762 A		CZ 20013162 A3	12-06-2002
		CZ 20013163 A3	12-06-2002
		CZ 20013210 A3	13-03-2002
		EE 200100414 A	16-12-2002
		EE 200100419 A	16-12-2002
		EP 1175214 A2	30-01-2002
		EP 1165072 A2	02-01-2002
		EP 1150959 A1	07-11-2001
		EP 1150960 A1	07-11-2001
		HR 20010582 A1	31-08-2002
		HR 20010589 A1	31-08-2002
		HU 0200409 A2	29-06-2002
		HU 0200580 A2	28-11-2002
		HU 0201450 A2	28-12-2002
		NO 20013855 A	05-10-2001
		NO 20013858 A	08-10-2001
		NO 20013859 A	08-10-2001
		NO 20013868 A	03-10-2001
		NZ 513960 A	28-09-2001
		NZ 513963 A	28-09-2001
		NZ 513964 A	28-09-2001
		NZ 514059 A	28-09-2001
		PL 349223 A1	01-07-2002
		PL 349224 A1	01-07-2002
		SK 11522001 A3	09-05-2002
		SK 12672001 A3	04-04-2002
		SK 12682001 A3	02-07-2002
		SK 12692001 A3	04-04-2002
		TR 200102297 T1	21-03-2002
		WO 0141536 A2	14-06-2001
		WO 0141761 A2	14-06-2001
		WO 0141762 A2	14-06-2001
WO 0191750 A	06-12-2001	AU 6501301 A	11-12-2001
		WO 0191750 A1	06-12-2001
		US 2002028238 A1	07-03-2002
US 2002028238 A1	07-03-2002	AU 6501301 A	11-12-2001
		WO 0191750 A1	06-12-2001
WO 02080912 A	17-10-2002	WO 02080912 A1	17-10-2002

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRANMTE

50 118

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	()
- Descripción de la invención.		()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.		()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial		()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.		()	()
- Representación gráfica o 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:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04042439 00000000

Folios: 117

Fecha (UTC): 2004-05-07 17:06:27

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FREE INCI 411 PRESENTING

Dependencia: 2020 DIVISION DE HELENS CREACIONES

122
119

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
PHARMACIA CORPORATION.

Oficio N°
05561

ASUNTO:

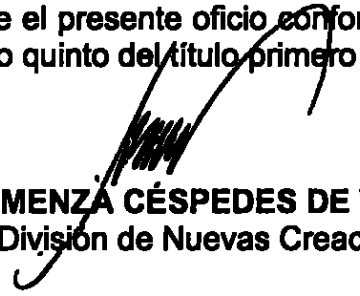
Radicación N°	04-042439
Solicitud internacional	PCT/US02/36253
Fecha inicio fase nacional	13/06/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
Folios	001

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 copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


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

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

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia