



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 236 011**

⑤① Int. Cl.7: **C07D 231/12**  
**A61K 31/415**  
**A61P 29/00**

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **00983865 .7**

⑧⑥ Fecha de presentación: **01.12.2000**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1150960**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **07.11.2001**

⑤④ Título: **Formas cristalinas polimórficas de celecoxib.**

③⑩ Prioridad: **09.12.1999 US 169856 P**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.07.2005**

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.07.2005**

⑦③ Titular/es: **Pharmacia Corporation**  
**P.O. Box 5110**  
**Chicago, Illinois 60680-5110, US**

⑦② Inventor/es: **Ferro, Leonard, J. y**  
**Miyake, Patricia, J.**

⑦④ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 236 011 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas polimórficas de celecoxib.

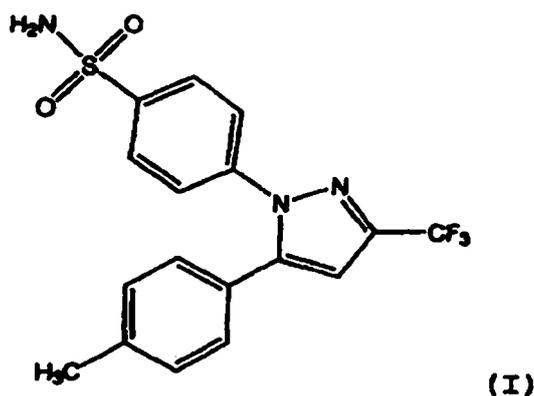
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que pueden administrarse por vía oral que contienen un fármaco inhibidor de la ciclooxigenasa-2 como ingrediente activo, a procesos para preparar estas composiciones y al uso de tales composiciones en la fabricación de medicamentos.

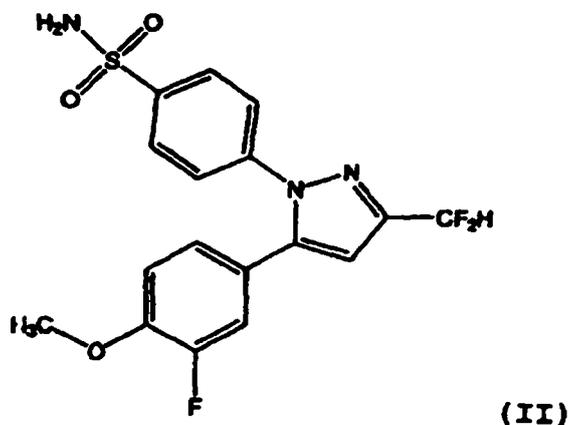
10 Esta invención pertenece al campo de agentes farmacéuticos inhibidores de la ciclooxigenasa-2 y específicamente se refiere a las nuevas formas cristalinas de la Forma II de celecoxib, a métodos para preparar estas formas cristalinas de celecoxib, a composiciones farmacéuticas que comprenden estas formas cristalinas de celecoxib y a métodos para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones y/o trastornos mediados por la ciclooxigenasa-2.

15 **Antecedentes de la invención**

Se ha notificado que numerosos compuestos tienen un efecto inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 terapéutica y/o profilácticamente útil, y se han descrito como compuestos que tienen utilidad en el tratamiento o prevención de trastornos específicos mediados por la ciclooxigenasa-2 o de tales trastornos en general. Entre tales compuestos se encuentra un gran número de pirazolil bencenosulfonamidas sustituidas como se indica en la Patente de Estados Unidos N° 5.760.068 de Talley *et al.*, incluyendo, por ejemplo, el compuesto 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida, también denominado en este documento celecoxib, y el compuesto 4-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-difluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida, también denominado en este documento deracoxib. El celecoxib tiene la estructura:



45 y el deracoxib tiene la estructura:

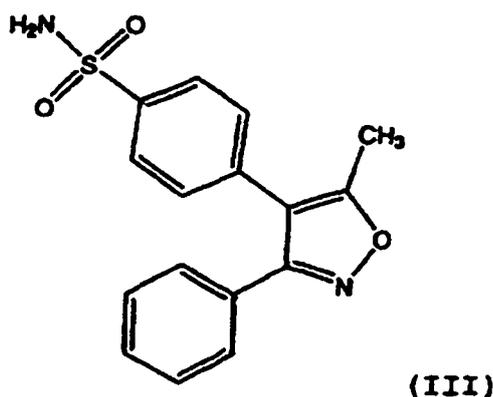


65 Otros compuestos que se ha notificado que tienen un efecto inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 terapéutica y/o profilácticamente útiles son isoxazolil bencenosulfonamidas sustituidas como se indica en la Patente de Estados Unidos N° 5.633.272 de Talley *et al.*, incluyendo, por ejemplo, el compuesto 4-[5-metil-3-fenilisoxazol-4-il]bencenosulfonamida, también denominado en este documento valdecóxib, que tiene la estructura:

5

10

15



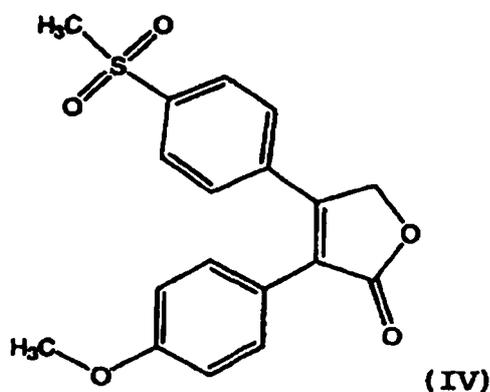
20

Otros compuestos que se ha notificado que tienen un efecto inhibitor selectivo de la ciclooxigenasa-2 terapéutica y/o profilácticamente útiles son (metilsulfonyl)fenil furanonas substituidas como se indica en la Patente de Estados Unidos N° 5.474.995 de Ducharme *et al.*, incluyendo, por ejemplo, el compuesto 3-fenil-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5H-furan-2-ona, también denominado en este documento rofecoxib, que tiene la estructura:

25

30

35



40

La Patente de Estados Unidos N° 5.981.576 de Belley *et al.*, describe otra serie de (metilsulfonyl)fenil furanonas que se dice que son útiles como inhibidores de la ciclooxigenasa-2, incluyendo 3-(1-ciclopropilmetoxi)-5,5-dimetil-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5H-furan-2-ona y 3-(1-ciclopropiletoxi)-5,5-dimetil-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5H-furan-2-ona.

45

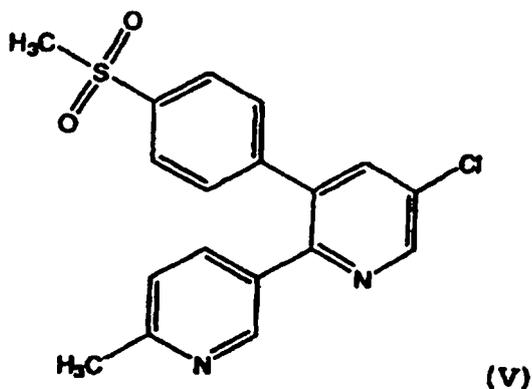
La solicitud de Patente Europea N° 0 863 134 describe el compuesto 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-ciclopenten-1-ona que se dice que es útil como inhibidor de la ciclooxigenasa-2.

La Publicación Internacional N° WO 99/55380 describe, entre otros, un compuesto que tiene la estructura:

50

55

60



65

que se dice que es útil como inhibidor de la ciclooxigenasa-2.

Muchos compuestos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, incluyendo el celecoxib, deracoxib, valdecoxib y rofecoxib son hidrófobos y tienen baja solubilidad en agua. Esto ha presentado dificultades prácticas en la formula-

## ES 2 236 011 T3

ción de tales compuestos para administración oral, particularmente cuando se desea o se necesita un inicio temprano del efecto terapéutico.

De forma ilustrativa, la formulación de celecoxib para una administración oral eficaz a un sujeto hasta ahora ha estado complicada por las propiedades físicas y químicas características del celecoxib, particularmente su baja solubilidad y factores asociados con su estructura cristalina, incluyendo la cohesión, la baja densidad aparente y la baja compresibilidad. El celecoxib es excepcionalmente insoluble en medios acuosos. El celecoxib no formulado no se disuelve ni dispersa fácilmente para una absorción rápida en el tracto gastrointestinal cuando se administra por vía oral, por ejemplo en forma de cápsulas. Además, el celecoxib no formulado, que tiene una morfología cristalina que tiende a formar agujas cohesivas largas, típicamente se fusiona dando lugar a masas monolíticas tras la compresión en una matriz de formación de comprimidos. Incluso cuando se mezclan con otras sustancias, los cristales de celecoxib tienden a separarse de las otras sustancias y se aglomeran entre sí durante la mezcla de la composición dando como resultado una composición mezclada de forma no uniforme que contiene agregados indeseablemente grandes de celecoxib. Por lo tanto, es difícil preparar una composición farmacéutica que contiene celecoxib que tenga la uniformidad de mezcla deseada. Además, durante la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden celecoxib surgen problemas de manipulación. Por ejemplo, la baja densidad aparente del celecoxib hace que sea difícil procesar las pequeñas cantidades necesarias durante la formulación de las composiciones farmacéuticas. Por consiguiente, existe la necesidad de soluciones para los numerosos problemas asociados con la preparación de composiciones farmacéuticas y formas de dosificación adecuadas que comprenden celecoxib, particularmente unidades de dosificación que puedan administrarse por vía oral.

Más generalmente, existe la necesidad de formulaciones que puedan administrarse por vía oral de fármacos inhibidores de la ciclooxigenasa-2 de baja solubilidad en agua incluyendo celecoxib, poseyendo tales formulaciones una o más de las siguientes características en relación con el celecoxib no formulado u otras composiciones de celecoxib:

- (1) mayor solubilidad;
- (2) tiempo de disgregación más corto;
- (3) tiempo de disolución más corto;
- (4) menor friabilidad de los comprimidos;
- (5) mayor dureza de los comprimidos;
- (6) mejor humectabilidad;
- (7) mejor compresibilidad;
- (8) mejores propiedades de fluidez de las composiciones líquidas y sólidas particuladas;
- (9) mejor estabilidad física de la composición terminada;
- (10) menor tamaño del comprimido o cápsula;
- (11) mejor uniformidad de mezcla;
- (12) mejor uniformidad de dosis;
- (13) mejor control de la variación del peso durante la encapsulación y/o la formación de comprimidos;
- (14) mayor densidad de gránulos para composiciones granuladas en húmedo;
- (15) menor necesidad de agua para la granulación en húmedo;
- (16) menor tiempo de granulación en húmedo; y
- (17) menor tiempo de secado para las mezclas granuladas en húmedo.

Además, existe la necesidad especial de formulaciones que puedan administrarse por vía oral de fármacos inhibidores de la ciclooxigenasa-2 de menor solubilidad en agua incluyendo celecoxib, proporcionando tales formulaciones un inicio más rápido del efecto terapéutico que los fármacos no formulados correspondientes o formulaciones conocidas de estos fármacos. En la medida en la que el rápido inicio del efecto terapéutico está relacionado con parámetros farmacocinéticos tales como una alta concentración máxima en suero sanguíneo del fármaco ( $C_{max}$ ) y un corto tiempo desde la administración oral para alcanzar tal concentración máxima en suero sanguíneo ( $T_{max}$ ), existe la necesidad especial de formulaciones que puedan administrarse por vía oral de fármacos inhibidores de la ciclooxigenasa-2 de baja solubilidad en agua incluyendo celecoxib, proporcionando tales formulaciones una mayor  $C_{max}$  y/o un  $T_{max}$  más temprano que los fármacos no formulados correspondientes o formulaciones conocidas de estos fármacos.

Como se indica en este documento más adelante, el tratamiento con inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, incluyendo celecoxib, está indicado o potencialmente indicado en una serie muy amplia de afecciones y trastornos mediados por la ciclooxigenasa-2. Sería beneficioso proporcionar formulaciones que presentaran una farmacocinética coherente con un inicio rápido del efecto terapéutico, especialmente para el tratamiento de trastornos agudos en los que se desea o se requiere un alivio rápido del dolor o de otros síntomas.

Tales formulaciones representarían un avance significativo en el tratamiento de afecciones y trastornos mediados por la ciclooxigenasa-2.

Los fármacos inhibidores de la ciclooxigenasa-2, incluyendo el celecoxib, que son de baja solubilidad en agua se formulan de la manera más conveniente en forma particulada sólida. Las partículas individuales o primarias del fármaco pueden dispersarse en un medio líquido, como en una formulación de suspensión, o pueden agregarse para formar partículas secundarias o gránulos que pueden encapsularse para proporcionar una forma de dosificación de cápsula, o comprimirse o moldearse para proporcionar una forma de dosificación de comprimido.

En la técnica se conocen y se usan numerosos procesos para preparar formulaciones de fármaco que tengan tamaños de partículas primarias en un intervalo deseado, o que tengan un tamaño medio de partículas deseado, o que tengan una distribución de tamaños de las partículas caracterizada por un parámetro tal como  $D_{90}$ , que se define en este documento como una medida lineal del diámetro que tiene un valor tal que el 90% en volumen de las partículas de la formulación, en la mayor dimensión de las partículas, son más pequeñas que el diámetro. Para fines prácticos, generalmente es adecuada una determinación de  $D_{90}$  basada en el 90% en peso en lugar de basarse en el volumen.

Por coherencia con las publicaciones anteriores, los términos “micropartícula” y “nanopartícula” se definen en este documento como en la Patente de Estados Unidos N° 5.384.124 de Courteille *et al.*, para hacer referencia a partículas que tienen respectivamente un diámetro comprendido entre 1 mm y 2000 nm, y un diámetro menor de 1 mm (1000 nm). La preparación de micropartículas y nanopartículas de acuerdo con la Patente de Estados Unidos N° 5.384.124 “se usa principalmente para retrasar la disolución de los principios activos”. Sin embargo, la Patente de Estados Unidos N° 5.145.684 de Liversidge *et al.* describe composiciones de nanopartículas que se dice que proporcionan una “biodisponibilidad inesperadamente alta” de los fármacos, particularmente de fármacos que tienen baja solubilidad en un medio líquido tal como agua. La Publicación Internacional N° WO 93/25190 proporciona datos farmacocinéticos de un estudio en ratas que indican una mayor velocidad aparente de absorción tras la administración oral de una dispersión de naproxeno nanoparticulada (tamaño medio de partículas 240-300 nm) que tras la administración oral de una dispersión de naproxeno microparticulada (intervalo de tamaños de partículas 20- 30 mm).

Se conocen numerosos procesos para la preparación de composiciones nanoparticuladas de agentes terapéuticos. Típicamente, estos procesos usan medios mecánicos tales como trituración o molienda, para reducir el tamaño de las partículas a un intervalo de nanómetros (menor de 1 mm), o para precipitar partículas de tamaño de nanómetros en solución. Se describen procesos ilustrativos en las siguientes referencias individuales: Patente de Estados Unidos N° 4.826.689 de Violanto y Fischer, Patente de Estados Unidos N° 5.145.684 citada anteriormente de Liversidge *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5.298.262 de Na y Rajagopalan, Patente de Estados Unidos N° 5.302.401 de Liversidge *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5.336.507 de Na y Rajagopalan, Patente de Estados Unidos N° 5.340.564 de Illig y Sarpotdar, Patente de Estados Unidos N° 5.346.702 de Na y Rajagopalan, Patente de Estados Unidos N° 5.352.459 de Hollister *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5.354.560 de Lovrecich, Patente de Estados Unidos N° 5.384.124 citada anteriormente de Courteille *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5.429.824 de June, Patente de Estados Unidos N° 5.510.118 de Bosch *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5.518.738 de Eickhoff *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5.503.723 de Ruddy y Eickhoff, Patente de Estados Unidos N° 5.534.270 de De Castro, Patente de Estados Unidos N° 5.536.508 de Canal *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5.552.160 de Liversidge *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5.560.931 de Eickhoff *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5.560.932 de Bagchi *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5.565.188 de Wong *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5.569.448 de Wong *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5.571.536 de Eickhoff *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5.573.783 de Desieno y Stetsko, Patente de Estados Unidos N° 5.580.579 de Ruddy *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5.585.108 de Ruddy *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5.587.143 de Wong, Patente de Estados Unidos N° 5.591.456 de Franson y Snyder, Patente de Estados Unidos N° 5.662.883 de Bagchi *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5.665.331 de Bagchi *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 5.718.919 de Ruddy y Roberts, Patente de Estados Unidos N° 5.747.001 de Wiedmann *et al.*, Publicación Internacional N° WO 93/25190, Publicación Internacional N° WO 96/24336, Publicación Internacional N° 98/35666.

### Sumario de la invención

En una realización, la presente invención proporciona una forma cristalina de la Forma II de celecoxib que tiene:

(i) un patrón de difracción de rayos X en polvo con un pico a aproximadamente 10,3, 13,8 o 17,7 grados dos theta,

(ii) un intervalo de fusión de aproximadamente 159°C a aproximadamente 164°C,

(iii) un máximo de endoterminia de calorimetría de exploración diferencial de aproximadamente 160,0°C a aproximadamente 164,0°C.

## ES 2 236 011 T3

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina anterior y al menos un vehículo, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma II anterior de celecoxib para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una afección o trastorno mediado por la ciclooxigenasa-2 en un sujeto.

Tal tratamiento es particularmente útil cuando la afección o el trastorno médico va acompañado de dolor agudo.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar la forma cristalina de la Forma II anterior de celecoxib, donde el método comprende calentar un solvato de celecoxib a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 160°C durante un periodo mayor de aproximadamente 1 minuto, produciendo de esta manera la Forma II de celecoxib.

15 En otra realización, la presente invención proporciona una forma sólida de celecoxib que comprende la Forma II anterior de celecoxib y la Forma III de celecoxib.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un método para producir la Forma II anterior de celecoxib, donde el método comprende triturar o moler la Forma III de celecoxib produciendo de esta manera la Forma II de celecoxib.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un método para producir la Forma II anterior de celecoxib, donde el método comprende triturar o moler un solvato de celecoxib produciendo de esta manera la Forma II de celecoxib.

30 De esta manera, la presente invención incluye una nueva forma en estado sólido de celecoxib, la Forma II de celecoxib. La presente solicitud también describe otra forma en estado sólido de celecoxib, la Forma I de celecoxib. Cada una de estas nuevas formas en estado sólido incluye formas cristalinas solvatadas, formas cristalinas no solvatadas y no hidratadas.

35 Estas nuevas formas de celecoxib descritas en la presente solicitud poseen una o más de las propiedades químicas y/o físicas ventajosas descritas anteriormente con respecto a las otras formas en estado sólido descritas en este documento o descritas en otros sitios en la bibliografía.

Una realización descrita en el contexto de la presente invención incluye una forma cristalina de Forma I de celecoxib que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 5,5, 5,7, 7,2 y 16,6 grados dos theta.

40 Otra realización descrita en el contexto de la presente invención es un método para preparar la Forma II de celecoxib que comprende cristalizar celecoxib a partir de una mezcla que comprende celecoxib y un disolvente, donde la cristalización se realiza a una temperatura por encima de la temperatura de transición enantiotrópica de la Forma II de celecoxib, produciendo de esta manera la Forma II de celecoxib.

45 Otra realización descrita en el contexto de la presente invención es un método para producir la Forma II de celecoxib donde el método comprende fundir la Forma I de celecoxib y enfriar la masa fundida produciendo de esta manera la Forma II de celecoxib.

50 Otra realización descrita en el contexto de la presente invención es un método para producir la Forma II de celecoxib donde el método comprende fundir la Forma III de celecoxib y enfriar la masa fundida produciendo de esta manera la Forma II de celecoxib.

Otra realización descrita en el contexto de la presente invención es una forma sólida de celecoxib que comprende la Forma I de celecoxib y la Forma II de celecoxib.

55 Otra realización descrita en el contexto de la presente invención es una forma sólida de celecoxib que comprende la Forma I de celecoxib y la Forma III de celecoxib.

Otra realización descrita en el contexto de la presente invención es una forma sólida de celecoxib que comprende la Forma II de celecoxib y la Forma III de celecoxib.

60 Otra realización descrita en el contexto de la presente invención es una forma sólida de celecoxib que comprende la Forma I de celecoxib, la Forma II de celecoxib y la Forma III de celecoxib.

Otras características de esta invención en parte serán evidentes y en parte se indicarán en lo sucesivo.

65 Un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 poco soluble en agua tal como celecoxib, deracoxib, valdecoxib o rofecoxib proporciona un inicio más rápido del efecto terapéutico si, tras la administración oral de una composición que comprende el compuesto, el compuesto presenta propiedades farmacocinéticas que conducen a una mayor concen-

## ES 2 236 011 T3

tracción máxima en suero sanguíneo ( $C_{\max}$ ) y/o un menor tiempo desde el momento de la administración para alcanzar ese máximo ( $T_{\max}$ ). Se contempla que se obtienen una mayor  $C_{\max}$  y/o un  $T_{\max}$  más corto reduciendo el tamaño de las partículas sólidas que constituyen el compuesto de tal forma que una porción substancial en peso de las partículas sea menor de 1 mm de diámetro, en la dimensión mayor de las partículas. Sin limitarse por ninguna teoría, se cree que se obtienen la mayor  $C_{\max}$  y/o el  $T_{\max}$  más corto por una disolución más rápida del compuesto cuando el tamaño de las partículas se reduce a menos de 1 mm.

Por consiguiente, ahora se proporciona una composición farmacéutica que comprende una o más unidades de dosificación que pueden administrarse por vía oral, comprendiendo cada una un compuesto inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 de baja solubilidad en agua en una cantidad terapéuticamente eficaz, donde el compuesto está presente en partículas sólidas que tienen un tamaño de partículas  $D_{90}$  de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 200 mm, siendo una porción suficiente en peso de las partículas menor de 1 mm para proporcionar una  $C_{\max}$  substancialmente mayor y/o un  $T_{\max}$  substancialmente más corto por comparación con una composición por lo demás similar donde substancialmente todas las partículas son mayores de 1 mm.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende una o más unidades de dosificación que pueden administrarse por vía oral, comprendiendo cada una un compuesto inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 de baja solubilidad de agua en una cantidad terapéuticamente eficaz, donde el compuesto está presente en partículas sólidas que tienen un tamaño de partículas  $D_{90}$  de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 200 mm, y donde de aproximadamente un 25% a un 100% en peso de las partículas son más pequeñas de 1 mm.

Las unidades de dosificación que constituyen la composición pueden estar en forma de artículos sólidos discretos tales como comprimidos, píldoras, cápsulas duras o blandas, grageas, sellos o pastillas; como alternativa, la composición puede estar en forma de una masa fluida substancialmente homogénea, tal como un sólido particulado o granulado o una suspensión líquida, a partir de la cual se extraen de forma medible unidades de dosificación individuales.

### Breve descripción de los dibujos

La fig. 1 representa una comparación de patrones de PXRD experimentales entre la Forma I de celecoxib (figura 1a), una mezcla de la Forma II de celecoxib y la Forma III de celecoxib (figura 1b) y la Forma III de celecoxib (figura 1c).

La fig. 2 representa una comparación entre los espectros IR de la Forma I de celecoxib, una mezcla de la Forma II de celecoxib y la Forma III de celecoxib, y la Forma III de celecoxib.

La fig. 3 representa una comparación de termogramas de DSC explorados a 0,5°C/minuto para formas individuales de celecoxib con solapamiento (endotermias en la parte inferior).

### Descripción de las realizaciones preferidas

La expresión “inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2” o “compuesto inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2” en este documento significa un compuesto que inhibe la ciclooxigenasa-2 en un grado terapéuticamente útil mientras que produce una inhibición notablemente menor de la ciclooxigenasa-1 que los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) convencionales.

La expresión “poco soluble en agua” o “de baja solubilidad en agua” con respecto a un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 en este documento significa que tiene una solubilidad en agua destilada a 25°C menor de aproximadamente 10 g/l, preferiblemente menor de aproximadamente 1 g/l.

La expresión “administración oral” en este documento incluye cualquier forma de administración de un agente terapéutico o una composición del mismo a un sujeto, donde el agente o composición se pone en la boca del sujeto, tanto si se traga como si no se traga el agente o la composición. De esta manera, la “administración oral” incluye la administración bucal y sublingual así como la administración esofágica. La absorción del agente puede realizarse en cualquier parte o partes del tracto gastrointestinal incluyendo la boca, esófago, estómago, duodeno, íleon y colon.

La expresión “que puede administrarse por vía oral” en este documento significa adecuado para administración oral.

Un “sujeto” en este documento al que se le puede administrar un agente terapéutico o composición del mismo incluye un paciente humano de cualquier sexo y de cualquier edad, y también incluye cualquier animal no humano, particularmente un animal doméstico de compañía, ilustrativamente un gato, perro o caballo.

La expresión “unidad de dosificación” en este documento significa una porción de una composición farmacéutica que contiene una cantidad de un agente terapéutico, en el presente caso un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, adecuado para una sola administración oral para proporcionar un efecto terapéutico. Típicamente, una unidad de dosificación, o una pequeña pluralidad (de hasta aproximadamente 4) unidades de dosificación, proporciona una cantidad suficiente del agente para producir el efecto deseado.

## ES 2 236 011 T3

La expresión “presente en partículas sólidas”, como se aplica a un compuesto inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, en este documento incluye composiciones en las que las partículas sólidas constan esencialmente del compuesto y composiciones en las que las partículas sólidas comprenden el compuesto en mezcla íntima con uno o más ingredientes distintos. Estos otros ingredientes pueden incluir uno o más agentes terapéuticos distintos del compuesto inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El término “excipiente”, en este documento significa cualquier sustancia, que no es el propio agente terapéutico, usada como vehículo o excipiente para suministrar el agente terapéutico a un sujeto o añadido a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una unidad de dosificación de la composición en un artículo discreto tal como una cápsula o comprimido adecuado para administración oral. Los excipientes pueden incluir, a modo de ilustración y no de limitación, diluyentes, disgregantes, agentes aglutinantes, adhesivos, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, sustancias añadidas para enmascarar o contrarrestar un sabor u olor desagradable, aromatizantes, colorantes, aromas y sustancias añadidas para mejorar el aspecto de la composición.

La expresión “substancialmente homogéneo”, haciendo referencia a una composición farmacéutica que comprende varios componentes, significa que los componentes se mezclan de forma suficiente para que los componentes individuales no estén presentes como capas discretas y no formen gradientes de concentración dentro de la composición.

El término “pureza” significa la pureza química del celecoxib de acuerdo con el ensayo de HPLC convencional.

La expresión “pureza de fase” significa la pureza en estado sólido del celecoxib con respecto a una forma cristalina o amorfa particular del celecoxib como se determina por los métodos analíticos de espectroscopía infrarroja descritos en este documento.

La expresión “temperatura de transición enantiotrópica” significa la temperatura a la que un polimorfo termodinámicamente estable cambia de una forma a otra. Por ejemplo, para dos polimorfos, Forma A y Forma B, por debajo de la temperatura de transición enantiotrópica la Forma A puede ser la forma termodinámicamente estable, pero por encima de esta temperatura la Forma B puede ser la forma termodinámicamente estable.

Las nuevas composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden una o más unidades de dosificación que pueden administrarse por vía oral. Cada unidad de dosificación comprende un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, particularmente celecoxib, en una cantidad terapéuticamente eficaz que preferiblemente es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg.

Se entenderá que una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 para un sujeto depende, entre otras cosas, del peso corporal del sujeto. Cuando el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 es celecoxib y el sujeto es un niño o un animal pequeño (por ejemplo, un perro), por ejemplo, una cantidad de celecoxib relativamente baja en el intervalo preferido de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg probablemente proporcionará concentraciones en suero sanguíneo coherentes con la eficacia terapéutica. Cuando el sujeto es un ser humano adulto o un animal grande (por ejemplo, un caballo), es probable que para conseguir tales concentraciones en suero sanguíneo de celecoxib se requieran unidades de dosificación que contienen una cantidad relativamente mayor de celecoxib.

Las unidades de dosificación típicas en una composición de la invención contienen aproximadamente 10, 20, 25, 37,5, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350 o 400 mg del inhibidor de la ciclooxigenasa-2, particularmente celecoxib. Para un ser humano adulto, una cantidad terapéuticamente eficaz de celecoxib por unidad de dosificación en una composición de la presente invención típicamente es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg. Son cantidades especialmente preferidas de celecoxib por unidad de dosificación de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, por ejemplo aproximadamente 100 mg o aproximadamente 200 mg.

Las composiciones de la presente invención contienen un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, particularmente celecoxib, solo o en mezcla íntima con uno o más excipientes, en forma nanoparticulada, es decir, en forma de partículas sólidas de diámetro menor de 1 mm en la mayor dimensión de las partículas.

Los efectos sobre las propiedades farmacocinéticas de la reducción del tamaño de las partículas desde el intervalo de micropartículas (mayor de 1 mm de diámetro) al intervalo de nanopartículas generalmente no son predecibles para ningún fármaco o clase de fármacos particular. De acuerdo con la presente invención, para inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 de baja solubilidad en agua, las composiciones nanoparticuladas presentan una mayor  $C_{max}$  y/o un  $T_{max}$  más corto que las composiciones microparticuladas. En una realización de la invención, por lo tanto, el porcentaje en peso de las partículas que son nanopartículas es suficiente para proporcionar una  $C_{max}$  substancialmente mayor y/o un  $T_{max}$  substancialmente más corto en comparación con una composición comparativa donde substancialmente todas las partículas son mayores de 1 mm. Preferiblemente, una composición de esta realización tiene un porcentaje en peso suficiente de nanopartículas para proporcionar un  $T_{max}$  substancialmente más corto y, más preferiblemente, un porcentaje en peso suficiente de nanopartículas para proporcionar tanto una  $C_{max}$  substancialmente mayor como un  $T_{max}$  substancialmente más corto, que la composición comparativa.

## ES 2 236 011 T3

Cuando se administra por vía oral a un ser humano adulto en ayunas, una unidad de dosificación de 100 mg preferiblemente presenta un  $T_{max}$  menor de aproximadamente 90 minutos, más preferiblemente menor de aproximadamente 60 minutos y preferiblemente menor de aproximadamente 45 minutos, y una  $C_{max}$  de al menos aproximadamente 100 ng/ml, más preferiblemente de al menos aproximadamente 200 ng/ml. Típicamente, una composición de la invención proporciona una concentración en suero sanguíneo del inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 de al menos aproximadamente 50 ng/ml en los 30 minutos posteriores a la administración oral; las composiciones preferidas consiguen tal concentración en tan sólo 15 minutos. Este rápido aumento en la concentración en suero sanguíneo se considera asociado con el rápido inicio del efecto terapéutico conseguido por composiciones de la presente invención.

En otra realización de la invención, el inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, particularmente celecoxib, está presente en partículas sólidas que tienen un tamaño de partículas  $D_{90}$  de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 200 nm, siendo de aproximadamente un 25% a un 100% en peso de las partículas nanopartículas. Cuando el porcentaje en peso de nanopartículas es relativamente bajo, por ejemplo de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 50%, preferiblemente el tamaño de las partículas  $D_{90}$  es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 nm, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 75 nm, aún más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 40 nm, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 nm. El tamaño de las partículas puede variar continuamente a lo largo del intervalo de nanopartículas y micropartículas, o la composición puede tener una distribución de tamaños de partículas bimodal o multimodal, teniendo una serie de partículas un tamaño de partículas  $D_{90}$  menor de 1 mm y teniendo otra serie de partículas un tamaño de partículas  $D_{90}$  substancialmente mayor de 1 mm. Generalmente se prefiere que al menos aproximadamente un 50% en peso y se prefiere especialmente que al menos aproximadamente un 75% en peso de las partículas sean nanopartículas. En una realización, substancialmente todas las partículas son menores de 1 mm, es decir, el porcentaje en peso de nanopartículas es del 100% o casi del 100%.

Las partículas primarias, generadas por ejemplo por trituración o molienda, o por precipitación en solución, pueden aglomerarse para formar partículas agregadas secundarias. La expresión “tamaño de partículas”, como se usa en este documento, se refiere al tamaño, en la mayor dimensión, de las partículas primarias, a menos que el contexto requiera otra cosa.

Considerando sólo el componente nanoparticulado de una composición de la invención, el tamaño medio de partículas preferiblemente es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,8  $\mu$ m (de aproximadamente 100 a aproximadamente 800 nm), más preferiblemente de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 0,6  $\mu$ m (de aproximadamente 150 a aproximadamente 600 nm), y preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,4  $\mu$ m (de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 nm).

Los procesos para preparar nanopartículas que implican trituración o molienda típicamente proporcionan el fármaco en forma cristalina, mientras que los procesos que implican precipitación en solución típicamente proporcionan el fármaco en forma amorfa.

Las composiciones de la invención comprenden un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 de baja solubilidad en agua, particularmente celecoxib, opcionalmente junto con uno o más excipientes seleccionados entre diluyentes, disgregantes, agentes aglutinantes, agentes humectantes y lubricantes. En una realización, las nanopartículas que constituyen el inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 tienen un agente modificador de la superficie adsorbido sobre su superficie. En otra realización, las nanopartículas del inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 están contenidas en una matriz formada por un polímero. Preferiblemente, al menos uno de los excipientes es un diluyente soluble en agua o un agente humectante. Tal diluyente soluble en agua o agente humectante ayuda a la dispersión y disolución del inhibidor de la ciclooxigenasa-2 cuando se ingiere una composición de la invención. Preferiblemente, están presentes tanto un diluyente soluble en agua como un agente humectante.

Una composición de la invención puede ser una masa fluida substancialmente homogénea tal como un sólido particulado o granulado, o puede estar en forma de artículos discretos tales como cápsulas o comprimidos que comprenden cada uno una sola unidad de dosificación.

En una composición que es una masa fluida substancialmente homogénea, se pueden extraer de forma medible unidades de dosificación individuales usando un dispositivo de medición volumétrico adecuado tal como una cuchara o una taza. Las masas fluidas adecuadas incluyen, pero sin limitación, polvos y granulados. Como alternativa, la masa fluida puede ser una suspensión que tiene el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 en una fase particulada sólida dispersa en una fase líquida, preferiblemente una fase acuosa. Al menos una porción de la fase particulada es un nanoparticulado. En la preparación de tal suspensión, es probable que sea beneficioso el uso de un agente humectante tal como polisorbato 80 o similares. Una suspensión puede prepararse por medio de la dispersión del inhibidor de la ciclooxigenasa-2 nanoparticulado o parcialmente nanoparticulado en la fase líquida; como alternativa, el inhibidor de la ciclooxigenasa-2, particularmente celecoxib, puede precipitarse de la solución en un disolvente tal como un alcohol, preferiblemente etanol. La fase acuosa preferiblemente comprende un vehículo agradable tal como agua, jarabe o zumo de frutas, por ejemplo zumo de manzana.

Las composiciones de la presente invención son útiles en el tratamiento y prevención de una serie muy amplia de trastornos mediados por la ciclooxigenasa-2. Las composiciones contempladas actualmente son útiles para, pero sin limitación, el tratamiento de la inflamación en un sujeto, como un analgésico, por ejemplo, en el tratamiento del dolor

y cefalalgias, y como un antipirético en el tratamiento de la fiebre. Por ejemplo, tales composiciones son útiles para tratar trastornos artríticos, incluyendo pero sin limitación artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, *lupus* sistémico eritematoso y artritis juvenil. Tales composiciones también son útiles en el tratamiento del asma, bronquitis, calambres menstruales, parto prematuro, tendinitis, bursitis, neuritis alérgica, infectividad por *citomegalovirus*, apoptosis incluyendo apoptosis inducida por VIH, lumbago, enfermedad hepática incluyendo hepatitis, 5 afecciones relacionadas con la piel tales como psoriasis, eccema, acné, lesión por radiación UV, quemaduras y dermatitis e inflamación post-operatoria incluyendo la que se produce después de una cirugía oftálmica tal como una cirugía de cataratas o una cirugía refractaria. Las composiciones contempladas son útiles para tratar afecciones gastrointestinales tales como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable 10 y colitis ulcerosa. Las composiciones contempladas son útiles para tratar la inflamación en enfermedades tales como migrañas, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, fiebre reumática, diabetes de tipo I, enfermedad de uniones neuromusculares incluyendo miastenia grave, enfermedad de la materia blanca incluyendo esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, nefritis, hipersensibilidad, hinchazón que se produce después de una lesión incluyendo edema cerebral, isquemia de miocardio y similares. Las composiciones contempladas son útiles en el tratamiento de enfermedades oftálmicas tales como retinitis, conjuntivitis, retinopatías, uveítis, fotofobia ocular y de lesiones agudas en el tejido ocular. Las composiciones contempladas son útiles en el tratamiento de la inflamación pulmonar, tal como la asociada con infecciones virales y fibrosis quística, y en el tratamiento de la resorción ósea, tal como la asociada con la osteoporosis. Las composiciones contempladas son útiles para el tratamiento de ciertos trastornos del sistema nervioso central tales como demencias corticales incluyendo la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración y lesiones del sistema nervioso 20 central debidas a una apoplejía, isquemia y traumatismo. El término "tratamiento" en el presente contexto incluye la inhibición parcial o total de demencias, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia multi-infarto, demencia pre-senil, demencia alcohólica y demencia senil.

25 Las composiciones de la invención son especialmente útiles como agentes anti-inflamatorios, tales como para el tratamiento de la artritis, con el efecto beneficioso adicional de tener efectos secundarios significativamente menos perjudiciales que las composiciones de anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) convencionales.

30 Las composiciones contempladas son útiles en el tratamiento de la rinitis alérgica, síndrome de insuficiencia respiratoria, síndrome de choque endotóxico y enfermedad hepática. Las composiciones contempladas son útiles en el tratamiento del dolor, incluyendo pero sin limitación el dolor postoperatorio, dolor dental, dolor muscular y el dolor producido por cáncer.

35 Las composiciones contempladas son útiles para, pero sin limitación, tratar y prevenir trastornos cardiovasculares relacionados con la inflamación en un sujeto. Tales composiciones son útiles para el tratamiento y prevención de enfermedades vasculares, enfermedad de las arterias coronarias, aneurisma, rechazo vascular, arteriosclerosis, aterosclerosis incluyendo aterosclerosis por trasplante cardíaco, infarto de miocardio, embolia, apoplejía, trombosis incluyendo trombosis venosa, angina incluyendo angina inestable, inflamación de placas coronarias, inflamación inducida por bacterias incluyendo inflamación inducida por *Chlamydia*, inflamación inducida por virus e inflamación asociada con procedimientos quirúrgicos tales como injerto vascular, incluyendo cirugía de bypass de arterias coronarias, procedimientos de revascularización incluyendo angioplastia, colocación de un stent, endarterectomía u otros procedimientos invasivos que implican arterias, venas y capilares. Tales composiciones son útiles para, pero sin limitación, el tratamiento de trastornos relacionados con la angiogénesis en un sujeto. Las composiciones de la invención pueden administrarse a un sujeto en necesidad de inhibición de la angiogénesis. Tales composiciones son útiles para el tratamiento de neoplasias, incluyendo metástasis; afecciones oftalmológicas tales como rechazo de un injerto de córnea, neovascularización ocular, neovascularización de retina incluyendo neovascularización después de una lesión o infección, retinopatía diabética, degeneración macular, fibroplasia retrolental y glaucoma neovascular; enfermedades ulcerosas tales como úlcera gástrica; estados patológicos pero no malignos tales como hemangiomas, incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular del hueso; y trastornos del sistema reproductor femenino tales como endometriosis. 50

Las composiciones contempladas son útiles para la prevención o tratamiento de tumores/neoplasias benignas y malignas incluyendo cáncer, tal como cáncer colo-rectal, cáncer cerebral, cáncer de hueso, neoplasia derivada de células epiteliales (carcinoma epitelial) tal como carcinoma de células basales, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de labios, cáncer de boca, cáncer esofágico, cáncer del intestino delgado y cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer hepático, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer de pulmón, 55 cáncer de mama y cáncer de piel, tal como cánceres de células escamosas y de células basales, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, y otros cánceres conocidos que afectan a las células epiteliales de todo el cuerpo. Las neoplasias para las que se contemplan las composiciones de la invención como composiciones particularmente útiles son el cáncer gastrointestinal, esófago de Barrett, cáncer hepático, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de piel, tal como cáncer de células escamosas y de células basales. Las composiciones de la invención también pueden usarse para tratar la fibrosis que se produce con radioterapia. Tales composiciones pueden usarse para tratar sujetos que tienen pólipos adenomatosos, incluyendo los que tienen poliposis adenomatosa familiar (FAP). Además, tales composiciones pueden 65 usarse para prevenir la formación de pólipos en pacientes con riesgo de FAP.

Las composiciones de la presente invención poseen propiedades anti-inflamatorias, antipiréticas y analgésicas similares o superiores a las de las composiciones de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos convencionales. Las

## ES 2 236 011 T3

composiciones contempladas también inhiben las contracciones uterinas inducidas por hormonas y tienen efectos contra el cáncer potenciales, pero con una capacidad disminuida de inducir algunos de los efectos secundarios basados en el mecanismo de los AINE convencionales. En particular, las composiciones de la invención tienen un menor potencial de toxicidad gastrointestinal e irritación gastrointestinal incluyendo ulceración y hemorragia gastrointestinal superior, un menor potencial de efectos secundarios renales tales como reducción de la función renal que conduce a retención de fluidos y exacerbación de la hipertensión, y menor efecto sobre los tiempos de hemorragia incluyendo la inhibición de la función plaquetaria y posiblemente una menor capacidad de inducir ataques de asma en sujetos asmáticos sensibles a la aspirina, por comparación con composiciones de AINE convencionales.

Las composiciones contempladas son útiles para el alivio del dolor, fiebre e inflamación de una diversidad de afecciones incluyendo fiebre reumática, síntomas asociados con la influenza u otras infecciones virales, resfriado común, dolor lumbar y cervical, dismenorrea, cefalalgias, dolor de muelas, torceduras y esguinces, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, enfermedades degenerativas de las articulaciones (osteoartritis), gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras y lesiones posteriores a procedimientos quirúrgicos y dentales. Además, las composiciones contempladas inhiben transformaciones neoplásicas celulares y el crecimiento metastásico de tumores y, por lo tanto, pueden usarse en el tratamiento del cáncer, tal como el cáncer del colon. Las composiciones contempladas también son de utilidad en el tratamiento y/o prevención de trastornos proliferativos mediados por la ciclooxigenasa tales como los que se pueden producir en retinopatía diabética y angiogénesis tumoral.

Las composiciones contempladas inhiben la contracción del músculo liso inducida por prostanoides impidiendo la síntesis de prostanoides contráctiles y, por lo tanto, pueden ser de utilidad en el tratamiento de la dismenorrea, parto prematuro, asma y trastornos relacionados con eosinófilos. También pueden ser de utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, para reducir la pérdida de hueso, particularmente en mujeres posmenopáusicas (es decir, el tratamiento de la osteoporosis) y para el tratamiento del glaucoma.

Gracias a su alta actividad inhibidora de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y/o su especificidad para la inhibición de la ciclooxigenasa-2 con respecto a la ciclooxigenasa-1 (COX-1), las composiciones de la invención son útiles como alternativa a los AINE convencionales, particularmente cuando estos AINE están contraindicados, por ejemplo en pacientes con úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerosa, diverticulitis o con una historia recurrente de lesiones gastrointestinales; hemorragia gastrointestinal, trastornos de la coagulación incluyendo anemia, tal como hipoprotrombinemia, hemofilia u otros problemas de la coagulación; enfermedad renal; o en pacientes antes de una cirugía o pacientes que toman anticoagulantes. En un artículo de John Vane, *Nature*, Vol. 367, pág. 215-216, 1994 y en un artículo en *Drug News and Perspectives*, Vol. 7, pág. 501-512, 1994 se proporciona una breve descripción de la utilidad potencial de inhibidores de la ciclooxigenasa-2.

Los usos preferidos para las composiciones farmacéuticas de la presente invención son para el tratamiento de la artritis reumatoide y osteoartritis, para el tratamiento del dolor en general (particularmente dolor posterior a una cirugía oral, dolor posterior a una cirugía general, dolor posterior a una cirugía ortopédica y brotes agudos de osteoartritis, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y quimioprevención del cáncer de colon.

En virtud del rápido inicio del efecto terapéutico presentado por las composiciones de la invención, estas composiciones tienen ventajas particulares sobre las formulaciones previas de compuestos inhibidores de la ciclooxigenasa-2 para el tratamiento de trastornos agudos mediados por la ciclooxigenasa-2, especialmente para el alivio del dolor.

Las presentes composiciones pueden usarse en terapias de combinación con opiáceos y otros analgésicos, incluyendo analgésicos narcóticos, antagonistas del receptor Mu, antagonistas del receptor Kappa, analgésicos no narcóticos (es decir, no adictivos), inhibidores de la captación de monoamina, agentes reguladores de adenosina, derivados de cannabinoides, antagonistas de la sustancia P, antagonistas del receptor de neuroquinina-1 y bloqueantes de los canales de sodio, entre otros. Las terapias de combinación preferidas comprenden el uso de una composición de la invención con compuestos seleccionados entre morfina, meperidina, codeína, pentazocina, buprenorfina, butorfanol, dezocina, meptazinol, hidrocodona, oxicodona, metadona, DuP-747, Dinorfina A, Enadolina, RP-60180, HN-11608, E-2078, ICI-204448, acetaminofeno (paracetamol), propoxifeno, nalbufina, E-4018, filenadol, mirfentanil, amitriptilina, DuP-631, GP-531, acadesina, AKI-1, AKI-2, GP-1683, GP-3269, 4030W92, racemato de tramadol y los enantiómeros (+) y (-) aislados, AXC-3742, SNX-111, ADL2-1294, CT-3 y CP-99994.

Una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular de un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, particularmente celecoxib, puede seleccionarse para facilitar cualquier frecuencia deseada de administración usada para conseguir una dosificación diaria deseada. La dosificación diaria y la frecuencia de administración, y por lo tanto la selección de la unidad de dosificación apropiada, depende de una diversidad de factores que incluyen la edad, el peso, el sexo y el estado médico del sujeto, y la naturaleza y gravedad de la afección o trastorno, y de esta manera puede variar ampliamente.

En el caso del celecoxib, un régimen de administración de una vez al día o de dos veces al día para proporcionar la dosificación diaria requerida de celecoxib presenta mejor eficacia que otros regímenes de administración, para composiciones de la presente invención. Por consiguiente, se prefiere una administración oral de una vez al día o de dos veces al día de una composición de la invención para proporcionar una inhibición terapéutica o profilácticamente eficaz de trastornos mediados por la ciclooxigenasa-2.

## ES 2 236 011 T3

Para el tratamiento de la artritis reumatoide, las composiciones de la invención pueden usarse para proporcionar una dosificación diaria de celecoxib de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg, más preferiblemente de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 500 mg y aún más preferiblemente de aproximadamente 175 a aproximadamente 400, por ejemplo aproximadamente 200 mg. La dosificación puede realizarse una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o más. Por ejemplo, la dosificación puede ser de 200 mg bid. Una dosis diaria de celecoxib de aproximadamente 0,67 a aproximadamente 13,3 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 1,33 a aproximadamente 8,00 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 2,00 a aproximadamente 6,67 mg/kg de peso corporal y aún más preferiblemente de aproximadamente 2,33 a aproximadamente 5,33 mg/kg de peso corporal, por ejemplo de aproximadamente 2,67 mg/kg de peso corporal, generalmente es apropiada cuando se administra en una composición de la invención. La dosis diaria puede administrarse en una a cuatro dosis al día, preferiblemente una o dos dosis al día. Para la mayoría de los pacientes se prefiere la administración de una composición de la invención en la proporción de una unidad de dosificación de 100 mg dos veces al día, pero algunos pacientes pueden beneficiarse de la administración de una unidad de dosificación de 200 mg o dos unidades de dosificación de 100 mg dos veces al día.

Para el tratamiento de la osteoartritis, pueden usarse composiciones de la invención para proporcionar una dosificación diaria de celecoxib de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg, más preferiblemente de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 500 mg, y aún más preferiblemente de aproximadamente 175 a aproximadamente 400, por ejemplo, aproximadamente 200 mg. Una dosis diaria de celecoxib de aproximadamente 0,67 a aproximadamente 13,3 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 1,33 a aproximadamente 8,00 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 2,00 a aproximadamente 6,67 mg/kg de peso corporal, y aún más preferiblemente de aproximadamente 2,33 a aproximadamente 5,33 mg/kg de peso corporal, por ejemplo aproximadamente 2,67 mg/kg de peso corporal, generalmente es apropiada cuando se administra en una composición de la invención. La dosis diaria puede administrarse en una a cuatro dosis al día, preferiblemente una o dos dosis al día. Se prefiere la administración de una composición de la invención en la proporción de una unidad de dosificación de 100 mg dos veces al día o de una unidad de dosificación de 200 mg o dos unidades de dosificación de 100 mg una vez al día.

Para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, pueden usarse composiciones de la invención para proporcionar una dosificación diaria de celecoxib de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, más preferiblemente de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 600 mg, y aún más preferiblemente de aproximadamente 175 a aproximadamente 400, por ejemplo aproximadamente 400 mg. Generalmente es apropiada una dosis diaria de aproximadamente 0,67 a aproximadamente 13,3 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 1,33 a aproximadamente 10,67 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 2,00 a aproximadamente 8,00 mg/kg de peso corporal y aún más preferiblemente de aproximadamente 2,33 a aproximadamente 5,33 mg/kg de peso corporal, por ejemplo aproximadamente 5,33 mg/kg de peso corporal, cuando se administra en una composición de la invención. La dosis diaria puede administrarse en una a cuatro dosis al día, preferiblemente una o dos dosis al día. Para la mayoría de los pacientes se prefiere la administración de una composición de la invención en la proporción de una unidad de dosificación de 200 mg o dos unidades de dosificación de 100 mg dos veces al día.

Para el tratamiento del cáncer, pueden usarse composiciones de la invención para proporcionar una dosificación diaria de celecoxib de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, más preferiblemente de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 600 mg y aún más preferiblemente de aproximadamente 175 a aproximadamente 400, por ejemplo aproximadamente 400 mg. Generalmente, es apropiada una dosis diaria de aproximadamente 0,67 a aproximadamente 13,3 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 1,33 a aproximadamente 10,67 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 2,00 a aproximadamente 8,00 mg/kg de peso corporal, y aún más preferiblemente de aproximadamente 2,33 a aproximadamente 5,33 mg/kg de peso corporal, por ejemplo aproximadamente 5,33 mg/kg de peso corporal, cuando se administra en una composición de la invención. La dosis diaria puede administrarse en una a cuatro dosis al día, preferiblemente dos dosis al día. Para la mayoría de los pacientes se prefiere la administración de una composición de la invención en la proporción de una unidad de dosificación de 200 mg o dos unidades de dosificación de 100 mg dos veces al día.

Para el tratamiento del dolor, pueden usarse composiciones de la invención para proporcionar una dosificación diaria de celecoxib de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg, más preferiblemente de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 500 mg y aún más preferiblemente de aproximadamente 175 a aproximadamente 400, por ejemplo aproximadamente 200 mg. Generalmente es apropiada una dosis diaria de celecoxib de aproximadamente 0,67 a aproximadamente 13,3 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 1,33 a aproximadamente 8,00 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 2,00 a aproximadamente 6,67 mg/kg de peso corporal y aún más preferiblemente de aproximadamente 2,33 a aproximadamente 5,33 mg/kg de peso corporal, por ejemplo aproximadamente 2,67 mg/kg de peso corporal, cuando se administra en una composición de la invención. La dosis diaria puede administrarse en una a cuatro dosis al día. Se prefiere la administración de la composición de la invención en la proporción de una unidad de dosificación de 50 mg cuatro veces al día, una unidad de dosificación de 100 mg o dos unidades de dosificación de 50 mg dos veces al día o una unidad de dosificación de 200 mg, dos unidades de dosificación de 100 mg o cuatro unidades de dosificación de 50 mg una vez al día.

## ES 2 236 011 T3

En general, una composición de la invención preferiblemente se administra a una dosis y frecuencia adecuadas para proporcionar una concentración media de celecoxib en suero sanguíneo de al menos aproximadamente 100 ng/ml en un sujeto durante un periodo de aproximadamente 24 horas desde el momento de la administración.

5 Aunque la cantidad de celecoxib en las composiciones de la invención preferiblemente está en un intervalo descrito en este documento, las composiciones también pueden ser útiles para la administración de una cantidad de celecoxib que está fuera de los intervalos de dosificación descritos. Para otros inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, pueden seleccionarse dosis apropiadas haciendo referencia a la bibliografía de patentes citada anteriormente en este documento.

10 Pueden prepararse nanopartículas que comprenden o que constan esencialmente de un compuesto inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 de baja solubilidad en agua, tal como celecoxib, deracoxib, valdecoxib o rofecoxib, de acuerdo con cualquier proceso aplicado previamente a la preparación de otros fármacos poco solubles en agua en forma nanoparticulada. En las Patente de Estados Unidos N° 4.826.689, 5.145.684, 5.298.262, 5.302.401, 5.336.507, 5.340.564,  
15 5.346.702, 5.352.459, 5.354.560, 5.384.124, 5.429.824, 5.510.118, 5.518.738, 5.503.723, 5.534.270, 5.536.508, 5.552.160, 5.560.931, 5.560.932, 5.565.188, 5.569.448, 5.571.536, 5.573.783, 5.580.579, 5.585.108, 5.587.143, 5.591.456, 5.662.883, 5.665.331, 5.718.919 y 5.747.001 citadas anteriormente y en las Publicaciones Internacionales N° WO 93/25190, WO 96/24336 y WO 98/35666, citadas anteriormente, incorporándose la descripción pertinente de todas ellas como referencia en este documento, se describen de forma ilustrativa procesos adecuados, sin restricción, para estos otros fármacos. Un especialista habitual en la técnica adaptará fácilmente los procesos de este documento descritos para la preparación de un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 selectivo poco soluble en agua, por ejemplo celecoxib, deracoxib, valdecoxib o rofecoxib, en forma nanoparticulada.

25 Cualquier excipiente empleado en una composición de la invención puede ser sólido, líquido o ambos. La composición preferiblemente contiene de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 95%, preferiblemente de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 90%, más preferiblemente de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 85%, y aún más preferiblemente de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 80% en peso del inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, de manera ilustrativa celecoxib. Pueden prepararse composiciones de la invención que contienen excipientes por cualquiera de las técnicas bien conocidas de farmacia que comprenden mezclar los excipientes con un fármaco o agente terapéutico, con la excepción de que en el presente caso el fármaco o agente terapéutico,  
30 particularmente un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, se prepara al menos parcialmente, opcionalmente junto con uno o más excipientes, en forma nanoparticulada como se ha indicado anteriormente.

35 Una composición de la invención contiene una cantidad deseada de un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, ilustrativamente celecoxib, por unidad de dosificación y puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una píldora, una cápsula dura o blanda, una gragea, una oblea, un polvo dispensable, gránulos, una suspensión, un elixir, un líquido o cualquier otra forma adaptada razonablemente para la administración oral. Tal composición preferiblemente se realiza en forma de unidades de dosificación discretas que contienen cada una una cantidad predeterminada del inhibidor de la ciclooxigenasa-2, tales como comprimidos o cápsulas. Estas formas de dosificación oral pueden comprender además, por ejemplo, agentes tamponantes. Además pueden prepararse comprimidos, píldoras y similares con o sin recubrimientos.

45 Las composiciones de la invención adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen, por ejemplo, grageas que comprenden el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 en una base aromatizada, tal como sacarosa, y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

50 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen suspensiones farmacéuticamente aceptables, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como agua. Tales composiciones también pueden comprender, por ejemplo, agentes humectantes, emulsionantes y de suspensión, y agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumes.

55 Como se ha indicado anteriormente, pueden prepararse composiciones que contienen excipientes de la invención por cualquier método de farmacia adecuado, que incluye la etapa de asociar el inhibidor de la ciclooxigenasa-2, al menos parcialmente en forma nanoparticulada, y el o los excipientes. En general, tales composiciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el compuesto inhibidor de la ciclooxigenasa-2 parcial o totalmente nanoparticulado (denominado algunas veces en lo sucesivo "compuesto nanoparticulado") con un diluyente líquido o finamente dividido, o ambos, y después, si es necesario o se desea, encapsulando o dando forma al producto. Por ejemplo, un comprimido puede prepararse comprimiendo o moldeando un polvo o gránulos del compuesto nanoparticulado, junto con uno o más excipientes. Los comprimidos de compresión puede prepararse por compresión, en una máquina adecuada, de una composición fluida, tal como un polvo o gránulos, que comprende el compuesto nanoparticulado opcionalmente mezclado con uno o más agentes aglutinantes, lubricantes, diluyentes inertes, agentes humectantes y/o agentes de dispersión. Los comprimidos moldeados pueden obtenerse por moldeo, en una máquina adecuada, del compuesto nanoparticulado humedecido con un diluyente líquido inerte.

65 Como se ha indicado anteriormente, las composiciones de la presente invención comprenden un compuesto inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 parcial o totalmente nanoparticulado, particularmente celecoxib, en una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz por unidad de dosificación en combinación con uno o más excipientes

## ES 2 236 011 T3

farmacéuticamente aceptables apropiados para la administración oral. Las composiciones de la presente invención preferiblemente comprenden el compuesto nanoparticulado en una cantidad deseada mezclado con uno o más excipientes seleccionados entre el grupo compuesto por diluyentes, disgregantes, agentes aglutinantes, adhesivos, agentes humectantes, lubricantes y agentes anti-adherentes farmacéuticamente aceptables. Además, las propias nanopartículas pueden contener opcionalmente uno o más polímeros de matriz y/o agentes modificadores de la superficie como se describe en varias de las referencias citadas anteriormente. Más preferiblemente, tales composiciones se transforman en comprimidos o se encapsulan para la administración conveniente en forma de cápsulas o comprimidos de liberación inmediata.

Por medio de una selección y combinación apropiada de excipientes, pueden proporcionarse composiciones que presenten un mejor rendimiento con respecto a, entre otras propiedades, la eficacia, biodisponibilidad, tiempo de eliminación, estabilidad, compatibilidad del celecoxib y materiales de vehículo, seguridad, perfil de disolución, perfil de disgregación y/u otras propiedades farmacocinéticas, químicas y/o físicas. Los excipientes preferiblemente son solubles en agua o dispersables en agua y tienen propiedades humectantes para compensar la baja solubilidad acuosa e hidrofobia del inhibidor de la ciclooxigenasa-2. Cuando la composición se formula como un comprimido, la combinación de excipientes seleccionada proporciona comprimidos que pueden presentar mejoras, entre otras propiedades, en los perfiles de disolución y disgregación, dureza, resistencia al aplastamiento y/o friabilidad.

Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Los diluyentes adecuados incluyen, individualmente o en combinación, lactosa USP; lactosa USP, anhidra, lactosa USP secada por pulverización; almidón USP; almidón comprimible directamente; manitol USP; sorbitol; dextrosa monohidrato; celulosa microcristalina NF; fosfato cálcico dibásico dihidrato NF; diluyentes basados en sacarosa; azúcar de pastelería; sulfato cálcico monobásico monohidrato; sulfato cálcico dihidrato NF; lactato cálcico trihidrato granular NF; dextratos NF (por ejemplo, Emdex); Celutab; dextrosa (por ejemplo, Cerelosa); inositol; sólidos de cereales hidrolizados tales como Maltrons y Mor-Rex; amilosa; Rexcel; celulosa en polvo (por ejemplo, Elcema); carbonato cálcico; glicina; bentonita; polivinilpirrolidona; y similares. Tales diluyentes, cuando están presentes, constituyen en total de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 99%, preferiblemente de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 85% y más preferiblemente de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 80% del peso total de la composición. El diluyente o diluyentes seleccionados preferiblemente presentan propiedades de fluidez adecuadas y, cuando se desean comprimidos, compresibilidad.

Son diluyentes preferidos la lactosa y la celulosa microcristalina, individualmente o en combinación. Los dos diluyentes son químicamente compatibles con el celecoxib. El uso de celulosa microcristalina extragranular (es decir, celulosa microcristalina añadida a un composición granulada húmeda después de la etapa de secado) puede usarse para mejorar la dureza (para los comprimidos) y/o el tiempo de disgregación. Se prefiere particularmente la lactosa, especialmente la lactosa monohidrato. La lactosa típicamente proporciona composiciones que tienen velocidades de liberación adecuadas del inhibidor de la ciclooxigenasa-2, estabilidad, fluidez previa a la compresión y/o propiedades de secado a un coste de diluyente relativamente bajo. Proporciona una substrato de alta densidad que ayuda a la densificación durante la granulación (cuando se emplea granulación en húmedo) y, por lo tanto, mejora las propiedades de fluidez de la mezcla.

Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden uno o más disgregantes farmacéuticamente aceptables como excipientes, particularmente para formulaciones de comprimidos. Los disgregantes adecuados incluyen, individualmente, o en combinación, almidones; almidón glicolato sódico; arcillas (tales como Veegum HV); celulosas (tales como celulosa purificada, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y carboximetilcelulosa); alginatos; almidones de maíz pregelatinizados (tales como National 1551 y National 1550); crospovidona USP NF; y gomas (tales como agar, guar, algarrobilla, karaya, pectina y tragacanto). En cualquier etapa adecuada durante la preparación de la composición se pueden añadir disgregantes, particularmente antes de la granulación o durante la etapa de lubricación antes de la compresión. Tales disgregantes, si están presentes, constituyen un total de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 30%, preferiblemente de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 10%, y más preferiblemente de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 5% del peso total de la composición.

La croscarmelosa sódica es un disgregante preferido para la disgregación de comprimidos o cápsulas y, cuando está presente, preferiblemente constituye de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 10%, más preferiblemente de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 6% y aún más preferiblemente de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 5% del peso total de la composición. La croscarmelosa sódica confiere capacidades de disgregación intragranular superiores a las composiciones de la presente invención.

Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden uno o más agentes aglutinantes o adhesivos farmacéuticamente aceptables como excipientes, particularmente para formulaciones de comprimidos. Tales agentes aglutinantes y adhesivos preferiblemente imparten suficiente cohesión al polvo a comprimir como para permitir operaciones de procesamiento normales tales como el dimensionamiento, lubricación, compresión y envasado, pero permite que el comprimido se disgregue y la composición se absorba tras la ingestión. Los agentes aglutinantes y adhesivos adecuados incluyen, de forma individual o en combinación, goma arábiga; tragacanto; sacarosa; gelatina; glucosa; almidón; materiales de celulosa tales como, pero sin limitación, metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica (por ejemplo, Tylose); ácido alginico y sales de ácido alginico; silicato de magnesio y aluminio; polietilenglicol; goma guar; ácidos de polisacárido; bentonitas; polivinilpirrolidona; polimetacrilatos; hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); hidroxipropilcelulosa (Klucel); etilcelulosa (Ethocel); almidón pregelatinizado (tal como National 1511 y Starch 1500). Tales agentes

## ES 2 236 011 T3

aglutinantes y/o adhesivos, cuando están presentes, constituyen en total de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 25%, preferiblemente de aproximadamente un 0,75% a aproximadamente un 15% y más preferiblemente de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% del peso total de la composición.

5 La polivinilpirrolidona es un agente aglutinante preferido usado para impartir propiedades cohesivas a una mezcla en polvo del inhibidor de la ciclooxigenasa-2 y otros excipientes para granulación. La polivinilpirrolidona, cuando está presente, preferiblemente constituye de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 10%, más preferiblemente de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 7% y aún más preferiblemente de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 5% del peso total de la composición. Pueden usarse viscosidades de polivinilpirrolidona de hasta  
10 aproximadamente 20 cPs, aunque se prefieren viscosidades de aproximadamente 6 cPs o menores, particularmente de aproximadamente 3 cPs o menores. La polivinilpirrolidona proporciona cohesión a la mezcla de polvo y facilita la aglutinación necesaria para formar gránulos durante la granulación en húmedo.

15 El compuesto inhibidor de la ciclooxigenasa-2 usado en la presente invención, particularmente el celecoxib, es muy insoluble en soluciones acuosas. Por consiguiente, las composiciones de la invención, opcionalmente pero preferiblemente, comprenden uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Tales agentes humectantes preferiblemente se seleccionan para mantener el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 en asociación con agua, un estado que se considera que mejora la biodisponibilidad relativa de la composición. Los agentes humectantes adecuados incluyen, individualmente o en combinación, ácido oleico; monoestearato de glicerilo; monooleato de sorbitán; monolaurato de sorbitán; oleato de trietanolamina; monooleato de polioxietileno sorbitán; monolaurato de polioxietileno sorbitán; oleato sódico; y lauril sulfato sódico. Se prefieren agentes humectantes que son tensioactivos aniónicos. Tales agentes humectantes, cuando están presentes, constituyen en total de aproximadamente un 0,25% a aproximadamente un 15%, preferiblemente de aproximadamente un 0,4% a aproximadamente un 10% y más preferiblemente de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 5% del peso total de la composición.

25 El lauril sulfato sódico es un agente humectante preferido. El lauril sulfato sódico, cuando está presente, constituye de aproximadamente un 0,25% a aproximadamente un 7%, más preferiblemente de aproximadamente un 0,4% a aproximadamente un 6% y aún más preferiblemente de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 5% del peso total de la composición.

30 Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables y/o deslizantes como excipientes. Los lubricantes y/o deslizantes adecuados incluyen, individualmente o en combinación, behapato de glicerilo (Compritol 888); estearatos (de magnesio, calcio y sodio); ácido esteárico; aceites vegetales hidrogenados (por ejemplo, Sterotex); talco; ceras, Stearowet; ácido bórico; benzoato sódico; acetato sódico; fumarato sódico; cloruro sódico; DL-leucina; polietilenglicoles (por ejemplo, Carbowax 4000 y Carbowax 6000); oleato sódico; lauril sulfato sódico; y lauril sulfato de magnesio. Tales lubricantes, cuando están presentes, constituyen en total de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10%, preferiblemente de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 8% y más preferiblemente de aproximadamente un 0,25% a aproximadamente un 5% del peso total de la composición.

40 El estearato de magnesio es un lubricante preferido usado, por ejemplo, para reducir la fricción entre el equipo y la mezcla granulada durante la compresión de las formulaciones de comprimidos.

45 En las composiciones de la invención pueden incluirse otros excipientes (tales como agentes anti-adherentes, colorantes, aromatizantes, edulcorantes y conservantes) que son conocidos en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, puede añadirse óxido de hierro a la composición para proporcionar un color amarillo.

50 En una realización de la presente invención, la composición está en forma de cápsulas o comprimidos de dosificación unitaria y comprende un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 parcial o totalmente nanoparticulado, particularmente celecoxib, en una cantidad deseada junto con un agente aglutinante. Tal composición preferiblemente comprende además uno o más excipientes seleccionados entre el grupo compuesto por diluyentes, disgregantes, agentes aglutinantes, agentes humectantes y lubricantes farmacéuticamente aceptables. Más preferiblemente, la composición comprende uno o más excipientes seleccionados entre el grupo compuesto por lactosa, lauril sulfato sódico, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y celulosa microcristalina. Aún más preferiblemente, la composición comprende lactosa monohidrato y croscarmelosa sódica. Incluso más preferiblemente, la composición comprende además uno o más de los materiales de vehículo lauril sulfato sódico, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.

60 Aunque las composiciones de cápsula y de comprimido de dosificación unitaria de la invención pueden prepararse, por ejemplo, por encapsulación directa o compresión directa, preferiblemente se granulan en húmedo antes de la encapsulación o compresión. La granulación en húmedo, entre otros efectos, densifica las composiciones molidas dando como resultado mejores propiedades de fluidez, mejores características de compresión y una dosificación o distribución de peso más fácil de las composiciones para encapsulación o para formación de comprimidos. El tamaño de las partículas secundarias resultantes de la granulación (es decir, el tamaño de los gránulos), no es muy crítico, siendo  
65 importante únicamente que el tamaño medio de los gránulos sea preferiblemente tal que permita una manipulación y procesamiento conveniente y, en el caso de los comprimidos, permita la formación de una mezcla directamente comprimible que forme comprimidos farmacéuticamente aceptables.

## ES 2 236 011 T3

Las densidades aparente y en masa de los gránulos normalmente son de aproximadamente 0,3 g/ml a aproximadamente 1,0 g/ml.

5 Los excipientes para las composiciones de cápsulas y comprimidos de la invención preferiblemente se seleccionan para proporcionar un tiempo de disgregación menor de aproximadamente 30 minutos, preferiblemente de aproximadamente 25 minutos o menos, más preferiblemente de aproximadamente 20 minutos o menos, y aún más preferiblemente de aproximadamente 15 minutos o menos.

10 Para las formulaciones de comprimidos, la mezcla completa en una cantidad suficiente para obtener un lote uniforme de comprimidos se somete al proceso de formación de comprimidos en una máquina de comprimidos de escala de producción convencional a una presión de compresión normal (por ejemplo, aplicando una fuerza de aproximadamente 1 kN a aproximadamente 50 kN en una matriz típica de formación de comprimidos). Puede emplearse cualquier dureza de comprimidos conveniente con respecto a la manipulación, fabricación, almacenamiento e ingestión. Para comprimidos de 100 mg, la dureza preferiblemente es de al menos 4 kP, más preferiblemente de al menos aproximadamente 5 kP, y aún más preferiblemente de al menos aproximadamente 6 kP. Para comprimidos de 200 mg, la dureza preferiblemente es de al menos 7 kP, más preferiblemente de al menos aproximadamente 9 kP y aún más preferiblemente de al menos aproximadamente 11 kP. Sin embargo, esta mezcla no debe comprimirse en tal medida que haya una dificultad posterior para conseguir la hidratación cuando se expone al fluido gástrico.

20 Para las formulaciones de comprimidos, la friabilidad de los comprimidos preferiblemente es menor de aproximadamente un 1,0%, más preferiblemente menor de un 0,8%, y aún más preferiblemente menor de aproximadamente un 0,5% en un ensayo convencional.

25 La presente invención también describe (pero no reivindica como tal) un método terapéutico para tratar una afección o trastorno en el que está indicado el tratamiento con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, comprendiendo el método la administración oral de una o más unidades de dosificación de una composición de la invención a un sujeto que lo necesite. El régimen de dosificación para prevenir, proporcionar alivio o mejorar la afección o trastorno preferiblemente corresponde a los tratamientos de una vez al día o de dos veces al día descritos anteriormente, pero puede modificarse de acuerdo con una diversidad de factores. Estos factores incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta y estado médico del sujeto, y la naturaleza y gravedad del trastorno. De esta manera, el régimen de dosificación empleado realmente puede variar ampliamente y, por lo tanto, puede desviarse de los regímenes de dosificación preferidos indicados anteriormente.

35 El tratamiento inicial de un sujeto que padece una afección o trastorno en el que está indicado el tratamiento con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 puede comenzar con las dosificaciones indicadas anteriormente. El tratamiento generalmente se continúa cuando sea necesario durante un periodo de varias semanas a varios meses o años hasta que se haya controlado o eliminado la afección o trastorno. Los sujetos sometidos a tratamiento con una composición de la invención pueden controlarse rutinariamente por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica para determinar la eficacia de la terapia. El análisis continuo de estos datos permite la modificación del régimen de tratamiento durante la terapia de forma que se administren cantidades óptimamente eficaces del inhibidor de la ciclooxigenasa-2 en cualquier punto de tiempo, y de forma que también pueda determinarse la duración del tratamiento. De esta manera, el régimen de tratamiento/programa de dosificación puede modificarse de manera racional durante el transcurso de la terapia de forma que se administre la menor cantidad del inhibidor de la ciclooxigenasa-2 que presenta una eficacia satisfactoria, y de forma que la administración se continúe únicamente durante el tiempo necesario para tratar satisfactoriamente la afección o el trastorno.

50 La presente invención también se refiere a métodos para la preparación de composiciones que comprenden un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 poco soluble en agua, particularmente celecoxib, parcial o totalmente en forma nanoparticulada de acuerdo con la invención. Más particularmente, la invención se refiere a métodos para preparar tales composiciones en forma de comprimidos o cápsulas de dosificación unitaria discretos, de forma que cada comprimido o cápsula contenga una cantidad del inhibidor de la ciclooxigenasa-2 suficiente para proporcionar un inicio rápido del efecto terapéutico como se ha descrito anteriormente en este documento, y preferiblemente un efecto terapéutico continuo durante aproximadamente 12 a 24 horas. Cada comprimido o cápsula preferiblemente contiene de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg, por ejemplo aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 200 mg del inhibidor de la ciclooxigenasa-2, particularmente celecoxib. De acuerdo con la presente invención, pueden emplearse métodos de granulación en húmedo, granulación en seco o compresión o encapsulación directa para preparar las composiciones de comprimidos o cápsulas de la invención.

60 La granulación en húmedo es un método preferido para preparar composiciones farmacéuticas de la presente invención. En el proceso de granulación en húmedo, inicialmente se muele o microniza hasta un intervalo deseado de tamaños de partículas mayores de 1 mm cualquier porción del inhibidor de la ciclooxigenasa-2 que no se vaya a incluir en la forma nanoparticulada (si se desea, junto con uno o más materiales de vehículo). Aunque pueden usarse diversos molinos o trituradores convencionales, la molienda de impacto, tal como la molienda en un molino de muñequillas, del fármaco proporciona una mejor uniformidad de la mezcla a la composición final con respecto a otros tipos de molienda. Durante la molienda puede ser necesaria la refrigeración del material que se está moliendo, por ejemplo, usando nitrógeno líquido, para evitar el calentamiento del inhibidor de la ciclooxigenasa-2 a temperaturas indeseables. El tamaño de partículas  $D_{90}$  durante esta etapa de molienda preferiblemente se reduce a menos de aproximadamente 25 mm.

El inhibidor de la ciclooxigenasa-2 triturado o micronizado, si está presente, después se mezcla con la cantidad deseada de inhibidor de la ciclooxigenasa-2 en forma nanoparticulada, preparada por cualquier proceso conocido en la técnica como se ha indicado anteriormente en este documento, para proporcionar un compuesto inhibidor de la ciclooxigenasa-2 parcial o totalmente nanoparticulado ("el compuesto nanoparticulado"). De manera simultánea o posteriormente, el compuesto nanoparticulado se mezcla, por ejemplo, en un mezclador/granulador de alto cizallamiento, mezclador planetario, mezclador de doble cubierta o mezclador Sigma, con uno o más excipientes, incluyendo excipientes que se han molido junto con el celecoxib o están presentes en las nanopartículas, para formar una mezcla de polvo seco. Típicamente, el compuesto nanoparticulado se mezcla con uno o más diluyentes, disgregantes y/o agentes aglutinantes y, opcionalmente, uno o más agentes humectantes en esta etapa, pero como alternativa, todo o una porción de uno o más de los excipientes puede añadirse en una etapa posterior. Por ejemplo, en formulaciones de comprimidos en las que se emplea croscarmelosa sódica como disgregante, se ha descubierto que la adición de una porción de la croscarmelosa sódica durante la etapa de mezcla (proporcionando croscarmelosa sódica intragranular) y la adición de la porción restante después de la etapa de secado descrita más adelante (proporcionando croscarmelosa sódica extragranular) puede mejorar la disgregación de los comprimidos producidos. En esta situación, se añade intragranularmente preferiblemente de aproximadamente un 60% a aproximadamente un 75% de la croscarmelosa sódica y se añade extragranularmente de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 40% de la croscarmelosa sódica. De forma similar, para formulaciones de comprimidos, se ha descubierto que la adición de celulosa microcristalina después de la etapa de secado posterior (celulosa microcristalina extragranular) puede mejorar la compresibilidad de los gránulos y la dureza de los comprimidos preparados a partir de los gránulos.

Esta etapa de mezcla del proceso preferiblemente comprende mezclar el compuesto nanoparticulado, lactosa, polivinilpirrolidona y croscarmelosa sódica. Se ha descubierto que unos tiempos de mezcla tan cortos como de tres minutos pueden proporcionar una mezcla de polvo seco que tiene una distribución suficientemente uniforme del inhibidor de la ciclooxigenasa-2.

Después se añade agua, preferiblemente agua purificada, a la mezcla de polvo seco y la mezcla se combina durante un periodo adicional de tiempo, para formar una mezcla granulada en húmedo. Preferiblemente se usa un agente humectante, y éste preferiblemente primero se añade al agua y se mezcla durante al menos 15 minutos, preferiblemente al menos 20 minutos, antes de añadir el agua a la mezcla de polvo seco. El agua puede añadirse a la mezcla de una vez, gradualmente durante un periodo de tiempo o en varias porciones durante un periodo de tiempo. El agua preferiblemente se añade gradualmente durante un periodo de tiempo. Como alternativa, el agente humectante puede añadirse a la mezcla de polvo seco y después puede añadirse agua a la mezcla resultante. Se prefiere un periodo adicional de mezcla después de completarse la adición del agua para asegurar la distribución uniforme del agua en la mezcla.

Preferiblemente, la mezcla granulada en húmedo después se muele en húmedo, por ejemplo con un molino clasificador, para eliminar las aglomeraciones grandes de material que se forman como subproducto de la operación de granulación en húmedo. Si no se eliminan, estas aglomeraciones prolongarían la posterior operación de secado en lecho fluidizado y aumentaría la variación con respecto al control de la humedad.

La mezcla granulada en húmedo o molida en húmedo después se seca, por ejemplo, en una estufa o un secador de lecho fluidizado, preferiblemente un secador de lecho fluidizado, para formar gránulos secos. Si se desea, la mezcla granulada en húmedo puede extruirse o esferonizarse antes del secado. Para el proceso de secado, las condiciones tales como la temperatura de entrada de aire y el tiempo de secado se ajustan para conseguir el contenido de humedad deseado para los gránulos secos. Puede ser deseable combinar dos o más secciones de granulación para esta etapa de secado y las etapas de procesamiento posteriores.

En la medida en la que sea necesario, los gránulos secos después se reducen en tamaño en la preparación para la compresión o encapsulación. Pueden emplearse equipos de reducción del tamaño de las partículas convencionales tales como osciladores o molinos de impacto (tales como molinos Fitz).

Se ha observado una ligera reducción en el tamaño de los gránulos según aumenta el tiempo de mezcla para mezclas que contienen menores cantidades de agua. Se hipotetiza que cuando la concentración de agua es demasiado baja como para activar completamente el agente aglutinante empleado, las fuerzas cohesivas entre las partículas primarias dentro de los gránulos son insuficientes para sobrevivir a las fuerzas de cizallamiento generadas por las paletas de mezcla y se produce desgaste del tamaño de los gránulos en lugar de un crecimiento. A la inversa, el aumento de la cantidad de agua para activar completamente al agente aglutinante, permite que las fuerzas cohesivas entre las partículas primarias sobrevivan a las fuerzas de cizallamiento generadas por las paletas de mezcla y se produce crecimiento de los gránulos en lugar de desgaste al aumentar el tiempo de mezcla y/o la velocidad de adición de agua. La variación del tamaño del tamiz del molino de mollienda en húmedo tiende a tener un mayor impacto sobre el tamaño de los gránulos que la variación de la velocidad de alimentación y/o la velocidad del molino.

Los gránulos secos después se ponen en un mezclador adecuado, tal como un mezclador de doble cubierta, y opcionalmente se añade un lubricante (tal como estearato de magnesio) y cualquier material de vehículo adicional (tal como celulosa microcristalina extragranular y/o croscarmelosa sódica extragranular en ciertas formulaciones de comprimidos) para formar una mezcla combinada final. Cuando los diluyentes incluyen celulosa microcristalina, se ha descubierto que la adición de una porción de la celulosa microcristalina durante esta etapa aumenta materialmente la compresibilidad de los gránulos y la dureza de los comprimidos. Sin embargo, el aumento de la cantidad de estearato

## ES 2 236 011 T3

de magnesio por encima de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 2% tiende a reducir la dureza de los comprimidos y aumentar la friabilidad y el tiempo de disolución.

Esta mezcla combinada final después se encapsula (o, si se van a preparar comprimidos, se comprime para dar comprimidos del peso y dureza deseada usando una herramienta de dimensiones apropiadas). Pueden emplearse técnicas de compresión y encapsulación convencionales conocidas para los especialistas habituales en la técnica. Se obtienen resultados adecuados en el caso de las cápsulas empleando alturas del lecho que varían de aproximadamente 20 mm a aproximadamente 60 mm, variando los parámetros del compactación de aproximadamente 0 a aproximadamente 5 mm, y velocidades de aproximadamente 60.000 cápsulas por hora a aproximadamente 130.000 cápsulas por hora. La formación de bloques puede minimizarse o eliminarse usando el parámetro de menor compactación al que puede mantenerse el control del peso de las cápsulas. Cuando se desean comprimidos recubiertos, pueden emplearse técnicas de recubrimiento convencionales conocidas para los especialistas en la técnica.

Esta combinación de operaciones unitarias produce gránulos que son uniformes en el contenido de inhibidor de la ciclooxigenasa-2, particularmente celecoxib, a nivel de dosificación unitaria, que se disgregan rápidamente, que fluyen con suficiente facilidad como para que la variación de peso pueda controlarse de forma fiable durante el rellenado de las cápsulas o la formación de los comprimidos, y que tienen una densidad en masa suficiente como para que el lote pueda procesarse en el equipo seleccionado y puedan introducirse dosis individuales en las matrices de comprimidos o en las cápsulas especificadas.

La presente invención también se refiere al uso de composiciones de la invención en la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones y trastornos mediados por la ciclooxigenasa-2, en particular afecciones y trastornos en los que se desea o se necesita un inicio rápido del efecto terapéutico.

La presente invención también incluye una nueva forma en estado sólido de celecoxib, la Forma II de celecoxib. La presente solicitud también describe otra forma en estado sólido de celecoxib, la Forma I de celecoxib. Cada una de estas nuevas formas en estado sólido incluye formas cristalinas solvatadas, formas cristalinas no solvatadas y no hidratadas. Estas nuevas formas de celecoxib descritas en la presente solicitud poseen una o más de las propiedades químicas y/o físicas ventajosas descritas anteriormente con respecto a las otras formas en estado sólido descritas en este documento o descritas en otros sitios de la bibliografía.

En una realización descrita en el contexto de la invención, la forma en estado sólido comprende la Forma I de celecoxib. Sin limitar la invención, se cree que la Forma I de celecoxib tiene una mayor solubilidad y una velocidad de disolución más rápida que la Forma III, porque la Forma III es termodinámicamente más estable que la Forma I y porque la Forma III tiene una menor energía libre que la Forma I. Una velocidad rápida de disolución es útil porque al aumentar la velocidad de disolución de un fármaco típicamente aumenta su biodisponibilidad.

La Forma I de celecoxib es una forma cristalina de celecoxib que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a aproximadamente 5,5, 5,7, 7,2 y 16,6 grados dos theta. La Forma I de celecoxib tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo substancialmente como el mostrado en el gráfico superior de la figura 1a. La Forma I de celecoxib tiene un punto de fusión de aproximadamente 162,5°C a aproximadamente 163°C, preferiblemente de aproximadamente 162,8°C. La Forma I de celecoxib tiene un máximo de endotermia de calorimetría de exploración diferencial a aproximadamente 163,3°C cuando se explora a 0,5°C/min como en la figura 3. La Forma I de celecoxib se caracteriza por el espectro IR mostrado en la figura 2, con un pico entre aproximadamente 3250 y 3260  $\text{cm}^{-1}$  y otro entre 3350 y 3360  $\text{cm}^{-1}$ , preferiblemente los picos están a aproximadamente 3256  $\text{cm}^{-1}$  y 3356  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente.

Otra realización descrita en el contexto de la invención es un método para preparar la Forma I de celecoxib, donde el método comprende cristalizar la Forma I de celecoxib en una mezcla de celecoxib y un disolvente, donde la cristalización se realiza a una temperatura por encima de la temperatura de transición enantiotrópica de la Forma I de celecoxib. Antes de la cristalización de la Forma I de celecoxib, el disolvente puede sembrarse con un cristal seminal de la Forma I de celecoxib, dando como resultado la producción de la Forma I de celecoxib con al menos aproximadamente un 5 por ciento en peso de pureza de fase, preferiblemente al menos aproximadamente un 10 por ciento en peso de pureza de fase, más preferiblemente al menos aproximadamente un 25 por ciento en peso de pureza de fase, más preferiblemente al menos aproximadamente un 50 por ciento en peso de pureza de fase, y aún más preferiblemente al menos aproximadamente un 90 por ciento en peso de pureza de fase.

La presente solicitud también describe la preparación de una forma cristalina de celecoxib donde el método comprende calentar un solvato de celecoxib produciendo de esta manera la Forma I de celecoxib. El solvato puede calentarse, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 160°C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 150°C, más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 70°C a aproximadamente 140°C, aún más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 130°C, aún más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 85°C a aproximadamente 120°C, más preferiblemente aún a una temperatura de aproximadamente 90°C a aproximadamente 110°C, y más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 100°C. El calentamiento puede realizarse durante cualquier periodo conveniente de tiempo, por ejemplo durante más de aproximadamente 1 minuto, preferiblemente durante más de aproximadamente 5 minutos, más preferiblemente durante más de aproximadamente 60 minutos, aún más preferiblemente durante aproximadamente 2 horas y aún más preferiblemente durante aproximadamente 4 horas o más. Además, este método puede realizarse a cualquier presión, preferiblemente por debajo de la presión atmosférica. El

## ES 2 236 011 T3

solvato usado en la presente invención comprende celecoxib y un disolvente. Por ejemplo, el disolvente puede ser un disolvente de amida. Los disolventes de amida útiles incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona y 1,1,3,3-tetrametilurea, o cualquier mezcla de estos disolventes. Un disolvente preferido es 1,1,3,3-tetrametilurea. Otro disolvente preferido es 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona. Otro disolvente preferido es 1-metil-2-pirrolidinona. Otro disolvente preferido es N,N-dimetilformamida. Otro disolvente preferido es N,N-dimetilacetamida.

El solvato puede prepararse por un proceso que comprende mezclar celecoxib con un disolvente de amida seleccionado entre el grupo compuesto por N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona y 1,1,3,3-tetrametilurea o cualquier mezcla de estos disolventes. Un disolvente preferido es 1,1,3,3-tetrametilurea. Otro disolvente preferido es 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona. Otro disolvente preferido es 1-metil-2-pirrolidinona. Otro disolvente preferido es N,N-dimetilformamida. Otro disolvente preferido es N,N-dimetilacetamida.

La presente solicitud también describe un método para producir la Forma I de celecoxib donde el método comprende triturar o moler la Forma III de celecoxib. Una etapa de molienda útil puede incluir, por ejemplo, molienda en húmedo o molienda en un molino de bolas. Una etapa de trituración útil puede incluir, por ejemplo, trituración o agitación.

La presente solicitud también describe un método para producir la Forma I de celecoxib, donde el método comprende triturar o moler un solvato de celecoxib. Una etapa de molienda útil puede incluir, por ejemplo, molienda en húmedo o molienda en un molino de bolas. Una etapa de trituración útil puede incluir, por ejemplo, trituración o agitación.

Otra realización descrita en el contexto de la presente invención es un método para producir la Forma I de celecoxib donde el método comprende fundir la Forma II de celecoxib y refrigerar la masa fundida produciendo de esta manera la Forma I de celecoxib.

Otra realización descrita en el contexto de la presente invención es un método para producir la Forma I de celecoxib donde el método comprende fundir la Forma III de celecoxib y refrigerar la masa fundida produciendo de esta manera la Forma I de celecoxib.

La presente solicitud también describe un método para producir la Forma I de celecoxib, donde el método comprende evaporar el disolvente de una solución de celecoxib. Por ejemplo, el disolvente puede ser un éter o un hidrocarburo, o una mezcla de un éter y un hidrocarburo. Preferiblemente, el disolvente comprende acetato de etilo y heptano, preferiblemente a una relación de 15:85. El presente método puede realizarse a cualquier presión, preferiblemente por debajo de la presión atmosférica. El método puede realizarse en un amplio intervalo de temperaturas, preferiblemente a aproximadamente 35°C.

En otra realización de la invención, la forma en estado sólido comprende la Forma II de celecoxib. Sin limitar la invención, se cree que la Forma II de celecoxib tiene mayor solubilidad y una velocidad de disolución más rápida que la Forma III, porque la Forma III es termodinámicamente más estable que la Forma II y porque la Forma III tiene una energía libre menor que la Forma II. Una rápida velocidad de disolución es útil porque al aumentar la velocidad de disolución de un fármaco típicamente se aumenta su biodisponibilidad.

La Forma II de celecoxib tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a aproximadamente 10,3, 13,8 y 17,7 grados dos theta. Una mezcla de Forma I y Forma II tiene los picos mostrados en el gráfico superior de la figura 1b. La Forma II de celecoxib tiene un punto de fusión de aproximadamente 161°C a aproximadamente 162°C, preferiblemente de aproximadamente 161,5°C. La Forma II de celecoxib tiene un máximo de endotermia de colorimetría de exploración diferencial a aproximadamente 162,0°C cuando se explora a 0,5°C/min.

Es de esperar que la Forma II de celecoxib tenga una mayor solubilidad y una disolución más rápida que la Forma III de celecoxib. La forma sólida de la presente invención tiene una pureza de fase de al menos aproximadamente un 5% de Forma II de celecoxib, preferiblemente al menos aproximadamente un 10% de Forma II de celecoxib, más preferiblemente al menos aproximadamente un 25% de Forma II de celecoxib, aún más preferiblemente al menos aproximadamente un 50% de Forma II de celecoxib, aún más preferiblemente al menos aproximadamente un 75% de Forma II de celecoxib, aún más preferiblemente al menos aproximadamente un 90% y aún más preferiblemente una forma substancialmente de fase pura de Forma II de celecoxib.

En otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma sólida de celecoxib y al menos un vehículo, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable, donde la forma sólida de celecoxib comprende al menos un 2% de Forma II de celecoxib, preferiblemente un 10% de Forma II de celecoxib, más preferiblemente un 50% de Forma II de celecoxib, y aún más preferiblemente un 98% de Forma II de celecoxib. En una realización preferida, la forma sólida del celecoxib es predominantemente la Forma II de celecoxib.

En otra realización de la presente invención, se describe un método (pero no se reivindica como tal) para tratar o prevenir una afección o trastorno mediado por la ciclooxigenasa-2 en un sujeto, comprendiendo el método administrar

## ES 2 236 011 T3

a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma II de celecoxib. Preferiblemente, la afección o trastorno mediado por la ciclooxigenasa-2 a tratar o prevenir es dolor, inflamación, artritis, crecimiento de un tumor, metástasis o poliposis adenomatosa familiar.

5 Otra realización descrita en el contexto de la invención es un método para preparar la Forma II de celecoxib a partir de una mezcla que comprende celecoxib y un disolvente, donde la cristalización se realiza a una temperatura por encima de la temperatura de transición enantiotrópica de la Forma II de celecoxib, produciendo de esta manera la Forma II de celecoxib. Antes de la cristalización de la Forma II de celecoxib, el disolvente puede sembrarse con un cristal seminal de Forma II de celecoxib, dando como resultado la producción de la Forma II de celecoxib  
10 con al menos aproximadamente un 5% en peso de pureza de fase, preferiblemente al menos aproximadamente un 10% en peso de pureza de fase y más preferiblemente al menos aproximadamente un 25% en peso de pureza de fase.

15 La presente invención también se refiere a la preparación de una forma cristalina de celecoxib donde el método implica calentar un solvato de celecoxib, produciendo de esta manera la Forma II de celecoxib. El solvato se calienta a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 160°C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 145°C, más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 70°C a aproximadamente 140°C, aún más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 140°C, aún más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 90°C a aproximadamente 140°C, aún más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 100°C a aproximadamente 140°C, más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 110°C a aproximadamente 140°C, más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 120°C a aproximadamente 140°C, más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 125°C a aproximadamente 135°C y aún más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 130°C. El calentamiento se realiza durante más de aproximadamente un 1 minuto, preferiblemente durante más de aproximadamente 5 minutos, preferiblemente durante más de aproximadamente 60 minutos, aún más preferiblemente durante aproximadamente 2 horas y preferiblemente durante aproximadamente 4 horas o más. Además, este método puede realizarse a cualquier presión, preferiblemente por debajo de la presión atmosférica. El solvato usado en la presente invención comprende celecoxib y un disolvente. Por ejemplo, el disolvente puede ser un disolvente de amida. Los disolventes de amida útiles incluyen N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2  
20 (1H)-pirimidinona y 1,1,3,3-tetrametilurea, o cualquier mezcla de estos disolventes. Un disolvente preferido es 1,1,3,3-tetrametilurea. Otro disolvente preferido es 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona. Otro disolvente preferido es 1-metil-2-pirrolidinona. Otro disolvente preferido es N,N-dimetilformamida. Otro disolvente preferido es N,N-dimetilacetamida.

25 En otra realización de la presente invención en la que se prepara la Forma II de celecoxib por calentamiento de un solvato de celecoxib para producir la Forma II de celecoxib, el solvato se prepara por un proceso que comprende mezclar celecoxib con un disolvente de amida seleccionado entre el grupo compuesto por N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, y 1,1,3,3-tetrametilurea, o cualquier mezcla de estos disolventes, preferiblemente 1,1,3,3-tetrametilurea, más preferiblemente 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, aún más preferiblemente 1-metil-2-pirrolidinona, aún más preferiblemente N,N-dimetilformamida, y preferiblemente N,N-dimetilacetamida.

35 Otra realización descrita en el contexto de la presente invención es una forma sólida de celecoxib que comprende la Forma I de celecoxib y la Forma II de celecoxib.

45 Otra realización descrita en el contexto de la presente invención es una forma sólida de celecoxib que comprende la Forma I de celecoxib y la Forma III de celecoxib.

50 Otra realización de la presente invención es una forma sólida de celecoxib que comprende la Forma II de celecoxib y la Forma III de celecoxib.

Otra realización de la presente invención es una forma sólida de celecoxib que comprende la Forma I de celecoxib, la Forma II de celecoxib y la Forma III de celecoxib.

55 La presente invención también se refiere a un método para producir la Forma II de celecoxib donde el método comprende triturar o moler la Forma III de celecoxib. Una etapa de molienda útil puede incluir, por ejemplo, molienda en húmedo o molienda en un molino de bolas. Una etapa de trituración útil puede incluir, por ejemplo, trituración o agitación.

60 La presente invención también se refiere a un método para producir la Forma II de celecoxib donde el método comprende triturar o moler un solvato de celecoxib. Una etapa de molienda útil puede incluir, por ejemplo, molienda en húmedo o molienda en un molino de bolas. Una etapa de trituración útil puede incluir, por ejemplo, trituración o agitación.

65 Otra realización descrita en el contexto de la presente invención es un método para producir la Forma II de celecoxib donde el método comprende fundir la Forma I de celecoxib y enfriar la mezcla fundida produciendo de esta manera la Forma II de celecoxib.

## ES 2 236 011 T3

Otra realización descrita en el contexto de la presente invención es un método para producir la Forma II de celecóxib donde el método comprende fundir la Forma III de celecóxib y enfriar la masa fundida produciendo de esta manera la Forma II de celecóxib.

5 La Forma III de celecóxib se produce por cristalización de celecóxib en un disolvente que comprende isopropanol y agua (véase, por ejemplo el documento U.S. 5.910.597).

La Forma III de celecóxib tiene una transición de fusión de calorimetría de exploración diferencial compleja. Cuando se explora a 0,5°C/min, la fusión de la Forma III de celecóxib se observa a aproximadamente 160,8°C, seguido de la recristalización para dar la Forma II de celecóxib y la posterior fusión de la Forma II a aproximadamente 162,0°C. La Forma III de celecóxib es la forma termodinámicamente estable de celecóxib.

### *Caracterización de Formas Cristalinas Polimórficas de Celecóxib*

15 Se usaron difracción de rayos X en polvo (PXR), Espectroscopía de Absorción Infrarroja (IR), y Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC), así como Espectroscopía Raman para caracterizar las Formas I y las Formas II.

### *Difracción de Rayos X en Polvo (PXR)*

20 Las diversas formas cristalinas de celecóxib pueden analizarse con un difractor de polvo Siemens D5000 o un difractor Inel Multipurpose. En el caso del difractor de polvo Siemens D5000, los datos de partida pueden medirse para valores de 2-theta de 2° a 50° con pasos de 0,02° y periodos de paso de dos segundos. En el caso del difractor Inel Multipurpose, las muestras se pusieron en un soporte de muestras de aluminio y los datos de partida se recogieron durante 30 minutos a todos los valores de dos theta simultáneamente.

25 Como se ilustra en la figura 1, las tres formas se podían distinguir fácilmente por PXR. Usando una fuente de rayos X de Cu (1,54 nm), se observaron las difracciones características a valores de 2-theta de aproximadamente 5,5°, 5,7°, 7,2° y 16,6° para la Forma I de celecóxib y de aproximadamente 10,3°, 13,8° y 17,7° para la Forma II de celecóxib.

### *Temperatura de Fusión/Descomposición*

30 Las temperaturas de fusión y/o descomposición de las formas cristalinas de celecóxib no solvatado se determinaron usando un calorímetro de exploración diferencial de TA Instruments 2920. Cada muestra (1-2 mg) se puso en un recipiente de aluminio sellado o no sellado y se calentaron a 0,5°C/minuto. Los intervalos de fusión/descomposición se definieron a partir del inicio extrapolado al máximo de la endotermia de fusión/descomposición.

35 Se han identificado tres formas polimórficas de celecóxib. La Forma I polimórfica de celecóxib se fundía a aproximadamente 162,8°C; la Forma II de celecóxib se fundía a aproximadamente 161,5°C; y la Forma III de celecóxib se fundía a aproximadamente 160,8°C. Tras la fusión, se ha observado que la Forma III de celecóxib recristaliza parcialmente a la Forma II de celecóxib o a la Forma I de celecóxib.

40 Se identificaron tres formas polimórficas y solvatos de N,N-dimetilacetamida (DMA) y N,N-dimetilformamida (DMF). Las propiedades físicas y las características de distinción de los nuevos polimorfos se muestran en la tabla 1.

45

TABLA 1

50

Forma	Punto de Fusión (°C)	$\Delta H$ (J/g)	Transiciones de Distinción*		
			IR	Raman	PXR (2 theta)
I	162,8	72	3256 cm <sup>-1</sup> 3356 cm <sup>-1</sup>	NA	5,5°, 5,7°, 7,2° y 16,6°
II**	161,5	<84	ninguno	712 cm <sup>-1</sup>	10,3°, 13,8° y 17,7°
III	160,8	91	---	---	---

\* Transiciones características no observadas para otras formas  
 \*\* No se han producido muestras puras de la Forma II de celecóxib

65

## ES 2 236 011 T3

### *Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC)*

Para caracterizar las formas polimórficas de celecoxib se usa DSC. La Forma I de celecoxib es el polimorfo de mayor fusión a 162,8°C con un máximo de endotermia a 163,3°C. La Forma II de celecoxib se funde a 161,5°C y tiene un máximo de endotermia a 162,0°C. Se observa una transición compleja para la Forma III de celecoxib. La complejidad de esta transición, que sólo se observa a velocidades de exploración lentas, representa la fusión de la Forma III de celecoxib, seguido de recristalización para dar la Forma II de celecoxib y la posterior fusión de la Forma II de celecoxib. Considerando sólo la transición endotérmica inicial, la Forma III de celecoxib se funde a 160,8°C y tiene un máximo de endotermia a 161,5°C. La DSC detecta bajo niveles de Forma I de celecoxib en la Forma III de celecoxib.

### *Espectroscopia de Absorción Infrarroja*

La IR distingue la Forma I de celecoxib de la Forma II de celecoxib y la Forma III de celecoxib (véase la figura 2).

Sin elaboración adicional, se cree que un especialista en la técnica puede, usando la descripción anterior, utilizar la presente invención en su mayor medida. Por lo tanto, las siguientes realizaciones específicas preferidas deben considerarse simplemente ilustrativas y no limitantes del resto de la descripción de ninguna manera.

### **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos contienen descripciones detalladas de los métodos de preparación de las formas cristalinas I y II de celecoxib descritas en esta solicitud. Estas descripciones detalladas sirven para ilustrar la invención.

Estas descripciones detalladas se presentan sólo con fines ilustrativos y no deben considerarse restrictivas del alcance de la invención. Todas las partes son en peso y las temperaturas están en grados centígrados a menos que se indique otra cosa. El material de partida de celecoxib usado en cada uno de los siguientes ejemplos se preparó de acuerdo con el documento U.S. 5910597.

### **Ejemplos Preparativos**

#### Ejemplo 1

*Preparación de un Solvato de DMA de Celecoxib (una relación de 1:1 de celecoxib-DMA)*

##### Método A

En un matraz de fondo redondo, se combinaron 4,84 g de celecoxib con aproximadamente 125 ml de DMA. El disolvente se retiró a presión reducida y a 60°C para inducir la cristalización. Los sólidos secos se recogieron en un filtro. Este proceso produjo 5 g de solvato 1:1. Como se determina por TGA a 10°C/min, la descomposición comenzó a aproximadamente 100°C con un máximo a aproximadamente 148°C, y una pérdida de peso total del 17%.

##### Método B

En un vaso de precipitados de 1 l, se pusieron 38,2 g de celecoxib en aproximadamente 1000 ml de DMA con agitación. La solución resultante se transfirió a un vaso de precipitados de 2 l. Se añadieron aproximadamente 400 ml de agua para producir la cristalización. Los cristales se aislaron por filtración. El rendimiento húmedo fue de 5,44 g. Se generaron recolecciones de cristales adicionales por medio de la adición de agua al filtrado. La TGA a 10°C/min demostró que la descomposición empezaba a aproximadamente 100°C con un máximo a aproximadamente 150°C y con una pérdida de peso total del 18% de disolvente.

#### Ejemplo 2

*Preparación de un solvato de DMF de Celecoxib (una relación de celecoxib-DMF 1:1)*

En una placa de cristalización, se disolvió aproximadamente 1 g de celecoxib en 50 ml de DMF. La placa de cristalización, cubierta con una lámina de aluminio, que se perforó con pequeños agujeros, se puso en una campana y se dejó evaporar a sequedad. Este proceso produjo aproximadamente 1,02 g. La TGA a 10°C/min mostró dos pérdidas de peso durante la descomposición que comenzó a aproximadamente 75°C y se continuó con un segundo máximo a aproximadamente 156°C. La pérdida de peso total fue del 13,4%.

## ES 2 236 011 T3

### Ejemplos de Trabajo

#### Ejemplo 1

##### 5 *Métodos Generales para Preparar la Forma I de Celecoxib* (sólo para referencia y/o comparación)

###### A. *Preparación de la Forma I de Celecoxib por Calentamiento de un Solvato de Celecoxib*

Un recipiente abierto de un solvato de celecoxib se calentó en una estufa a la menor temperatura a la que se observó la desolvatación. En resumen, se calentaron 0,3 g de celecoxib-DMA en una estufa a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 48 horas. El PXRD de la muestra resultante mostró reflexiones características debidas a la Forma I de celecoxib así como reflexiones de celecoxib-DMA; la TGA mostró una pérdida de peso del 9,6% centrada a aproximadamente 147°C, indicando una conversión de aproximadamente un 50% en la Forma I.

###### 15 B. *Preparación de la Forma I de Celecoxib por Evaporación*

Una muestra de alta pureza de celecoxib se cristalizó en acetato de etilo-heptano como disolvente por evaporación. Se purificó celecoxib (16,03 g) por cromatografía líquida preparativa usando 15/85 (v/v) de acetato de etilo/heptano y una columna de 150 mm (50,8 mm de diámetro interno) de gel de sílice de 40-63 µm. Las fracciones eluidas entre 270 ml y 900 ml se recogieron y se combinaron. El disolvente se retiró a aproximadamente 35°C al vacío para inducir la cristalización y se evaporó a sequedad. Este proceso produjo 8,6 g de Forma I de celecoxib. Los cristalizados carecían de disolvente, como se determina por TGA, y tenían el patrón de PXRD de la Forma I mostrado en la Figura 1a.

###### 25 C. *Preparación de la Forma I de Celecoxib por Fusión*

En general, el celecoxib se puso en un recipiente abierto y se fundió y después se dejó enfriar. Con más detalle, un vaso de precipitados que contenía celecoxib se calentó en una placa caliente a 170°C y el celecoxib se dejó fundir completamente. El celecoxib fundido después se vertió en un vidrio de reloj y se dejó enfriar. Por DSC, y exploración a 0,5°C/min, la masa fundida de la Forma I se observó a aproximadamente 163°C. También se observaron la masa fundida de la Forma III, la recristalización a la Forma II, y la masa fundida de la Forma II.

