

Brigard & Castr
Abogados

55 508
Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conm. 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827976
(57.1) 3802700

E-Mail:bricas@brigardycastro.com.co

Señora

JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CRE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y

E.

S.

D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00097644 00000011 Folios: 25
Fecha (RIM): 2005-02-25 17:12:26
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 449 RESPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REFERENCIA: Expediente No. 00-097 644

TÍTULO: "Composiciones de liberación dual de un Inhibidor de ciclooxigenasa-2"

SOLICITANTE: Pharmacia Corporation

TRÁMITE: Respuesta a Oposición de la Sociedad Tecnoquímicas S.A.

HECTOR GOMEZ MEJIA, portador de la tarjeta profesional No. 19436 del C.S.J., obrando en calidad de apoderado sustituto de la sociedad PHARMACIA CORPORATION, domiciliada en Chicago, Illinois, Estados Unidos de América, según lo acredita el documento de poder a mi favor presentado en esa División, me permito de acuerdo con el artículo 43 de la Decisión 486, dar respuesta a la Oposición presentada por la sociedad TECNOQUÍMICAS S.A., contra la patentabilidad para la concesión de la solicitud de patente de la referencia, según el requerimiento notificado por fijación en lista de fecha 13 de noviembre del 2003, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 03 de febrero del 2004.

El opositor cita la solicitud de patente WO 00/32189, publicada el 8 de junio del 2000, con prioridad US 60/110,333 publicada el 30 de noviembre de 1998, equivalente a la solicitud colombiana 99-075 209, la cual corresponde al estado de la técnica antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud y argumenta que la composición farmacéutica de la presente solicitud carece de novedad y nivel inventivo puesto que la publicación internacional WO

2 53
599

00/32189 ya revelaba composiciones de Celecoxib que comprenden una o más unidades de dosis orales en que cada una comprende Celecoxib particulado en una cantidad aproximada de 10 hasta 1000 mg.

Sin embargo, consideramos que las reivindicaciones presentadas representan un nivel inventivo por sobre lo reivindicado en la publicación internacional WO 00/32189 y adicionalmente que dicha publicación no anticipa las reivindicaciones de la presente solicitud, por lo tanto, no se ven afectadas la novedad ni el nivel inventivo de la presente invención.

La reivindicación 1 está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una o más dosis presentables oralmente, cada una de las cuales comprende una primera fracción de una droga inhibidoras selectiva de la ciclooxigenasa-2 de baja solubilidad en agua en una cantidad desde 10 mg hasta 400 mg, dicha primera fracción esta en solución en un solvente farmacéuticamente aceptable y/o presente en partículas sólidas de liberación inmediata que tienen un tamaño de partícula D_{90} menor a $1\ \mu\text{m}$; y una segunda fracción de la droga en una cantidad desde 10 mg hasta 400 mg, dicha segunda fracción está presente en partículas sólidas que tienen un tamaño de partícula D_{90} mayor de $25\ \mu\text{m}$ y/o partículas de liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación en pulsos, liberación sostenida o liberación extendida; en donde dicha primera fracción y dicha segunda fracción de la droga están presentes en una proporción en peso desde 10:1 hasta 1:10.

La reivindicación 1 requiere primera y segunda fracciones de inhibidor de COX-2. En la primera fracción el inhibidor de COX-2 puede estar presente:

1. en una solución de un solvente farmacéuticamente aceptable;
2. en partículas sólidas de liberación inmediata que tienen un tamaño de partícula D_{90} menor de $1\ \mu\text{m}$; o
3. en solución en un solvente farmacéuticamente aceptable y en partículas sólidas de liberación inmediata que tienen un tamaño de partícula D_{90} menor de $1\ \mu\text{m}$.

En la segunda fracción en inhibidor de COX-2 puede estar:

1. en partículas sólidas que tienen un tamaño de partícula D_{90} mayor de $25\ \mu\text{m}$;

2
50 534

2. en partículas de liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación en pulsos, liberación sostenida o liberación extendida; o
3. en partículas sólidas que tienen un tamaño de partícula D_{50} mayor de 25 μm y en partículas de liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación en pulsos, liberación sostenida o liberación extendida.

El documento WO 00/32189 no describe en ningún lado o siquiera sugiere una composición farmacéutica que tiene primeras y segundas fracciones de inhibidor de COX-2, particularmente donde dicha primera fracción y dicha segunda fracción de la droga están presentes en una proporción desde 10:1 hasta 1:10. Por lo cual dicha solicitud no afecta la novedad de la presente solicitud en estudio.

Respecto a los comentarios de opositor respecto a la reducción en el tamaño de la partícula, debe notarse que la reducción en el tamaño de la partícula generalmente no es una operación deseable. La reducción del tamaño de la partícula por, por ejemplo, molido puede causar degradación del material químico y requiere equipo especializado el cual puede no ser estándar en todas las compañías farmacéuticas. Más aun, el molido puede incrementar la tendencia de una partícula de droga a agregarse, lo cual puede llevar a una disminución en el área superficial efectiva. Este es particularmente el caso con una droga tal como el celecoxib, la cual tiende a aglomerarse. Una preocupación adicional para los científicos de formulación es la maduración de Ostwald, la cual lleva a partículas más grandes y estables durante el almacenamiento las cuales se disuelven más lentamente.

Adicionalmente, la biodisponibilidad es un resultado de muchos factores además de las tasas de disolución, incluyendo absorción, extracción hepática, fracción libre en plasma e incluso peso molecular. Por lo tanto, la reducción en el tamaño de la partícula para lograr una disolución más rápida no se puede presumir como que necesariamente incrementa la biodisponibilidad. Por lo tanto, el argumento del opositor contra la patentabilidad de la invención reivindicada está basado en una premisa errada.

4505
\$11

El efecto de la reducción del tamaño de la partícula en la biodisponibilidad no puede ser predecible con certidumbre para ninguna droga en particular. De hecho, hay numerosos ejemplos anteriores a la fecha de entrega de drogas que tienen una solubilidad acuosa baja para las cuales la reducción en el tamaño de la partícula no resulta en una biodisponibilidad aumentada. Ver por ejemplo, Richter & Terhaag ("The relative bioavailability and pharmacokinetics of carbamazepine", *Int. J. Clin. Pharmacol.* 16, 377-79, 1978). Richter & Terhaag encontraron que la biodisponibilidad de dos preparaciones de carbamazepina ("carbamazepina 1" y "carbamazepina 2"), las cuales tienen dos distribuciones diferentes de tamaño de partícula (ver figura 3), no era lo que ellos esperaban:

"Nosotros encontramos una biodisponibilidad más baja de carbamazepina 1 en cada uno de los 3 sujetos. Este resultado no pudo haber sido ocasionado por la inducción del metabolismo de carbamazepina porque los experimentos fueron llevados a cabo en un estudio cruzado y los tiempos de vida media no se cambiaron.

Pero hubo una distribución diferente de los tamaños de partículas. Carbamazepina 1 tiene solo una variación relativamente pequeña en el tamaño de las partículas, mientras que carbamazepina 2 consiste de partículas con diámetros muy diferentes. Desde éste punto de vista, uno esperaría que carbamazepina 1 se disolviera y absorbiera algo más rápida y completamente que la carbamazepina 2. Pero en la práctica se encontró un tiempo de reabsorción más largo para la carbamazepina 2 y por lo tanto una mayor biodisponibilidad.

De estos hechos debemos concluir que aun hay otras propiedades desconocidas de los cristales de carbamazepina las cuales influyen la biodisponibilidad."

Página 378, col. 2, línea 14, a página 379, col. 2, línea 5.

Shastri y colaboradores en "Relationship Among Particle Size Distribution, dissolution Profile, Plasma Values, and Anthelmintic Efficacy of Oxfendazole", *Am. J. Vet. Res.* 41, 2095-2101, Diciembre 1980) probó la biodisponibilidad de tres suspensiones que de otra forma serían diferentes, cada una contenía un tamaño de partícula de oxfendazola diferente. Nuevamente, reducir el tamaño de la partícula no siempre incrementa la biodisponibilidad.

Incluso la reducción del tamaño de la partícula de un compuesto con poca solubilidad en algunos casos puede resultar en el efecto opuesto. Por

5
512 506

ejemplo, la Sección 8.4.5 (páginas 208 y 209) del libro "Drug Bioavailability", editado por H. van der Waterbeemd y colaboradores, explica lo siguiente:

Se espera que la velocidad de disolución se incremente proporcionalmente con un incremento en el área superficial. Sin embargo, lo importante es el área superficial efectiva (en otras palabras, el área superficial disponible para el fluido de disolución) en lugar del tamaño real de la partícula. Consecuentemente, si la droga es hidrofóbica y si el medio de disolución tiene propiedades de humedecimiento pobres, una disminución en el tamaño de la partícula puede retardar la velocidad de disolución. ...

} diso

Los autores también hallaron que una reducción en el tamaño de la partícula incrementa la duración de la absorción de diosmina. Bonlokke y colaboradores investigaron la velocidad de disolución *in vivo* de dos tamaños de partícula de espirolactona, una droga con solubilidad pobre. Ellos hallaron una diferencia en la velocidad de disolución *in vivo* de dos tamaños de partícula diferentes, aunque la diferencia no afecta la biodisponibilidad relativa.

Kohno y colaboradores en "Pharmacokinetics and Bioavailability of Diltiazem (CRD-401) en Dog", *Drug. Res.* 27, 1424-28, 1977 midió la biodisponibilidad de 3 preparaciones diferentes de hidrocloreto de diltiazem, las cuales tenían diferentes tamaños de partículas (cristal I, 400-500 μm ; cristal II, 10-100 μm ; y cristal pulverizado I, 5-30 μm). Página 1452, col. 1, párrafo 2.1. Kohno y colaboradores concluyeron que:

"En el estudio de biodisponibilidad, una comparación de concentraciones en plasma de diltiazem entre dos cristales diferentes y el polvo micronizado no resultó en diferencia en biodisponibilidad, cuando fueron administrados en forma de cápsulas".

Sinopsis; ver también el párrafo que va de la página 1427 a la página 1428 (la negrilla es agregada):

Los valores del área bajo la curva de concentración en plasma – tiempo (AUC), nivel máximo de plasma ($C_{p_{max}}$) y el tiempo para llegar a su pico (t_{max}) fueron resumidos en la Tabla 3. En el cristal I, la media del nivel en plasma fue $16,2 \pm 3,7 \mu\text{g/dl}$, el cual se logró después de 1 h de administrado. Este nivel pico fue comparable con el obtenido después de la administración del cristal II, mientras que el nivel máximo promedio para la forma pulverizada del cristal

573 507

l fue de $17,6 \pm \mu\text{g/dl}$, y pareció ser un poco más alto que aquellos para las dos formas cristalinas. Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas en los niveles pico en plasma entre las tres formas de dosis probadas ($p < 0,1$). En cuanto a la biodisponibilidad, estas tres formas de dosis probadas produjeron casi la misma área bajo la curva de concentración en plasma – tiempo, por lo tanto no se sugiere una biodisponibilidad diferente del diltiazem entre estas forma. Esta observación fue además confirmada por el análisis estadístico de varianza ($p > 0,1$).

Publicaciones posteriores a la fecha de entrega demostraron la misma impredecibilidad respecto al tamaño de la partícula y la biodisponibilidad. Por ejemplo, ver Andrysek en "Impact of physical properties of formulations on bioavailability of active substance: current and novel drugs with cyclosporine", *Mol. Immunol.* 39, 1061-65, 2003. Andrysek probó la bioequivalencia de varias formas de dosis orales de ciclosporina. Andrysek enseña:

"Este estudio clínico mostró que las formulaciones A y B cumplen los criterios para bioequivalencia con referencia a la formulación C.

Por otro lado, la comparación de los tamaños de partícula efectivos creados después de la dispersión mostró que las formulaciones A y B dan partículas aproximadamente 1000 veces más grandes, entonces [sic; que] la formulación C de referencia.

Estos hallazgos interfieren con el concepto previo de que más pequeño es mejor."

Página 1063, columna 2, líneas 3-10, negrilla agregada.

Como se describe en la solicitud de patente WO 01/41760, los efectos de reducir el tamaño de las partículas desde el rango de micropartícula al rango de nanopartícula también es impredecible para cualquier droga o clase de droga en particular. Ver página 9, último párrafo. Por ejemplo, ver Ford y colaboradores en "Nanospheres of cyclosporin A: poor oral absorption in dogs", *Intl. J. Pharmaceutics* 183, 3-6, 1999. Ford y colaboradores compararon la biodisponibilidad relativa de nanoesféras de ciclosporina A pura (CYA) (en otras palabras, "que comprenden solo la droga misma"; p. 3) con una formulación en microemulsión. Ford y colaboradores hallaron que la biodisponibilidad relativa del CYA en nanoesféras "fue solo del 3% basado en comparación con el área bajo la curva de concentración en sangre – tiempo." Sinopsis. Ford y colaboradores concluyen que la ciclosporina puede ser fácilmente formada en nanopartículas, "sin embargo, la habilidad de este

588
514

sistema para facilitar la absorción oral de CYA en perros fue pobre comparada con la formulación en micro emulsión eficientemente absorbida."

Página 6, último párrafo.

Incluso, aún dentro del rango de nanopartículas pueden ocurrir resultados inesperados. Por ejemplo, Andrysec no encontró correlación entre el tamaño de la partícula y la biodisponibilidad de la ciclosporina en el rango de nanopartícula:

Mientras tanto, se condujeron experimentos bio farmacéuticos enfocados en la correlación entre la distribución del tamaño de la partícula y la biodisponibilidad en perros. Aquellos experimentos mostraron que se puede lograr la misma biodisponibilidad mejorada con sistemas que dan una distribución del tamaño de partícula en rangos cercanos al submicrón. En consecuencia, no se observó una correlación entre la distribución del tamaño de partícula respecto del peso molecular de la agregación y biodisponibilidad cuando se evaluó el modelo de sistemas micro dispersos con tamaño promedio de partícula de 141 nm (309 y 1001 nm).

Párrafos que van de la página 1063 a la 1064, negrillas agregadas, referencias internas omitidas.

De todo lo anteriormente expuesto, se concluye que las enseñanzas de cada una de estas referencias es directamente contraria a lo que el opositor argumenta se esperaría si el tamaño de partícula del Celecoxib fuera reducido. Claramente, como se evidencia por las enseñanzas de estas referencias, uno no puede presumir que disminuir el tamaño de la partícula necesariamente ha de resultar en una biodisponibilidad mejorada o aumentada.

} 1 caso
a +, +
no pat.

Incluso, solo la descripción de la presente invención proporciona un enlace entre el tamaño de la partícula y la biodisponibilidad del Celecoxib. Dado lo impredecible de la reducción del tamaño de la partícula en la biodisponibilidad, no se puede inferir tal enlace; por lo tanto, la Invención presenta características novedosas, suficientemente distintivas que no resultan obvias y no se derivan del estado de la técnica, por lo que debe considerarse como NOVEDOSA y susceptible de patentabilidad.

8-504
S/S

Dado el efecto impredecible sobre la biodisponibilidad de reducir el tamaño de la partícula de la droga demostrado por las referencias discutidas arriba, y dadas las diferencias que existen entre la solicitud de patente de invención en estudio con respecto a la solicitud de patente WO 00/32189, podemos concluir que las preparaciones de Celecoxib reivindicadas NO se derivan evidentemente del estado de la técnica, es decir, cumplen con el requisito de **NIVEL INVENTIVO**, exigido para ser concedida la solicitud de patente.

De otro lado, con relación a los numerales 3.1 A, 3.2 y 3.3 del escrito de la oposición, en lo referente a la precisión de la redacción de las reivindicaciones, a la reivindicaciones 32 sobre el método terapéutico y a la reivindicaciones 33 relacionada con el método de uso, nos permitimos presentar un nuevo capítulo reivindicatorio el cual reemplaza el anteriormente presentado donde se han realizado las correcciones necesarias y se han eliminado las reivindicaciones 32 y 33.

Por las razones expuestas anteriormente, consideramos que los argumentos expuestos por el opositor, la sociedad Tecnoquímicas S. A., carecen de fundamento, solicitamos por lo tanto al señor Examinador se declare **INFUNDADA** la oposición y se proceda a **CONCEDER** el privilegio solicitado para la presente invención. Para este propósito estamos anexando el recibo oficial de caja Nos. 05 – 2,732 por \$91 000 por concepto de la modificación realizada alas reivindicaciones.

De la Señora Jefe,

Atentamente,


HECTOR GOMEZ MEJIA

T.P. No. 19436 del C.S.J.

C.C. 22 720 de Bogotá

Carrera 7 No. 15-56 piso 9

Febrero 25, 2004

MEV/yg

Anexos

510
516 A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174989-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 2,732
FECHA : ENERO 12 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIBARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28028775	12/01/2005	13,217,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL :	\$ 91,000.00

CON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

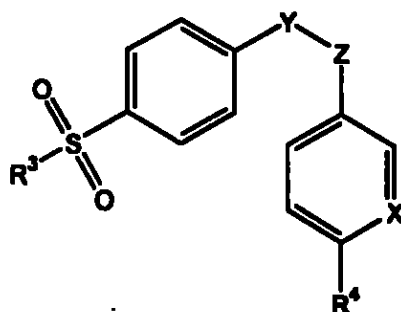
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

5/7 15/0

1. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una o más unidades de dosis administrables oralmente, incluyendo cada una una primera fracción de un fármaco inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 de baja solubilidad en agua en una cantidad de 10 mg a 400 mg, estando dicha primera fracción en solución en un solvente farmacéuticamente aceptable y/o presente en partículas sólidas de liberación inmediata con un tamaño de partícula D_{90} menor de 1 μm ; y una segunda fracción de dicho fármaco en una cantidad de 10 mg a 400 mg, estando presente dicha segunda fracción en partículas sólidas con un tamaño de partícula D_{90} mayor de 25 μm y/o en partículas de liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida; en donde dicha primera y segunda fracción se hallan presentes en una relación de 10:1 a 1:10 en la composición.
2. La composición de la reivindicación 1 caracterizada porque el fármaco inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 es un compuesto de la fórmula



en donde R^3 es un grupo metilo o amino, R^4 es hidrógeno o un grupo C_{1-4} alquilo o alcoxi, X es N ó CR^5 donde R^5 es hidrógeno o halógeno, y Y y Z son independientemente átomos de carbono o nitrógeno que definen átomos adyacentes de un anillo de cinco a seis

5/8 2 5/12 X

miembros que no se sustituye o se sustituye en una o más posiciones con grupos oxo, halo, metilo o halometilo.

3. La composición de la reivindicación 2 caracterizada porque el anillo de cinco a seis miembros se selecciona del grupo conformado por ciclopentenona, furanona, metilpirazol, isoxazol y anillos de piridina sustituidos en no más de una posición.
4. La composición de la reivindicación 1 caracterizada porque el fármaco inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 es celecoxib.
5. La composición de la reivindicación 1 caracterizada porque dicha primera fracción del fármaco está en solución en un solvente farmacéuticamente aceptable.
6. La composición de la reivindicación 5 caracterizada porque dicho solvente comprende polietilenglicol.
7. La composición de la reivindicación 1 caracterizada porque las partículas que comprenden dicha segunda fracción del fármaco están en suspensión estable en una solución de matriz que incluye dicha primera fracción.
8. La composición de la reivindicación 7 caracterizada porque está en la forma de cápsulas blandas de dosis unitaria.
9. La composición de la reivindicación 1 caracterizada porque dicha primera fracción del fármaco está presente en partículas sólidas de liberación inmediata que tienen un tamaño de partícula D_{90} menor de 1 μm .
10. La composición de la reivindicación 9 caracterizada porque es en la forma de cápsulas duras de dosis unitaria.

513 3 12

11. La composición de la reivindicación 10 caracterizada porque dicha primera fracción y dicha segunda fracción del fármaco están presentes en gránulos o perlas separados dentro de dichas cápsulas.
12. La composición de la reivindicación 11 caracterizada porque dicha segunda fracción del fármaco está presente en gránulos o perlas recubiertos que tienen propiedades de liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida.
13. La composición de la reivindicación 9 caracterizada porque está en la forma de tabletas de dosis unitaria.
14. La composición de la reivindicación 13 caracterizada porque dicha primera fracción y dicha segunda fracción del fármaco están presentes en capas separadas dentro de dichas tabletas.
15. La composición de la reivindicación 14 caracterizada porque dicha segunda fracción del fármaco está presente en partículas que tienen propiedades de liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida.
16. La composición de la reivindicación 1 caracterizada porque cada una de dichas unidades de dosis contiene el fármaco en una cantidad de 50 mg a 400 mg.
17. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una o más unidades de dosis administrables oralmente, incluyendo cada una una primera fracción de celecoxib en forma de liberación inmediata en una cantidad de 10 mg a 400 mg, y una segunda fracción de celecoxib en forma de liberación controlada, liberación

Result

520
4514
7

lenta, liberación programada, liberación temporizada, liberación por pulsación, liberación sostenida o liberación extendida en una cantidad de 10 mg a 400 mg, produciendo dicha composición, tras una administración oral única de 1 a 4 unidades de dosis a un sujeto, (a) una C_{max} mayor de 100 ng/ml, (b) un T_{max} más corto de 1.5 horas y (c) una $T_{1/2}$ más prolongada de 9 horas. La composición de la reivindicación produce, tras una administración oral única de 1 a 4 unidades a un sujeto, (a) una C_{max} mayor de 200 ng/ml, (b) un T_{max} más corto de 0.75 horas y (c) una concentración en el suero sanguíneo de por lo menos 50 ng/ml dentro de 15 minutos después de dicha administración, y (d) una $T_{1/2}$ tal que dicha concentración en el suero sanguíneo permanezca por encima de 50 ng/ml durante un mínimo de 18 horas después de dicha administración.

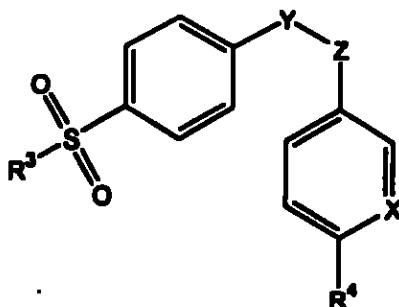
Relato. e
definer

18. La composición de la reivindicación 17 caracterizada porque tiene propiedades farmacocinéticas suficientes para producir la iniciación del efecto terapéutico dentro de alrededor de 1 hora, y una duración del efecto terapéutico durante un mínimo de 24 horas, de la administración oral de la misma a un sujeto que tiene un trastorno mediado por ciclooxygenasa-2.
19. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una o más unidades de dosis administrables oralmente, incluyendo cada una una primera fracción de un fármaco inhibidor selectivo de ciclooxygenasa-2 de baja solubilidad en agua en forma de liberación inmediata en una cantidad de 10 mg a 400 mg, estando presente dicha primera fracción en partículas sólidas de liberación inmediata con un tamaño de partícula D_{90} menor de 1 μm ; y una segunda fracción de dicho fármaco en una cantidad de 10 mg a 400 mg, estando dicha segunda fracción distribuida en una matriz de liberación sostenida que comprende hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad, 2% en agua, de 100 a 8000 cP; en donde dicha primera fracción y dicha

571
5
5
5

segunda fracción se encuentran presentes en una relación de 10:1 a 1:10 en la composición.

20. La composición de la reivindicación 19 caracterizada porque el fármaco inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 es un compuesto de la fórmula

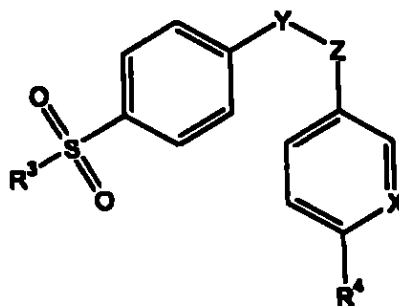


en donde R^3 es un grupo metilo o amino, R^4 es hidrógeno o un grupo C_{1-4} alquilo o alcoxi, X es N ó CR^5 donde R^5 es hidrógeno o halógeno, y Y y Z son independientemente átomos de carbono o nitrógeno que definen átomos adyacentes de un anillo de cinco a seis miembros que no se sustituye o se sustituye en una o más posiciones con grupos oxo, halo, metilo o halometilo.

21. La composición de la reivindicación 20 caracterizada porque el anillo de cinco a seis miembros se selecciona del grupo conformado por ciclopentenona, furanona, metilpirazol, isoxazol y anillos de piridina sustituidos en no más de una posición.
22. La composición de la reivindicación 19 caracterizada porque el fármaco inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 es celecoxib.
23. La composición de la reivindicación 19 caracterizada porque dichas unidades de dosis son tabletas.

572
656

24. La composición de la reivindicación 19 caracterizada porque dicha primera fracción y dicha segunda fracción del fármaco están contenidas individualmente en capas discretas o zonas de cada tableta.
25. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una o más unidades de dosis administrables oralmente, incluyendo cada una una primera fracción de fármaco inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 de baja solubilidad en agua en una cantidad de 10 mg a 400 mg, estando presente dicha primera fracción en partículas sólidas de liberación inmediata con un tamaño de partícula D_{90} menor que 1 μm ; y una segunda fracción de dicho fármaco en una cantidad de 10 mg a 400 mg, estando presente dicha segunda fracción en una multiplicidad de perlas sólidas que tiene cada una un recubrimiento de liberación sostenida que comprende uno o más polímeros erosionables o hinchables farmacéuticamente aceptables; en donde dicha primera fracción y dicha segunda fracción se hallan presentes en una relación de 10:1 a 1:10 en la composición.
26. La composición de la reivindicación 25 caracterizada porque el fármaco inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 es un compuesto de la fórmula



en donde R^3 es un grupo metilo o amino, R^4 es hidrógeno o un grupo C_{1-4} alquilo o alcoxi, X es N ó CR^5 donde R^5 es hidrógeno o halógeno, y Y y Z son independientemente átomos de carbono

57 573 7

nitrógeno que definen átomos adyacentes de un anillo de cinco a seis miembros que no se sustituye o se sustituye en una o más posi ci nes con grupos oxo, halo, metilo o halometilo.

- 27. La composición de la reivindicación 26 caracterizada porque el anillo de cinco a seis miembros se selecciona del grupo conformado por ciclopentenona, furanona, metilpirazol, isoxazol y anillos de piridina sustituidos en no más de una posición.
- 28. La composición de la reivindicación 25 caracterizada porque el fármaco inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 es celecoxib.
- 29. La composición de la reivindicación 25 caracterizada porque dichas unidades de dosis son cápsulas.
- 30. La composición de la reivindicación 25 caracterizada porque dicha primera fracción del fármaco está presente en una multiplicidad de perlas sólidas similares en tamaño a las perlas que contienen dicha segunda fracción del fármaco, pero que no tienen recubrimiento o que tienen un recubrimiento que no es un recubrimiento de liberación sostenida.
- 31. La composición de la reivindicación 25 caracterizada porque dichos polímeros erosionables o hinchables se seleccionan de etilcelulosa y polímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico y ésteres de los mismos.



CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

83.928
524
515

No. 0093

CONSULADO DE COLOMBIA

CERTIFICA:

Que es auténtica la firma de DENITRA J. HAWKINS
quien el día 11 DE ENERO DEL 2001
desempeñaba las funciones de OFICIAL AUTENTICACIONES DEPTO, ESTADO.
la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con PODER.

JAN 12 2001

Dado en Washington, D.C. a los _____ días del mes de

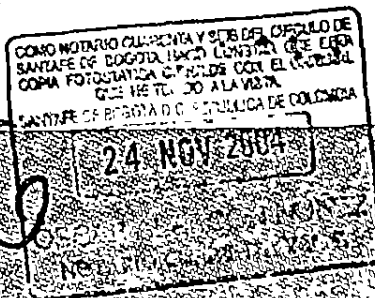
_____ del año dos mil uno (2001)

Pagado Impuesto de Timbre 7 =
Pagado Derecho Consular 15 =
Total 22 = -

(El Consulado no asume ninguna
responsabilidad por el contenido de los
documentos anexos)

HUGO NAVARRO
RADUCTOR E INTERPRETE
Reg. 1276 Ministerio de Justicia
PROV. 1993

NE ESPINOSA ARIAS
Vicecónsul



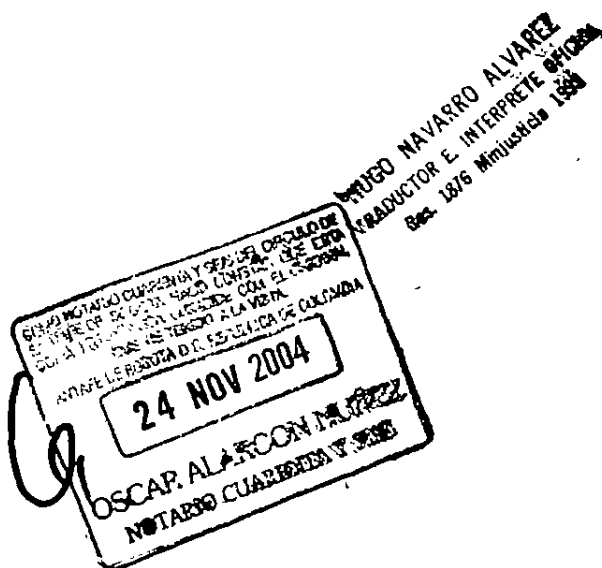
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

106681
Jayvelne Espino
CUYA FAMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENAR
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 FEB 13 A 8:40

Melina
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA



575
3A
519/7

United States of America



DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings:

I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the Secretary of State of the State(s) of Missouri, and that such Seal(s) is/are entitled to full faith and credit.*

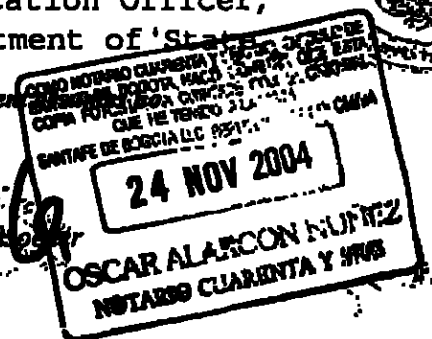
In testimony whereof, I, Alan P. Larson, Acting Secretary of State, have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this eleventh day of January, 2001.

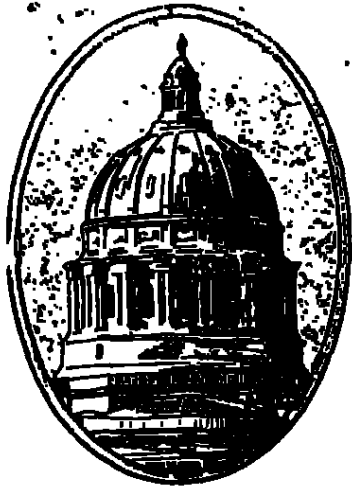
Alan P. Larson
Acting Secretary of State
By Devin J. Hawkins
Authentication Officer,
Department of State

Issued pursuant to CHXIV, State of
Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68-69; 22
USC 2637; 22USC 2651a; 5 USC
301; 28 USE 1733 et. seq.; 8 USC
1443(j); RULE 44 Federal Rules of
Civil Procedure.

*For the contents of the annexed document the Department
responsibility

This certificate is not valid if it is removed or altered in any way





STATE OF MISSOURI

Office of
Secretary of State

CERTIFICATE OF AUTHORITY FOR A NOTARY PUBLIC

I, **REBECCA McDOWELL COOK**, Secretary of State of the State of Missouri, which office is an office of record having a seal, certify that

LINDA HALEY

by whom the foregoing or annexed document was notarized, was, at the time of the notarization of the same, a Notary Public authorized by the laws of this State to act in this State and to notarize the within

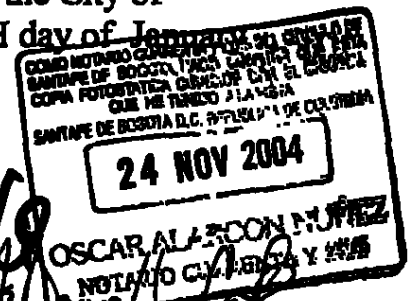
DOCUMENT

and I further certify that the notary's signature on the document is genuine to the best of my knowledge, information and belief that such notarization was executed in accordance with the laws of this state.



In Testimony Whereof, I hereunto set my hand and affix the seal of my office. Done at the City of Jefferson, this 4TH day of January, A.D., 2001.

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Reg. 1876 Ministerio 1997



Secretary of State

Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

577
Handwritten signature/initials

P DER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) Pharmacia Corporation

domiciliado(s) en

domiciled in P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680
United States of America

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, de Santafé de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) facuto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mí (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 20

Firma

Nombre
Cargo

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or HECTOR GOMEZ MEJIA, of Santafé de Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciled in Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

Signature

Name J. Timothy Keane

Title Chief Counsel, Senior Director

Global Intellectual Property, St. Louis

RAMIRO CASTRO ALVAREZ
INTERPRETE
20th
Notary Public
2000

24 NOV 2000
ST. LOUIS, MISSOURI
J. Timothy Keane
Handwritten signature and notary stamp

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el
anterior documento, debidamente juramentado declaró y
dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; que el declarante está
autorizado por dicha compañía para conferir este poder;
que el sello estampado por él al pie de tal poder, en
nombre y representación de la expresada compañía, es
el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro del de
la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las
pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su
representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

a quien(es) conozco y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede y
quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines
y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

**LEGALIZACION ANTE CONSUL COLOMBIANO ES
REQUERIDA.**

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 20th day of December of 2000
personally appeared before me

J. Timothy Keane
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me duly
sworn did depose and say that he (she) is the
Chief Counsel, Senior Director
Global Intellectual Property, St. Louis
of

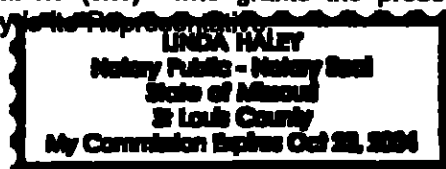
Pharmacia Corporation

Which is legally constituted for a term not yet expired, that
deponent is authorized by said Company to confer this
Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said Corporation
is the corporate seal thereof; and that the purpose for
which this instrument is granted is included within the
corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen
the documents that prove the existence of the company.

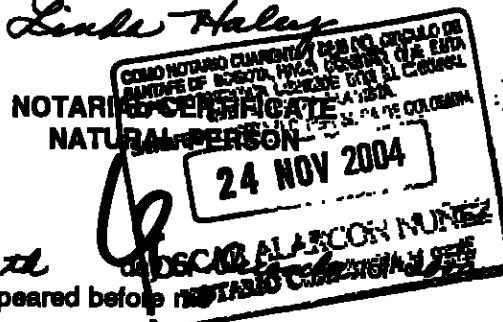
State of Delaware, USA
under date of February 25, 2000

and that he (she) who grants the present power of
attorney is the Representative



Public Notary (Seal)

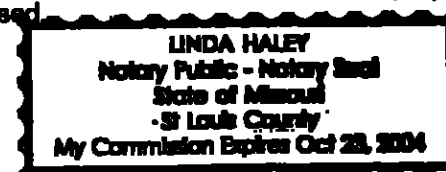
Linda Haley



On this 20th day of December of 2000
personally appeared before me

J. Timothy Keane

who is(are) known to me and who I attest executed the
foregoing document and he (they) declared he (they)
grant(s) the document for the uses and purposes therein
expressed.



Notary Public (Seal)

Linda Haley

**LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN
CONSUL IS
REQUIRED.**

ALVARO ALVAREZ
DIRECTOR E INGENIERO
No. 1276 Medellin 120

529
53
Z

TRADUCCIÓN SIMPLE de las legalizaciones que se encuentran a continuación de un poder otorgado por Pharmacia Corporation, una compañía domiciliada en P. O. Box 5110, Chicago, IL 60680, Estados Unidos de América al Doctor **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, de Santafé de Bogotá D.C., Colombia, del inglés al español.

+++++

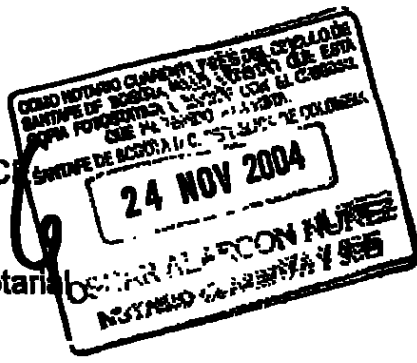
ANEXOS: El poder arriba mencionado, el cual no se traduce por tener la traducción simultánea del inglés al español, Certificaciones Notariales, Certificación del Secretario de Estado de Missouri, Estados Unidos de América, Certificación del Departamento de Estado de los Estados Unidos de América, Legalización del Consulado de Colombia en Washington D.C., Estados Unidos de América, Autenticación por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

+++++

Linda Haley (Firmado)
Notario Público
HAY UN SELLO QUE DICE:
LINDA HALEY
Notario Público - Sello Notarial
Estado de Missouri
Condado de St. Louis
Mi Comisión Expira el 23 de Octubre
del Año 2004

+++++

Linda Haley (Firmado)
Notario Público
HAY UN SELLO QUE DICE:
LINDA HALEY
Notario Público - Sello Notarial
Estado de Missouri
Condado de St. Louis
Mi Comisión Expira el 23 de Octubre
del Año 2004



+++++

ESTADO DE MISSOURI
Oficina del
Secretario de Estado

530
524 M

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN PARA UN NOTARIO PÚBLICO

YO, REBECA MCDOWELL COOK, Secretaria de Estado del Estado de Missouri, dicha oficina es una oficina de registro que tiene un sello, certifico que

LINDA HALEY

Por quien el anterior documento fue notarizado, era, en el momento de la notarización del mismo, un Notario Público autorizado por las leyes de este estado para actuar en este Estado y para notarizar el presente DOCUMENTO y además certifico que con la firma del documento es genuina a lo mejor de mi conocimiento, información y creencia y que tal notarización fue ejecutada de acuerdo con las leyes de este Estado.

En testimonio de lo Cual, he firmado el presente de mi puño y letra y fijado el sello de mi cargo. Hecho en la ciudad de Jefferson, este 4° día de Enero del A.D. 2001.

Rebeca McDowell Cook (firmado)
Secretario de Estado

SELLO EN RELIEVE

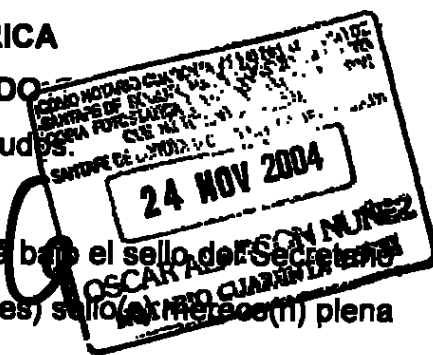
+++++

01007924-5

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
DEPARTAMENTO DE ESTADO

A todos aquellos quienes estas presentes llegaren, Saludos.

Certifico que el documento aquí anexo al presente está bajo el sello del Secretario de Estado del (de los) Estado(s) de Missouri, y que tal(es) sello(s) otorga(n) plena fe y crédito.*



En testimonio de lo cual, yo, Alan P. Larson, Secretario de Estado Interino, he causado que se le fije al presente el sello del Departamento de Estado y que mi nombre sea suscrito por el

531
as J.

Funcionario de Autenticaciones del dicho
Departamento, en la ciudad de Washington, en el
Distrito de Columbia, este décimo primer día del
Enero del año 2001.

Alan P. Larson (Firmado)

Secretario de Estado Interino

Por: Firma Ilegible (Firmado)

Funcionario de Autenticaciones,
Departamento de Estado

Por los contenidos del documento anexo el Departamento no
asume ninguna responsabilidad.

SELLO EN RELIEVE

Este certificado no es valido si se remueve o altera en cualquier forma cualquiera
que sea.

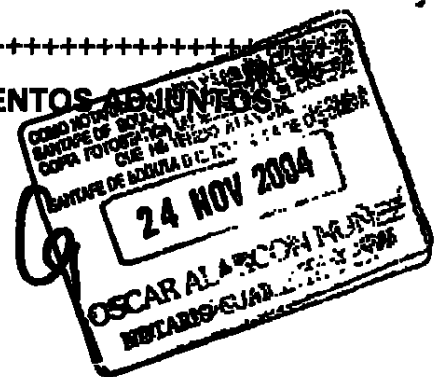
+++++

EN ESPAÑOL: La legalización del Consulado de Colombia en Washington, D.C.,
Estados Unidos de América bajo el número 0093 de fecha 12 de Enero del año
2001; Autenticación hasta por el Ministro de Relaciones Exteriores de Colombia
bajo el número 106681 de fecha de febrero 13 del año 2001.

(Pagado Impuesto de Timbre por valor de \$7.00 Dólares y Derechos
Consulares por valor de \$15.00 Dólares).

+++++

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS





GAVIRI A

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTR CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo Serial 5562241

Datos de la oficina de registro									
Clase de oficina:	Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	9795	
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía									
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C. NOTARIA 32.									

Datos del inscrito	
Apellidos y nombres completos	
CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C.No. 170322 DE BOGOTA	MASCULINO

Datos de la defunción			
Lugar de la Defunción País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía			
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.			
Fecha de la defunción		Hora	Número de certificado de defunción
Año 2004	Mes 10	Día 30 04:10 PM	A- 2094375.
Lugar de la defunción		Fecha de la defunción	
Año		Mes	
Documento presentado		Nombre y cargo del funcionario	
Autorización judicial	Certificado Médico	ANDRES DIAZ CAMPOS.-	
	☒	R. N. No. 79982662	

Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos	
EDGAR DAVID REGINO II.	
Documento de identificación (Clase y número)	Firma
C.C.No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	

Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	
Firma	

Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	
Firma	

Fecha de inscripción		Nombre y cargo del funcionario que inscribe	
Año 2004	Mes 10	Día 02	BLANCA RESTREPO
ESPACIO PARA NOTAS			
PADRES: ALFONSO CASTRO			
MERCEDES DUQUE.			

NOTARIA 32

DEL CÍRCULO DE SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

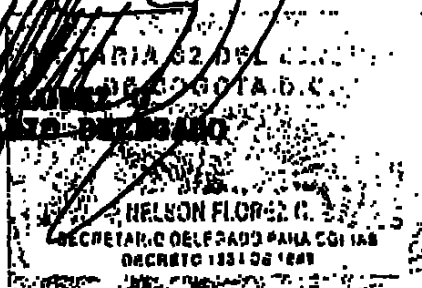
Germán Eleázar Moreno L.
Notario

25
COMO SECRETARIO DELEGADO EN LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CÍRCULO DE BOGOTÁ

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativa número: 5562241
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 05 NOV 2004

SECRETARIO DELEGADO



[54] SUBSTITUTED PYRAZOLYL
BENZENESULFONAMIDES FOR THE
TREATMENT OF INFLAMMATION

[75] Inventors: John J. Talley, St. Louis, Mo.; Thomas D. Penning, Elmhurst; Paul W. Collins, Deerfield; both of Ill.; Donald J. Regier, Jr., St. Louis, Mo.; James W. Malecha, Libertyville; Julie M. Miyashiro, Chicago, both of Ill.; Stephen R. Bertenshaw, Brentwood, Mo.; Ish K. Khanna, Vernon Hills, Ill.; Matthew J. Graneto, St. Louis, Mo.; Roland S. Rogers, Richmond Heights, Mo.; Jeffery S. Carter, Chesterfield, Mo.; Stephen H. Docter, Mt. Prospect; Stella S. Yu, Morton Grove, both of Ill.

[73] Assignee: G.D. Searle & Co., Skokie, Ill.

[21] Appl. No.: 648,113

[22] PCT Filed: Nov. 14, 1994

[86] PCT No.: PCT/US94/12720

§ 371 Date: Sep. 6, 1996

§ 102(e) Date: Sep. 6, 1996

[87] PCT Pub. No.: WO95/15316

PCT Pub. Date: Jun. 8, 1995

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 223,629, Apr. 6, 1994, Pat. No. 5,521,207, which is a continuation-in-part of Ser. No. 160,594, Nov. 30, 1993, Pat. No. 5,466,823.

[51] Int. Cl.⁶ A61K 31/415

[52] U.S. Cl. 514/483; 514/406; 514/407

[58] Field of Search 514/403, 406, 514/407

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,940,418 2/1976 Hamilton .
4,146,721 3/1979 Rainer .
5,134,142 7/1992 Matsuo et al .
5,315,012 5/1994 Connolly et al .

5,387,693 2/1995 Connolly et al .

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

94/75753 10/1993 Australia .
347773 12/1989 European Pat. Off .
477049 3/1992 European Pat. Off .
554829 8/1993 European Pat. Off .
94/14771 7/1994 WIPO .

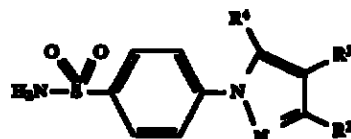
OTHER PUBLICATIONS

R. Soliman et al. *J. Pharm. Sci.*, 76, 626 (1987).
H. Mokhtar, *Pak. J. Sci. Ind. Res.*, 31, 762 (1988).
H. Mokhtar et al. *Pak. J. Sci. Ind. Res.*, 34, 9 (1991).
M. Cocco et al. *Il. Farmaco-Ed. Sci.*, 40, 272 (1985).
R. Soliman et al. *J. Pharm. Sci.*, 72, 1004 (1983).
H. Feld-Allah, *Pharmazie*, 36, 754 (1981).
R. Soliman et al. *J. Pharm. Sci.*, 70, 602 (1981).
Maybridge Chemical Co./Ryan Scientific Catalog, Compound No. BTB 06812 (No date available).
H. Mokhtar et al. *Pak. J. Sci. Ind. Res.*, 33:30-36 (1990).
H. Mokhtar et al. *J. Chem. Soc. Pak.*, 10:414-424 (1988).
R. Soliman et al. *J. Pharm. Sci.*, 72:999-1004 (1983).
M.S. I. Makki et al. *Chem. Abstracts*, 121:11 (1994).
R. Hamilton, *J. Heterocyclic Chem.*, 13, 545 (1976).
M. Hashem et al. *J. Med. Chem.*, 19, 229 (1976).
H. Feld-Allah, *J. Heterocyclic Chem.*, 18, 1561 (1981).
H. Mokhtar et al. *Pharmazie*, 33, 649 (1978).
R. Soliman et al. *Pharmazie*, 33 (1978).
Bandaru et al. *Cancer Research*, 56, pp. 4566-4569 (1996).

Primary Examiner—Robert W. Ramsauer
Attorney, Agent, or Firm—Joseph W. Bullock

[57] ABSTRACT

A class of pyrazolyl benzenesulfonamide compounds is described for use in treating inflammation and inflammation-related disorders. Compounds of particular interest are defined by Formula II:



or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

18 Claims, No Drawings

celecoxib

SUBSTITUTED PYRAZOLYL BENZENESULFONAMIDES FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATION

RELATED CASE

This is an application under 35 USC §371 of International Application PCT/US 94/12720, with an international filing date of Nov. 14, 1994, which is a continuation-in-part of U.S. patent application Ser. No. 08/223,629, filed Apr. 6, 1994, now issued as U.S. Pat. No. 5,521,207, which is a continuation-in-part of U.S. patent application Ser. No. 08/160,594, filed Nov. 30, 1993, now issued as U.S. Pat. No. 5,466,823.

FIELD OF THE INVENTION

This invention is in the field of anti-inflammatory pharmaceutical agents and specifically relates to compounds, compositions and methods for treating inflammation and inflammation-associated disorders, such as arthritis.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Prostaglandins play a major role in the inflammation process and the inhibition of prostaglandin production, especially production of PGG₂, PGH₂ and PGE₂, has been a common target of anti-inflammatory drug discovery. However, common non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that are active in reducing the prostaglandin-induced pain and swelling associated with the inflammation process are also active in affecting other prostaglandin-regulated processes not associated with the inflammation process. Thus, use of high doses of most common NSAIDs can produce severe side effects, including life threatening ulcers, that limit their therapeutic potential. An alternative to NSAIDs is the use of corticosteroids, which have even more drastic side effects, especially when long term therapy is involved.

Previous NSAIDs have been found to prevent the production of prostaglandins by inhibiting enzymes in the human arachidonic acid/prostaglandin pathway, including the enzyme cyclooxygenase (COX). The recent discovery of an inducible enzyme associated with inflammation (named "cyclooxygenase II (COX II)" or "prostaglandin G/H synthase II") provides a viable target of inhibition which more effectively reduces inflammation and produces fewer and less drastic side effects.

Pyrazoles have been described for use in the treatment of inflammation. U.S. Pat. No. 5,134,142 to Matsuo et al described 1,5-diaryl pyrazoles, and specifically, 1-(4-fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-trifluoromethyl pyrazole, as having anti-inflammatory activity

U.S. Pat. No. 3,940,418 to R. Hamilton described tricyclic 4,5-dihydrobenz[g]indazoles as antiinflammatory agents. In addition, R. Hamilton [*J. Heterocyclic Chem.*, 13, 545 (1976)] describes tricyclic 4,5-dihydrobenz[g]indazoles as antiinflammatory agents. U.S. Pat. No. 5,134,155 describes fused tricyclic pyrazoles having a saturated ring bridging the pyrazole and a phenyl radical as HMG-CoA reductase inhibitors. European publication EP 477,049, published Mar. 25 1992, described [4,5-dihydro-1-phenyl-1H-benz[g]indazol-3-yl]amides as having antipsychotic activity. European publication EP 347,773, published Dec. 27, 1989, describes [4,5-dihydro-1-phenyl-1H-benz[g]indazol-3-yl] propanamides as immunostimulants. M. Hashem et al [*J. Med. Chem.*, 19, 229 (1976)] describes fused tricyclic

pyrazoles, having a saturated ring bridging the pyrazole and a phenyl radical, as antibiotics.

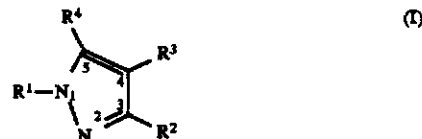
Certain substituted pyrazolyl-benzenesulfonamides have been described in the literature as synthetic intermediates. Specifically, 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide has been prepared from a pyrazoline compound as an intermediate for compounds having hypoglycemic activity [R. Soliman et al, *J. Pharm. Sci.*, 76 626 (1987)]. 4-[5-[2-(4-Bromophenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl]-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide has been prepared from a pyrazoline compound and described as potentially having hypoglycemic activity [H. Mokhtar, *Pak. J. Sci. Ind. Res.*, 31, 762 (1988)]. Similarly, 4-[4-bromo-5-[2-(4-chlorophenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-yl]-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide has been prepared [H Mokhtar et al, *Pak. J. Sci. Ind. Res.*, 34, 9 (1991)].

The phytotoxicity of pyrazole derivatives is described [M Cocco et al, *Il. Farmaco-Ed. Sci.*, 40, 272 (1985)], specifically for 1-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-5-phenyl-1H-pyrazole-3,4-dicarboxylic acid.

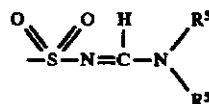
The use of styryl pyrazole esters for antidiabetes drugs is described [H. Mokhtar et al, *Pharmazie*, 33, 649-651 (1978)]. The use of styryl pyrazole carboxylic acids for antidiabetes drugs is described [R. Soliman et al, *Pharmazie*, 33, 184-5 (1978)]. The use of 4-[3,4,5-trisubstituted-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamides as intermediates for sulfonyleurea anti-diabetes agents is described, and specifically, 1-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid [R. Soliman et al, *J. Pharm. Sci.*, 72, 1004 (1983)]. A series of 4-[3-substituted methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamides has been prepared as intermediates for anti-diabetes agents, and more specifically, 4-[3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide [H. Feid-Aillah, *Pharmazie*, 36, 754 (1981)]. In addition, 1-(4-[aminosulfonyl]phenyl)-5-phenylpyrazole-3-carboxylic acid has been prepared from the above described 4-[3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide compound [R. Soliman et al, *J. Pharm. Sci.*, 70, 602 (1981)].

DESCRIPTION OF THE INVENTION

A class of compounds useful in treating inflammation-related disorders is defined by Formula I:



wherein R¹ is selected from aryl and heteroaryl, wherein R¹ is substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from sulfamyl, halo, alkyl, alkoxy, hydroxyl, haloalkyl and



wherein R² is selected from hydrido, halo, alkyl, haloalkyl, cyano, nitro, formyl, carboxyl, alkoxy, aminocarbonyl, alkoxy carbonyl, carboxyalkyl, alkoxy carbonylalkyl, amidino, cyanoamidino, cyanoalkyl, alkoxy carbonylcyanoalkenyl, aminocarbonylalkyl, N-alkylaminocarbonyl, N-arylamino carbonyl, N,N-

dosage units are tablets or capsules. The active ingredient may also be administered by injection as a composition wherein, for example, saline, dextrose or water may be used as a suitable carrier.

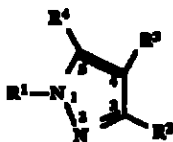
The amount of therapeutically active compound that is administered and the dosage regimen for treating a disease condition with the compounds and/or compositions of this invention depends on a variety of factors, including the age, weight, sex and medical condition of the subject, the severity of the disease, the route and frequency of administration, and the particular compound employed, and thus may vary widely. The pharmaceutical compositions may contain active ingredient in the range of about 0.1 to 2000 mg, preferably in the range of about 0.5 to 500 mg and most preferably between about 1 and 100 mg. A daily dose of about 0.01 to 100 mg/kg body weight, preferably between about 0.1 and about 50 mg/kg body weight and most preferably from about 1 to 20 mg/kg body weight, may be appropriate. The daily dose can be administered in one to four doses per day.

For therapeutic purposes, the compounds of this invention are ordinarily combined with one or more adjuvants appropriate to the indicated route of administration. If administered per os, the compounds may be admixed with lactose, sucrose, starch powder, cellulose esters of alkanolic acids, cellulose alkyl esters, talc, stearic acid, magnesium stearate, magnesium oxide, sodium and calcium salts of phosphoric and sulfuric acids, gelatin, acacia gum, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, and/or polyvinyl alcohol, and then tableted or encapsulated for convenient administration. Such capsules or tablets may contain a controlled-release formulation as may be provided in a dispersion of active compound in hydroxypropylmethyl cellulose. Formulations for parenteral administration may be in the form of aqueous or non-aqueous isotonic sterile injection solutions or suspensions. These solutions and suspensions may be prepared from sterile powders or granules having one or more of the carriers of diluents mentioned for use in the formulations for oral administration. The compounds may be dissolved in water, polyethylene glycol, propylene glycol, ethanol, corn oil, cottonseed oil, peanut oil, sesame oil, benzyl alcohol, sodium chloride, and/or various buffers. Other adjuvants and modes of administration are well and widely known in the pharmaceutical art.

Although this invention has been described with respect to specific embodiments, the details of these embodiments are not to be construed as limitations.

What is claimed is:

1. A method of treating inflammation or an inflammation-associated disorder in a subject, said method comprising administering to the subject having or susceptible to such inflammation or inflammation-associated disorder, a therapeutically-effective amount of a compound of Formula I



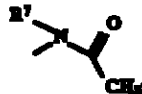
wherein R¹ is phenyl substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from halo, C₁-C₁₀-alkyl, and sulfamyl

wherein R² is selected from hydrido, C₁-C₆-haloalkyl, cyano, carboxy, C₁-C₆-alkoxycarbonyl, C₁-C₆-carboxyalkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylthio,

aminocarbonyl, aminocarbonyl-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-N-alkylaminocarbonyl, N-arylamino carbonyl, C₁-C₆-N,N-dialkylaminocarbonyl, C₁-C₆-N-alkyl-N-arylaminocarbonyl, and C₁-C₆-hydroxyalkyl;

wherein R³ is selected from hydrido, C₁-C₁₀-alkyl, halo, cyano, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-hydroxyalkyl, C₁-C₆-alkylthio, and C₁-C₆-alkylsulfonyl;

wherein R⁴ is selected from aryl-C₁-C₆-alkenyl, aryl, C₃-C₇-cycloalkyl, C₃-C₇-cycloalkenyl and five to ten membered heterocyclic; wherein R⁴ is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from halo, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkylsulfanyl, C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₆-alkylsulfonyl, cyano, carboxyl, C₁-C₆-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁-C₆-haloalkyl, hydroxyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-hydroxyalkyl, C₁-C₆-haloalkoxy, sulfamyl, C₁-C₆-N-alkylaminocarbonyl, amino, C₁-C₆-N-alkylamino, C₁-C₆-N,N-dialkylamino, five or six membered heterocyclic, nitro, and



and

wherein R⁷ is hydrido;

wherein aryl wherever occurring means phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indane, biphenyl,

provided R² and R³ are not identical radicals selected from hydrido, carbonyl and ethoxycarbonyl; further provided that R² is not carbonyl or methyl when R³ is hydrido and when R⁴ is phenyl; further provided that R⁴ is not triazoyl when R² is methyl; further provided that R⁴ is not aralkenyl when R² is carbonyl, aminocarbonyl or ethoxycarbonyl; further provided that R⁴ is not phenyl when R² is methyl and R³ is carbonyl; further provided that R⁴ is not 4-chlorophenyl when R² is methyl and R³ is bromo; further provided that R⁴ is not unsubstituted thienyl when R² is trifluoromethyl; and further provided that R⁴ is aryl substituted with sulfamyl when R¹ is phenyl not substituted with sulfamyl; and further provided the compound is not 4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

2. The method of claim 1 wherein R¹ is phenyl, substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from fluoro, chloro, methyl, and sulfamyl;

wherein R² is selected from hydrido, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, difluorochloromethyl, dichlorodifluoromethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl, dichloropropyl, cyano, carboxyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, pentoxycarbonyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, and hexanoyl, methoxy, ethoxy, methylthio, aminocarbonyl, aminocarbonylmethyl, N-methylaminocarbonyl, N-ethylaminocarbonyl, N-isopropylaminocarbonyl, N-propylaminocarbonyl, N-butylaminocarbonyl, N-isobutylaminocarbonyl, N-tert-butylaminocarbonyl, N-pentylaminocarbonyl, N-phenylaminocarbonyl,

alkylthio, C_1-C_6 -alkylsulfonyl, cyano, nitro, C_1-C_6 -haloalkyl, C_1-C_{10} -alkyl, C_1-C_6 -alkoxy, C_1-C_6 -haloalkoxy, sulfamyl, five or six membered heterocyclic and amino; wherein aryl wherever occurring means phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indane, biphenyl;

provided R^2 and R^3 are not both hydrido; and further provided that R^4 is not unsubstituted thienyl when R^2 is trifluoromethyl; and further provided the compound is not 4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

12. The method of claim 11 wherein the compounds are selected from compounds, and their pharmaceutically acceptable salts, of the group consisting of

4-[3-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[4-chloro-5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

celecoxib

4-[3-(difluoromethyl)-5-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[3-(difluoromethyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[3-(difluoromethyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[3-cyano-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[4-chloro-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide; and

4-[5-(4-(N,N-dimethylamino)phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide.