#### Ejemplo 2

##### 35 *Métodos Generales para Preparar la Forma II de Celecoxib*

###### A. *Preparación de la Forma II de Celecoxib por Calentamiento de un Solvato de Celecoxib*

###### 1. *Uso de un solvato de DMA*

En general, un recipiente abierto de un solvato de celecoxib-DMA se calentó en una estufa a una temperatura próxima al pico de temperatura al que se observaba la desolvatación. En resumen, en una estufa a aproximadamente 130°C, se calentaron 0,3 g de celecoxib-DMA durante aproximadamente 48 horas. El PXRD de la muestra resultante mostró reflexiones características debidas a la Forma II de celecoxib así como reflexiones de la Forma III de celecoxib; la DSC a 0,5°C/min mostró una sola endoterminia de fusión con un inicio a 161,4°C y un máximo a 161,9°C; la TGA no mostró pérdida de peso por debajo de 200°C. El patrón de difracción de rayos X en polvo de la mezcla se mostró en la figura 1B.

###### 2. *Uso de un solvato de DMF*

En general, un recipiente abierto de un solvato de celecoxib-DMF se calentó en una estufa cerca del pico de temperatura al que se observó la desolvatación. En resumen, en una estufa a aproximadamente 130°C, se calentaron durante una noche aproximadamente 0,2 g de celecoxib-DMF. El PXRD de la muestra resultante mostró reflexiones características debidas a la Forma II de celecoxib así como reflexiones de la Forma III de celecoxib; la DSC a 0,5°C/min mostró una endoterminia de fusión con un comienzo a 161,5°C y un máximo a 161,8°C, y una pequeña transición endotérmica con un máximo a aproximadamente 163,8°C (Forma I); la TGA no mostró pérdida de peso por debajo de 200°C.

###### B. *Preparación de la Forma II de Celecoxib a partir de la Forma III de Celecoxib, por Conversión Mecánica*

En general, la Forma III de celecoxib se trituró en un molino de bolas. En resumen, usando un wiggle-bug, la Forma III de celecoxib se trituró a una intensidad máxima durante 30 segundos. Los sólidos resultantes eran una mezcla de Forma III y Forma II que se determinó por difracción de rayos X en polvo.

###### C. *Preparación de Forma II de Celecoxib por Fusión*

Se fundió celecoxib en un tubo de ensayo a 170°C usando un baño de aceite. Se sumergió una espátula de Teflon en el celecoxib fundido, la espátula se retiró, se raspó y se recogieron los sólidos secos de la espátula. Los sólidos secos eran una mezcla de Forma II y Forma III como se determina por rayos X en polvo. La DSC a 10°C/min también demostró la presencia de Forma I.

# ES 2 236 011 T3

## REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de Forma II de celecoxib que tiene:

5 (i) un patrón de difracción de rayos X en polvo con un pico a aproximadamente 10,3, 13,8 o 17,7 grados dos theta,

(ii) un intervalo de fusión de aproximadamente 159°C a aproximadamente 164°C,

10 (iii) un máximo de endoterminia de calorimetría de exploración diferencial de aproximadamente 160,0°C a aproximadamente 164°,0°C.

2. La forma cristalina de la reivindicación, que tiene una pureza de fase de al menos aproximadamente un 75% de Forma II de celecoxib.

15 3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina de la reivindicación 1 o 2 y al menos un vehículo, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 4. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de Forma II de celecoxib de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una afección o trastorno mediado por la ciclooxigenasa-2 en un sujeto.

5. El uso de la reivindicación 4, donde la afección o trastorno es dolor, inflamación, artritis, crecimiento de un tumor, metástasis o poliposis adenomatosa familiar.

25 6. Un método para preparar una forma cristalina de Forma II de celecoxib de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el método comprende calentar un solvato de celecoxib a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 160°C durante más de aproximadamente 1 minuto, produciendo de esta manera la Forma II de celecoxib.

30 7. El método de la reivindicación 6, donde el calentamiento se realiza por debajo de la presión atmosférica.

8. El método de la reivindicación 6, donde el solvato de celecoxib comprende celecoxib y un disolvente de amida.

35 9. El método de la reivindicación 8, donde el disolvente de amida se selecciona entre el grupo compuesto por N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona y 1,1,3,3-tetrametilurea.

40 10. El método de la reivindicación 8, donde el solvato de celecoxib se prepara por un proceso que comprende mezclar celecoxib con un disolvente de amida seleccionado entre el grupo compuesto por N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona y 1,1,3,3-tetrametilurea.

11. Una forma sólida de celecoxib que comprende la Forma II de celecoxib de acuerdo con la reivindicación 2 y la Forma III de celecoxib.

45 12. Un método para producir la Forma II de celecoxib de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el método comprende triturar o moler la Forma III de celecoxib produciendo de esta manera la Forma II de celecoxib.

13. El método de la reivindicación 12, donde la molienda es molienda en húmedo.

50 14. El método de la reivindicación 12, donde la molienda es molienda en un molino de bolas.

15. El método de la reivindicación 12, donde la trituración se realiza por agitación.

55 16. Un método para producir la Forma II de celecoxib de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el método comprende triturar o moler un solvato de celecoxib produciendo de esta manera la Forma II de celecoxib.

17. El método de la reivindicación 16, donde la molienda es molienda en húmedo.

60 18. El método de la reivindicación 16, donde la molienda es molienda en un molino de bolas.

19. El método de la reivindicación 16, donde la trituración se realiza por agitación.

65

FIGURA 1

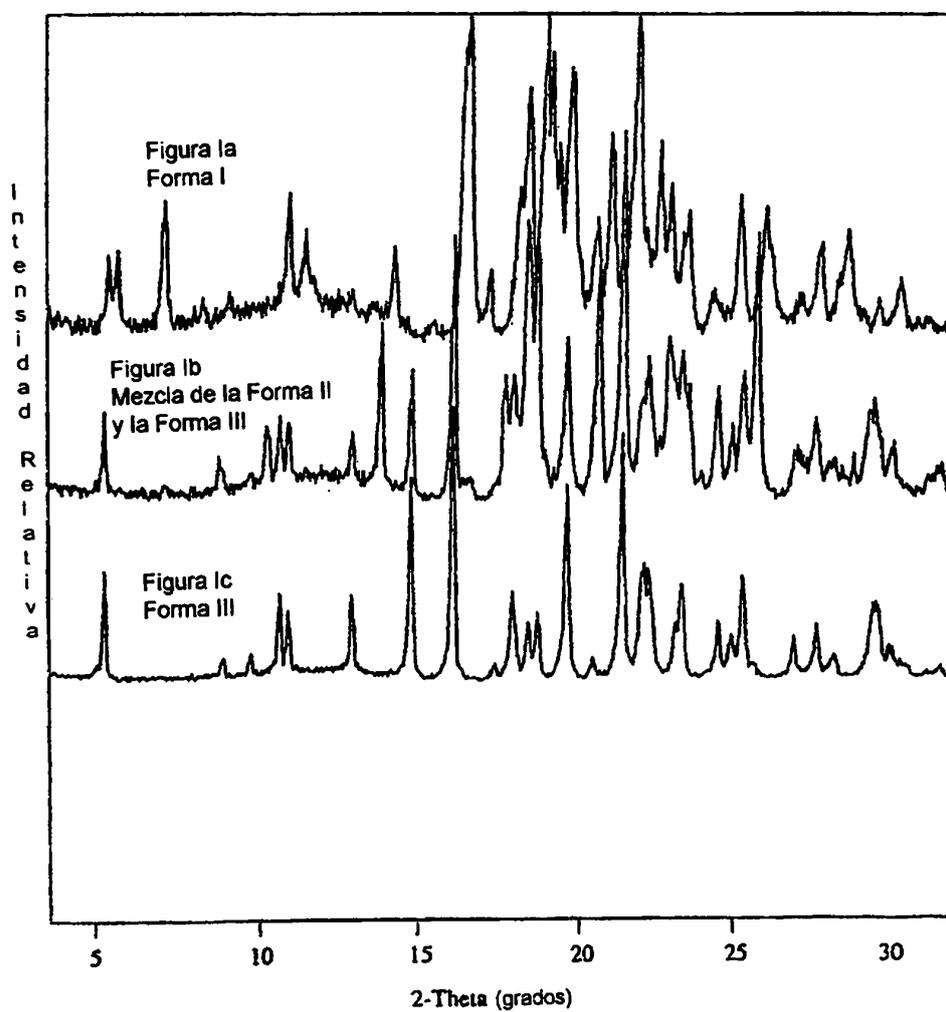
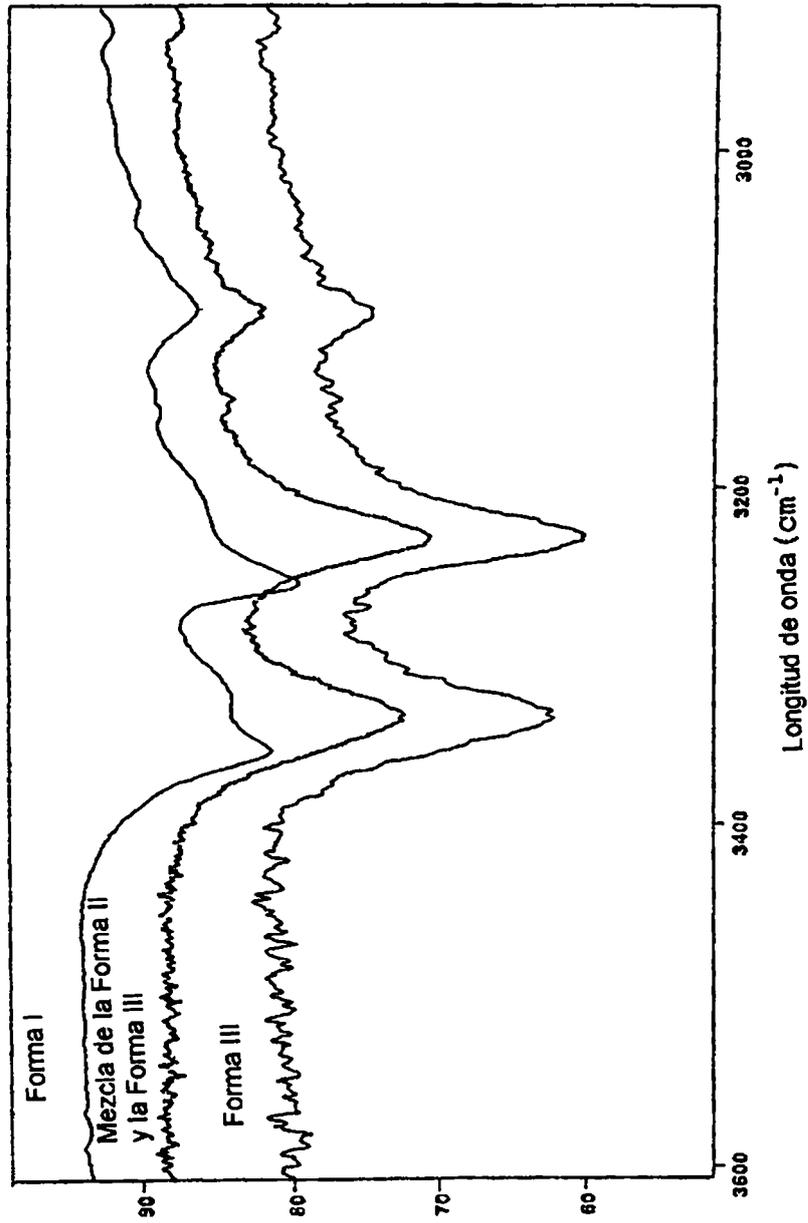


Figura 2



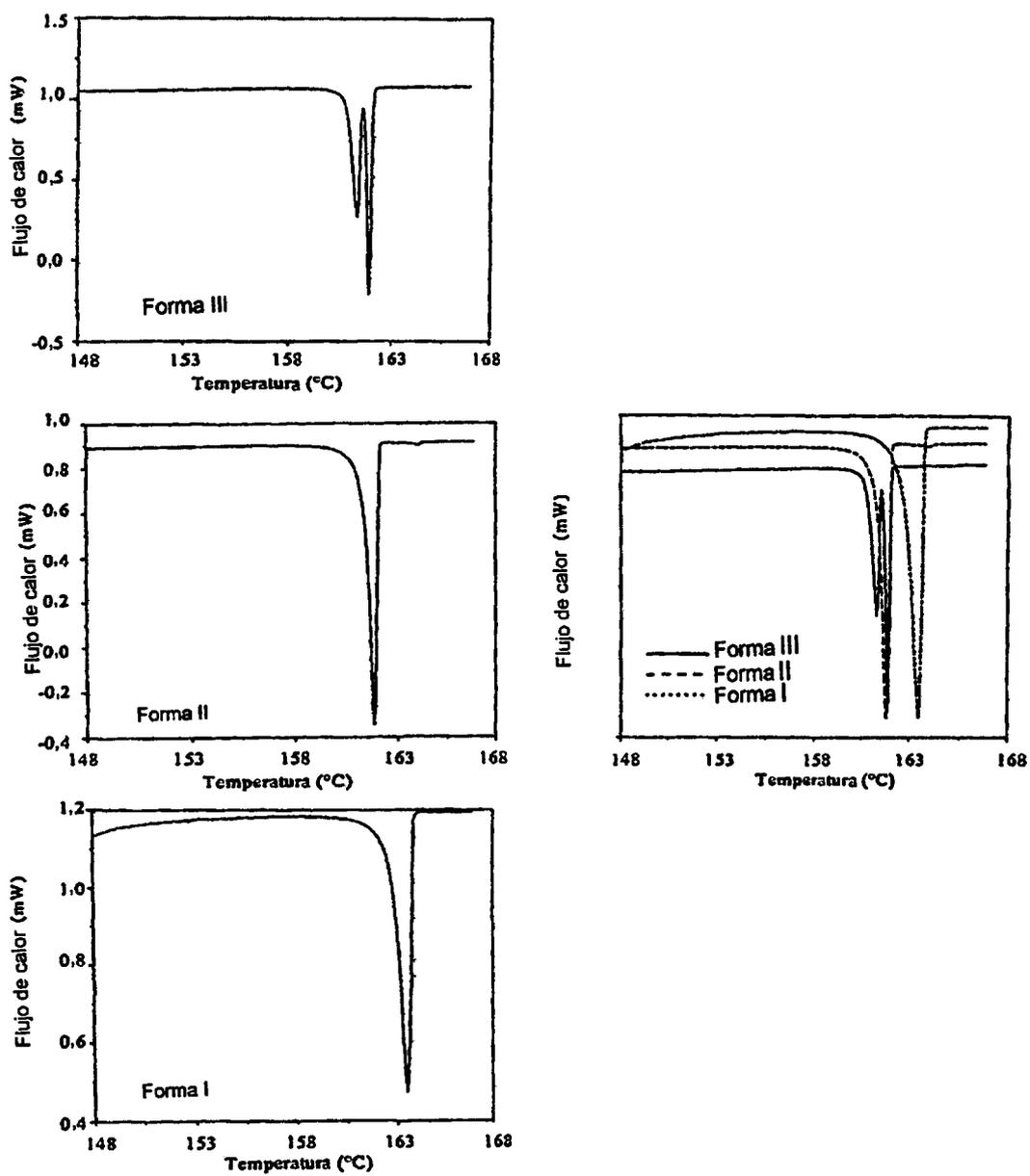


Figura 3