13. The method of claim 1 for use in treatment of inflammation.

14. The method of claim 1 for use in treatment of an inflammation-associated disorder.

15. The method of claim 14 wherein the inflammation-associated disorder is arthritis.

16. The method of claim 14 wherein the inflammation-associated disorder is pain.

17. The method of claim 14 wherein the inflammation-associated disorder is fever.

18. The method of claim 1 for use in the prevention of colorectal cancer.

* * * * *

572 5/6
50

deracoxib



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 5 : A61K 9/22	A1	(11) International Publication Number: WO 91/03235 (43) International Publication Date: 21 March 1991 (21 03 91)
(21) International Application Number: PCT/US90/04992 (22) International Filing Date: 31 August 1990 (31.08.90) (30) Priority data: 403,523 5 September 1989 (05.09.89) US (71) Applicant: ALZA CORPORATION [US/US]; 950 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94303-0802 (US). (72) Inventors: AYER, Atul, Devdatt ; 931 Bautista Court, Palo Alto, CA 94303 (US). KUCZYNSKI, Anthony, L. ; 3833 Park Blvd. #17, Palo Alto, CA 94306 (US). WONG, Patrick, S., L. ; 2030 Cornell Street, Palo Alto, CA 94306 (US)	(74) Agents: SABATINE, Paul, L. et al.; Alza Corporation, 950 Page Mill Road, P.O. Box 10950, Palo Alto, CA 94303-0802 (US). (81) Designated States: AT (European patent), AU, BE (European patent), CH (European patent), DE (European patent)*, DK (European patent), ES (European patent), FI, FR (European patent), GB (European patent), IT (European patent), JP, KR, LU (European patent), NL (European patent), NO, SE (European patent) Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(54) Title: DOSAGE FORM FOR DELIVERING SOLUBLE OR INSOLUBLE DRUGS (57) Abstract A dosage form is disclosed comprising granule means for delivering soluble to insoluble drug to a warm-blooded animal		

938
632

FIG.1

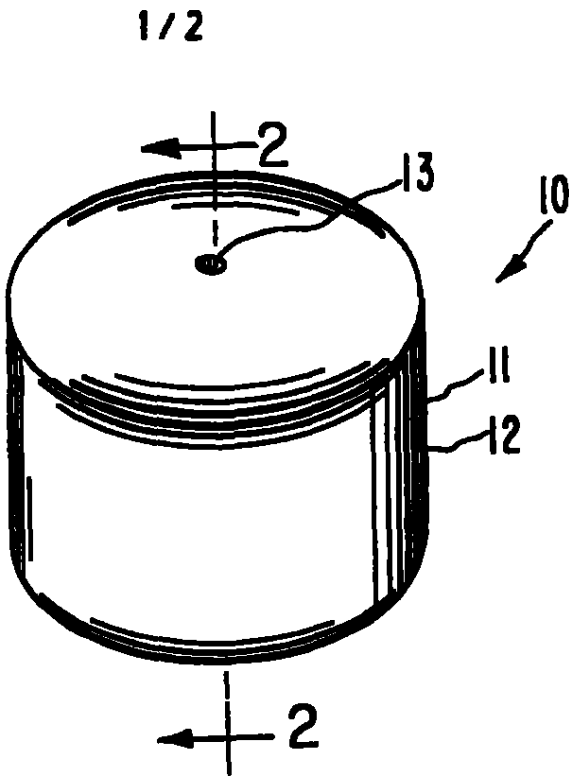


FIG.2

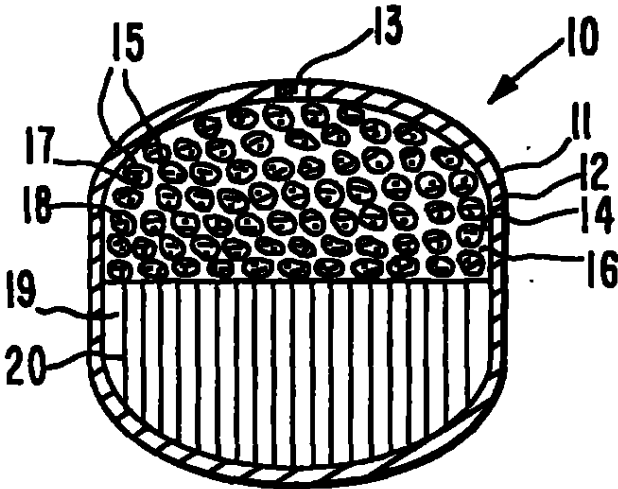
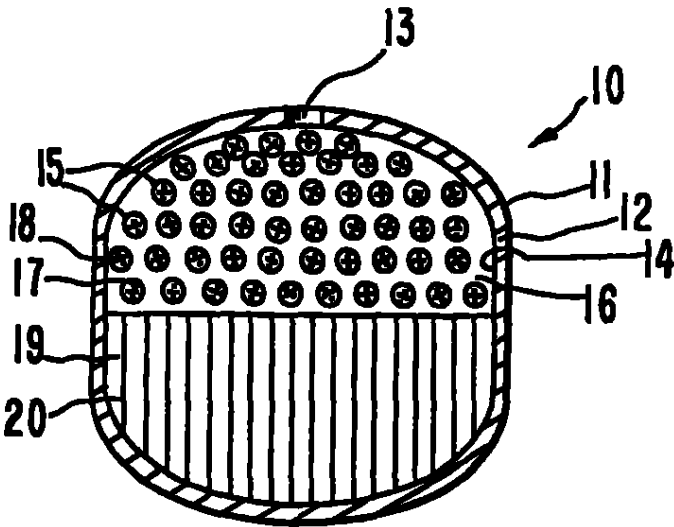


FIG.3



539
533**The Claims:**

1. A dosage form for administering a drug to a warm-blooded animal, wherein the dosage form comprises:

- (a) a wall that surrounds;
- 5 (b) a compartment;
- (c) a layer in the compartment comprising granules, the granules comprising a film comprising a polyvinylpyrrolidone polymer that surrounds a drug possessing a solubility of 1 part of drug in less than 1 part of aqueous solvent to 1 part of drug in more than
10 10,000 parts of aqueous solvent, and a hydroxypropylcellulose;
- (d) a layer in the compartment comprising a composition that imbibes fluid, consumes space and displaces the drug from the dosage form; and
- (e) at least one exit passageway in the wall that
15 connects the exterior with the interior of the dosage form for delivering the drug to the warm-blooded animal over a prolonged period of time.

2. The dosage form for administering the drug to a warm-blooded animal according to claim 1, wherein the polyvinylpyrrolidone
20 polymer is a copolymer.

3. A dosage form for administering a drug to a warm-blooded animal, wherein the dosage form comprises:

- (a) a wall that surrounds;
- (b) a compartment;
- 25 (c) a layer in the compartment comprising granules, the granules comprising a member selected from the group comprising of polyvinylpyrrolidone and polyvinylpyrrolidone copolymer, a hydroxypropylcellulose, and a drug solute possessing a solubility of 1 part of drug solute in less than 1 part of aqueous solvent to 1
30 part of solute in more than 10,000 parts of aqueous solvent;
- (d) a layer in the compartment comprising a formulation that imbibes fluid, consumes space and thereby displaces the drug from the dosage form; and
- (e) at least one passageway in the wall that connects
35 the exterior with the interior of the dosage form for delivering the drug to the warm-blooded animal over a prolonged period of time.

533 D4
540
534**Example 10: Friability test**

Tablets collectively weighing 12 g were placed in a rotating drum. Extraneous dust was first removed from the drum and the tablets. The drum was started and rotation continued for ten minutes at a minimum of 25 rpm. The rotation of the drum was stopped and the tablets removed. Loose dust on the tablets as well as any broken tablets were removed and the intact tablets were weighed. The percent loss of the test samples from the tablets of Examples 3 and 4 was calculated and is reported below in Table 10.

Table 10

Tablet	Percent loss
Example 3: 100 mg tablet	0.33
Example 4: 200 mg tablet	0.16

Example 11-1: Bioavailability in a dog model

Healthy female beagle dogs weighing 9 to 13 pounds (4.1 to 5.9 kg) received the following single doses of celecoxib: (1) an intravenous infusion of 0.5 mg/kg body weight of celecoxib followed by a second intravenous infusion of 5.0 mg/kg body weight of celecoxib; (2) 5 mg/kg body weight celecoxib in the form of an oral solution; and (3) 5.0 mg/kg body weight of neat unformulated celecoxib in the form of an oral capsule. The vehicle for the intravenous and oral solution doses was a mixture of polyethylene glycol having an average molecular weight of 400 (PEG-400) and water in a ratio of 2:1 by volume. Each intravenous infusion was given over a period of 15 minutes with 15 to 30 minutes separating the two infusions.

Multiple blood samples were collected from each animal by venipuncture or indwelling catheter into heparinized tubes. Celecoxib concentration in blood serum was measured by HPLC and the resulting data were used to calculate the pharmacokinetic parameters presented in Table 11-1 below.

Table 11-1

Pharmacokinetic parameter	Intravenous infusion	Oral solution	Capsule, unformulated
C _{max} (ng/ml)	6950	2190	517

534
9/4/5
535

Pharmacokinetic parameter	Intravenous infusion	Oral solution	Capsule, unformulated
T_{max} (h)	Not applicable	0.5	3.0
$AUC_{0-\infty}$ (ng/ml)h	31200	16200	4800
Clearance (ml/min.kg)	3.08	5.14	17.4
$T_{1/2}$ (h)	8.84	9.15	11.8
Bioavailability (%)	Not applicable	57.1	16.9

Example 11-2: Relative bioavailability of formulations in a dog model

The effect of such formulation parameters as celecoxib particle size, increased concentration of wetting agent, pH, and dispersion of celecoxib as a suspension were evaluated relative to an oral solution on bioavailability in a dog model. The effect of

5 micronizing the celecoxib (mean particle size 10-20 μ m) prior to formulating was tested in composition A. The combined effect of micronization, added wetting agent (sodium lauryl sulfate), and increased micro-environmental pH ($Na_2PO_4 \cdot 12H_2O$) was tested in composition B. The effect of bringing wetting agent (Tween 80) into

10 intimate contact with celecoxib (co-precipitating vs. simple dry mixing) was tested in composition C. The effect of further reducing particle size (approximating 1 μ m) and dispersing the particles in a suspension was tested in composition D. A solution of celecoxib similar to that used in Example 11-1 (composition E) was included as a reference. In addition, data from Example 11-1 for unmilled, unformulated celecoxib in a capsule (composition F) is also included as a reference. The specific

15 compositions of formulations A, B, C, D, E and F are summarized in Table 11-2A. E

10^{-20}
A = μ mizer
B = μ mizer
+ pH 1/2
+ humectant
C = μ mizer
+ humectant
D = μ mizer
+ disperser in
suspension

Table 11-2A

F sin no lieu
No formula

Ingredient	Weight fraction (% dry basis)					
	A	B	C	D	E	F
celecoxib (micronized)	25	25				
celecoxib/tween 80 ⁽¹⁾			25			
celecoxib (dispersed) ⁽²⁾				100		
celecoxib (solution) ⁽³⁾					100	

Ingredient	Weight fraction (% dry basis)					
	A	B	C	D	E	F
celecoxib (unmilled)						100
sodium lauryl sulfate	2	25				
Avicel 101	73	25	75			
Na ₂ PO ₄ H ₂ O		25				
Total	100	100	100	100	100	100

- (1) Precipitated from ethanol solution using an aqueous solution of 5% polysorbate 80 as an antisolvent.
- (2) Prepared as a suspension by ball-milling the drug in a slurry of polysorbate 80 and polyvinylpyrrolidone until particles were approximately 1 µm in diameter as estimated by microscopy.
- (3) Solution in PEG-400/water (2:1 v/v).

The compositions were administered to groups of three male and three female dogs. Group 1 dogs were administered 5 mg per kg body weight celecoxib in solution E and in capsule formulations A and B in a nonrandomized crossover design. Group 2 dogs were administered 5 mg per kg body weight celecoxib in capsule formulation C and in suspension D in a nonrandomized crossover design. Plasma samples were collected over a 24-hour period and analyzed for celecoxib by HPLC.

The results of the study (Tables 11-2B, 11-2C and 11-2D) indicated that decreasing the particle size (composition A) or co-precipitating the celecoxib with a wetting agent (composition C) increased the bioavailability (as measured by AUC₍₀₋₂₄₎) of celecoxib compared to the earlier study of unformulated celecoxib shown in Example 11-1. The bioavailability of celecoxib was greater from the PEG-400/water solution (composition E) and the suspension (composition D). The bioavailability from the suspension having approximately 1 µm particle size was similar to that from the solution and provided strong indication that celecoxib availability from wet granulated solid compositions can be improved by reduced celecoxib particle size (for example by pin milling of celecoxib prior to formulation), increased wetting of the celecoxib (for example by including sodium lauryl sulfate in the granulating fluid) and improved dispersibility (for example by including croscarmellose sodium in the

granulation). The bioavailability data contained in Tables 11-2C and 11-2D for each formulation represent the bioavailability of that formulation as a percent of the bioavailability experimentally measured for intravenous administration of celecoxib, using the solution (composition E) data as a bridge between the studies of Examples

5 11-1 and 11-2.

miconazole (1M)

Table 11-2B

Time (h)	Blood serum celecoxib concentration (µg/ml)					
	A	B	C	D	E	F
0	0	0	0	0	0	0
0.5	0.0143	0.247	0.0635	0.453	0.824	0.205
1.0	0.244	0.228	0.443	0.826	0.820	0.333
2.0	0.318	0.138	0.717	0.865	0.604	0.262
3.0	0.189	0.0860	0.492	0.741	0.517	0.517
4.0	0.145	0.0707	0.384	0.576	0.413	0.234
6.0	0.107	0.0664	0.233	0.354	0.286	—
7.0	—	—	—	—	—	0.197
8.0	0.0828	0.0624	0.160	0.234	0.187	—
12.0	0.0939	0.0431	0.0865	0.142	0.0802	—
24.0	—	0.0404	0.0408	0.0394	0.0159	—

Table 11-2C

Pharmacokinetic parameter	Value for female dogs					
	A	B	C	D	E	F
C _{max} (ng/ml)	360 ± 60	250 ± 70	790 ± 190	1010 ± 270	840 ± 240	500
T _{max} (h)	1.3 ± 0.2	0.7 ± 0.2	1.5 ± 0.3	1.7 ± 0.44	0.67 ± 0.18	3.0
Bioavailability (%)	31.2 ± 2.9	24.9 ± 1.4	46.3 ± 9.5	69.5 ± 9.6	62.4 ± 9.4	16.9

Table 11-2D

Pharmacokinetic parameter	Value for male dogs					
	A	B	C	D	E	F
C_{max} (ng/ml)	520 ± 110	450 ± 180	640 ± 260	830 ± 330	1520 ± 200	500
T_{max} (h)	5.3 ± 3.3	3.3 ± 1.3	1.5 ± 0.5	5.7 ± 3.42	1.5	3.0
Bioavailability (%)	49.4 ± 12.0	54.2 ± 13.1	42.9 ± 13.1	87.5 ± 20.6	89.4 ± 4.5	16.9

Example 11-3

- Various formulations containing sodium lauryl sulfate (0-5% by weight) and croscarmellose sodium (0-5% by weight) were screened for relative wettability and disintegration tendency. Relative wettability was estimated by measuring the time required for water to penetrate a column of granulated material prepared from each formulation. Disintegration tendency was determined by measuring the weight of granulated material retained on a 20 mesh (850 mm) screen after soaking the material in 37°C water for 5 minutes. The specific compositions of compositions A through H evaluated are summarized in Table 11-3A.

Table 11-3A

Composition	Weight fraction (%)							
	A ⁽¹⁾	B	C	D	E	F	G	H
Celecoxib	74.7	74.7	74.7	74.7	74.7	74.7	74.7	74.7
Lactose	15.8	15.8	21.8	19.8	17.8	15.8	17.8	11.8
Polyvinylpyrrolidone	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Sodium lauryl sulfate	3.0	3.0	0.0	1.0	1.0	1.0	3.0	5.0
Ac-di-sol	3.0	3.0	0.0	1.0	3.0	5.0	1.0	5.0
Magnesium stearate	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

⁽¹⁾ Sodium lauryl sulfate was added as a dry powder

Results are summarized in Table 11-3B. Penetration tests were done in

triplicate. Disintegration tests were done in duplicate. Results of the penetration study indicated that wet application of sodium lauryl sulfate (Composition B) was superior to dry application (Composition A) and that formulations containing 3% to 5% sodium lauryl sulfate (Compositions B, G and H) were superior to those with lesser amounts of sodium lauryl sulfate (Compositions C through F). Formulations containing 3% sodium lauryl sulfate (Compositions B and G) were similar to those containing 5% sodium lauryl sulfate (Composition H). Results of the disintegration study indicated that complete disintegration could be achieved with sodium crosscarmellose concentrations as low as 1% (Composition G) at a wetting agent concentration of 3%. Complete disintegration could also be achieved with higher amounts of disintegrant (Compositions B, F and H) regardless of wetting agent concentration. Composition G exhibited both superior penetration and complete disintegration with the minimum amount of excipient required.

Table 11-3B

Composition	% Sodium lauryl sulfate/ % Ac-di-sol	Penetration time	Disintegration
A ⁽¹⁾	3/3	>18 hours	0.1-0.5%
B	3/3	5-60 minutes	none detected
C	0/0	>4 to >18 hours	20-26%
D	1/1	>4 to >18 hours	10-13%
E	1/3	2 to 4 hours	4-6%
F	1/5	1 to 4 hours	none detected
G	3/1	10 to 40 minutes	none detected
H	5/5	10 to 55 minutes	none detected

15 Example 12

The following formulations were evaluated for wetting effects and mixture uniformity:

[54] SUBSTITUTED ISOXAZOLES FOR THE
TREATMENT OF INFLAMMATION

[76] Inventors: John J. Talley, 8772 Pine Ave.,
Brentwood, Mo. 63144; David L.
Brown, 15504 Twingate, Chesterfield,
Mo. 63017; Srinivasan Nagarajan,
16209 Forest Meadows Dr.,
Chesterfield, Mo. 63017; Jeffery S.
Carter, 15321 Grantley Dr.,
Chesterfield, Mo. 63017; Richard M.
Weier, 240 Hickory Ct., Lake Bluff, Ill.
60044; Michael A. Stealey, 602 Juniper
Pkwy., Libertyville, Ill. 60048; Paul W.
Collins, 1557 Hawthorne Pl., Deerfield,
Ill. 60015; Roland S. Rogers, deceased,
late of Richmond Heights, Mo. 63117,
by Kathy L. Rogers, legal
representative; Karen Seibert, 11930
Greenwalk Dr., St. Louis, Mo. 63146

[21] Appl. No.: 473,884

[22] Filed: Jun. 7, 1995

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 387,680, Feb. 13, 1995,
abandoned.

[51] Int. Cl.⁶ C07D 261/06; C07D 261/10;
C07D 261/12; C07D 261/14; A61K 31/42

[52] U.S. Cl. 514/378; 548/182; 548/186;
548/190; 548/193; 548/202; 548/203; 548/225;
548/228; 548/229; 548/232; 548/234; 548/235;
548/243; 548/245; 548/247; 548/248; 546/272.1;
544/405; 514/255; 514/340; 514/365; 514/369;
514/370; 514/374; 514/376; 514/377; 514/380

[58] Field of Search 548/247, 243,
548/245, 248; 514/380, 378

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,310,926 5/1994 Hagiwara et al. 548/247
5,318,970 6/1994 Suzuki et al. 514/252

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

93/35480 10/1993 Australia .
026928 4/1981 European Pat. Off. .
549797 7/1993 European Pat. Off. .
623603 11/1994 European Pat. Off. .
633254 1/1995 European Pat. Off. .
4314966 11/1994 Germany .
2-223568 9/1990 Japan .
4-173780 6/1992 Japan .
92/19604 11/1992 WIPO .

94/17059 8/1994 WIPO .
94/20475 9/1994 WIPO .
95/00501 1/1995 WIPO .
95/12587 5/1995 WIPO .
95/14672 6/1995 WIPO .

OTHER PUBLICATIONS

Ichiro Yamawaki et al, Chem. Pharm. Bull., 36:3142-3146
@ (1988).

Umezawa et al, Bull. Chem. Soc. Jpn vol. 36, No. 9, pp.
1150-1154 Sep. (1963).

Descamps et al, Bull. Soc. Chim. Belg., 73:459-82 (1964).

Hagiwara et al, CA 114:42776k, @1991.

Nagai et al., CA 117:212485w, @1992.

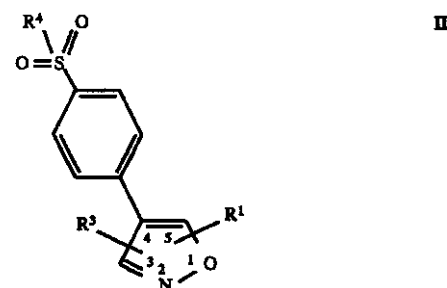
Primary Examiner—Johann Richter

Assistant Examiner—Laura L. Stockton

Attorney, Agent, or Firm—Joseph W. Bullock

[57] ABSTRACT

A class of substituted isoxazolyl compounds is described for
use in treating inflammation and inflammation-related dis-
orders. Compounds of particular interest are defined by
Formula II



wherein R¹ is selected from hydroxyl, lower alkyl, carboxyl,
lower carboxyalkyl, lower aminocarbonylalkyl, lower
alkoxycarbonylalkyl, lower aralkyl, lower alkoxyalkyl,
lower aralkoxyalkyl, lower alkylthioalkyl, lower
aralkylthioalkyl, lower alkylaminoalkyl, lower aryloxyalkyl,
lower arylthioalkyl, lower haloalkyl, lower hydroxyalkyl,
cycloalkyl, cycloalkylalkyl, and aralkyl; wherein R³ is
selected from cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, and heteroaryl;
wherein R³ is optionally substituted at a substitutable posi-
tion with one or more radicals independently selected from
lower alkylsulfinyl, lower alkyl, cyano, carboxyl, lower
alkoxycarbonyl, lower haloalkyl, hydroxyl, lower
hydroxyalkyl, lower haloalkoxy, amino, lower alkylamino,
lower arylamino, lower aminoalkyl, nitro, halo, lower
alkoxy, aminosulfonyl, and lower alkylthio; and wherein R⁴
is selected from lower alkyl, hydroxyl and amino; or a
pharmaceutically-acceptable salt thereof.

29 Claims, No Drawings

TABLE II-continued

Example	COX-2 ID ₅₀ μ M	COX-1 ID ₅₀ μ M
10	0.1	>100
11	33	
12	2.5	>100
13	<0.1	6.4

Also embraced within this invention is a class of pharmaceutical compositions comprising one or more compounds of Formula I in association with one or more non-toxic, pharmaceutically-acceptable carriers and/or diluents and/or adjuvants (collectively referred to herein as "carrier" materials) and, if desired, other active ingredients. The compounds of the present invention may be administered by any suitable route, preferably in the form of a pharmaceutical composition adapted to such a route, and in a dose effective for the treatment intended. The compounds and composition may, for example, be administered intravascularly, intraperitoneally, subcutaneously, intramuscularly or topically.

For oral administration, the pharmaceutical composition may be in the form of, for example, a tablet, capsule, suspension or liquid. The pharmaceutical composition is preferably made in the form of a dosage unit containing a particular amount of the active ingredient. Examples of such dosage units are tablets or capsules. The active ingredient may also be administered by injection as a composition wherein, for example, saline, dextrose or water may be used as a suitable carrier.

The amount of therapeutically active compound that is administered and the dosage regimen for treating a disease condition with the compounds and/or compositions of this invention depends on a variety of factors, including the age, weight, sex and medical condition of the subject, the severity of the disease, the route and frequency of administration, and the particular compound employed, and thus may vary widely. The pharmaceutical compositions may contain active ingredient in the range of about 0.1 to 2000 mg, preferably in the range of about 0.5 to 500 mg and most preferably between about 1 and 100 mg. A daily dose of about 0.01 to 100 mg/kg body weight, preferably between about 0.1 and about 50 mg/kg body weight and most preferably between about 1 to 20 mg/kg body weight, may be appropriate. The daily dose can be administered in one to four doses per day.

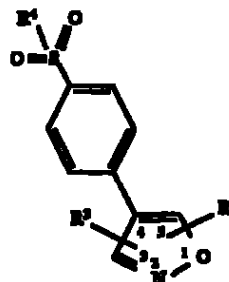
For therapeutic purposes, the compounds of this invention are ordinarily combined with one or more adjuvants appropriate to the indicated route of administration. If administered per os, the compounds may be admixed with lactose, sucrose, starch powder, cellulose esters of aliphatic acids, cellulose alkyl esters, talc, stearic acid, magnesium stearate, magnesium oxide, sodium and calcium salts of phosphoric and sulfuric acids, gelatin, acacia gum, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, and/or polyvinyl alcohol, and then tableted or encapsulated for convenient administration. Such capsules or tablets may contain a controlled-release formulation as may be provided in a dispersion of active compound in hydroxy-propylmethyl cellulose. Formulations for parenteral administration may be in the form of aqueous or non-aqueous isotonic sterile injection solutions or suspensions. These solutions and suspensions may be prepared from sterile powders or granules having one or more of the carriers or diluents mentioned for use in the formulations for oral administration. The compounds may be dissolved in water, polyethylene glycol, propylene glycol, ethanol, corn

oil, cottonseed oil, peanut oil, sesame oil, benzyl alcohol, sodium chloride, and/or various buffers. Other adjuvants and modes of administration are well and widely known in the pharmaceutical art.

Although this invention has been described with respect to specific embodiments, the details of these embodiments are not to be construed as limitations.

What is claimed is:

1. A compound of Formula II



wherein R^1 is selected from alkyl, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkoxyalkyl, alkoxy, haloalkoxy, aralkoxy, cycloalkylalkoxy, alkylthio, aralkylthio, cycloalkylalkylthio, alkoxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthioalkyl, aralkylthioalkyl, alkylaminoalkyl, aralkoxyalkyl, aralkylthioalkyl, hydroxyl, amino, hydroxyalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aralkyl, halo, alkylamino, aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-alkyl-N-cycloalkylalkylamino, arylcarboxyloxyalkyl, arylcarboxylthio, alkoxyalkoxyalkyl, alkylaminocarbonyloxyalkyl, alkoxyalkoxythioalkyl, and alkylaminocarbonylthioalkyl;

wherein R^2 is selected from cycloalkyl, cycloalkenyl, and aryl; wherein R^3 is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from alkyl, cyano, carbonyl, alkoxyalkoxy, haloalkoxy, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, aralkylamino, aminocarbonyl, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, halo, alkoxy and alkylthio; and wherein R^4 is selected from lower alkyl, hydroxyl, and amino;

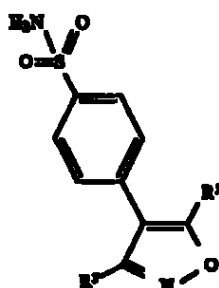
or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

2. A compound of claim 1 wherein R^1 is selected from hydroxyl, amino, lower alkyl, lower carboxyalkyl, lower alkoxyalkoxy, aminocarbonyl, carbonyl, lower aminocarbonylalkyl, lower alkoxyalkoxyalkyl, lower alkoxy, lower haloalkoxy, lower aralkoxy, lower cycloalkylalkoxy, lower alkylthio, lower aralkylthio, lower cycloalkylalkylthio, lower alkoxyalkyl, lower aralkoxyalkyl, lower alkylthioalkyl, lower aralkylthioalkyl, lower alkylaminoalkyl, lower aralkoxyalkyl, lower aralkylthioalkyl, lower hydroxyalkyl, lower haloalkyl, lower cycloalkyl, lower cycloalkylalkyl, lower aralkyl, halo, lower alkylamino, lower aralkylamino, lower N-alkyl-N-aralkylamino, lower N-alkyl-N-cycloalkylalkylamino, lower arylcarboxyloxyalkyl, lower alkoxyalkoxyalkyl, lower alkylaminocarbonyloxyalkyl, lower alkoxyalkoxythioalkyl, and lower alkylaminocarbonylthioalkyl; wherein R^2 is selected from cycloalkyl, cycloalkenyl, and aryl; wherein R^3 is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from lower alkylsulfinyl, lower alkyl, cyano, carbonyl, lower alkoxyalkoxy, lower haloalkyl,

N-ethylamino, N,N-dipropylamino, N-butylamino, N-methyl-N-ethylamino, phenylamino, N-methyl-N-phenylamino, methylsulfinyl, ethylsulfinyl, methyl, ethyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, cyano, carboxyl, methoxycarbonyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, fluoromethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl, dichloropropyl, hydroxyl, hydroxymethyl, amino, nitro, fluoro, chloro, bromo, iodo, methoxy, ethoxy, propoxy, n-butoxy, pentoxy, hexyloxy, methylenedioxy, aminosulfonyl, methylthio, ethylthio, butylthio, and hexylthio; and wherein R⁴ is selected from methyl, hydroxyl and amino; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

17. A method of claim 16 wherein said compound is 4-[5-methyl-3-phenyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

18. A method of treating inflammation or an inflammation-associated disorder in a subject, said method comprising administering to the subject having or susceptible to said inflammation or inflammation-associated disorder, a therapeutically-effective amount of a compound of Formula III



wherein R¹ is selected from hydroxyl, alkyl, carboxyalkyl, aminocarbonylalkyl, alkoxyalkyl, alkoxy, haloalkoxy, aralkoxy, cycloalkylalkoxy, alkylthio, aralkylthio, cycloalkylalkylthio, alkoxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthioalkyl, aralkylthioalkyl, alkylaminocarbonyl, arylalkyl, arylthioalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aralkyl, halo, alkylamino, aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-alkyl-N-cycloalkylalkylamino, arylcarbonyloxyalkyl, arylcarbonylthio, alkoxyalkoxyalkyl, alkylaminocarbonyloxyalkyl, alkoxyalkoxythioalkyl, and alkylaminocarbonylthioalkyl; and

wherein R² is selected from cycloalkyl, cycloalkenyl, and aryl; wherein R³ is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from alkyl, cyano, carboxyl, alkoxyalkoxy, haloalkyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, aminoalkyl, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, aminosulfonyl, halo, alkoxy and alkylthio; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

19. A method of claim 14 for use in treatment of inflammation.

20. A method of claim 14 for use in treatment of an inflammation-associated disorder.

21. A method of claim 20 wherein the inflammation-associated disorder is arthritis.

22. A method of claim 20 wherein the inflammation-associated disorder is pain.

23. A method of claim 20 wherein the inflammation-associated disorder is fever.

24. The compound of claim 4 selected from compounds, or their pharmaceutically acceptable salts, of the group consisting of

- 4-[5-ethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-propyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-isopropyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-butyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-isobutyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-cyclohexyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-neopentyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-cyclohexylmethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-(4-chlorophenyl)methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-trifluoromethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-difluoromethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-chloromethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonic acid;
- 4-[5-propyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonic acid;
- 4-[5-methoxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-(3-hydroxypropyl)-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[3-(4-chlorophenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[3-(4-fluorophenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[3-(3-fluoro-4-methylphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[3-(3-aminosulfonyl-4-methoxyphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[3-(3-chloro-4-methylphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[3-(3-fluorophenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-hydroxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-phenylisoxazol-5-yl]carboxylic acid;
- 4-[5-hydroxy-3-phenyl-4-isoxazolyl]benzenesulfonamide;
- 4-[3-methyl-5-phenyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[5-methyl-3-phenyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 4-[3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;
- 3-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]isoxazol-5-yl]acetic acid;
- 5-methyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenylisoxazole;
- 3-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]isoxazole;
- 4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-phenyl-isoxazol-5-yl]acetic acid;

[4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-phenyl-isoxazol-5-yl] propanoic acid;

ethyl [4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-phenyl-isoxazol-5-yl]propanoate;

[3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]isoxazol-5-yl]acetic acid; and

[4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl]propanoic acid.

25. The compound of claim 4 which is 4-[5-hydroxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

26. A pharmaceutical composition of claim 11 wherein said compound is selected from compounds, or their pharmaceutically-acceptable salts, of the group consisting of

4-[5-ethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-propyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-isopropyl-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[5-butyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-isobutyl-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[5-cyclohexyl-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[5-neopentyl-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[5-cyclohexylmethyl-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[5-(4-chlorophenyl)methyl-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[5-(trifluoromethyl)-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[5-(difluoromethyl)-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[5-(chloromethyl)-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonic acid;

4-[5-propyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonic acid;

4-[5-methoxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[5-(3-hydroxypropyl)-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[3-(4-chlorophenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[3-(4-fluorophenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[3-(3-fluoro-4-methylphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[3-(3-aminosulfonyl-4-methoxyphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;

4-[3-(3-chloro-4-methylphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[3-(3-fluorophenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[5-hydroxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

[4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-phenylisoxazol-5-yl] carboxylic acid;

4-[5-hydroxy-3-phenyl-4-isoxazolyl] benzenesulfonamide;

4-[3-methyl-5-phenyl-isoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[5-methyl-3-phenyl-isoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;

[3-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]isoxazol-5-yl]acetic acid;

5-methyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenyl-isoxazole;

3-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]isoxazole;

[4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-phenyl-isoxazol-5-yl] acetic acid;

[4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-phenyl-isoxazol-5-yl] propanoic acid;

ethyl [4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-phenyl-isoxazol-5-yl]propanoate;

[3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]isoxazol-5-yl]acetic acid; and

[4-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl]propanoic acid.

27. A pharmaceutical composition of claim 11 wherein said compound is 4-[5-hydroxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

28. A method of claim 16 wherein said compound is selected from compounds, or their pharmaceutically-acceptable salts, of the group consisting of

4-[5-ethyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-propyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-isopropyl-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[5-butyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;

4-[5-isobutyl-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[5-cyclohexyl-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[5-neopentyl-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[5-cyclohexylmethyl-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[5-(4-chlorophenyl)methyl-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[5-(trifluoromethyl)-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[5-(difluoromethyl)-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[5-(chloromethyl)-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonic acid;

4-[5-propyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonic acid;

4-[5-methoxymethyl-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[5-(3-hydroxypropyl)-3-phenylisoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[3-(4-chlorophenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[3-(4-fluorophenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[3-(3-fluoro-4-methylphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl] benzenesulfonamide;

4-[3-(3-aminosulfonyl-4-methoxyphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]benzenesulfonamide;

Valdecoxib

54/523

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 863 134 A1

D5

580
544

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication:
09.09.1998 Bulletin 1998/37

(51) Int. Cl.⁸: C07C 317/24, A61K 31/12

(21) Application number: 97302918.4

(22) Date of filing: 29.04.1997

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE
Designated Extension States:
AL LT LV RO SI

(30) Priority: 07.03.1997 US 40049 P
18.04.1997 GB 9707843

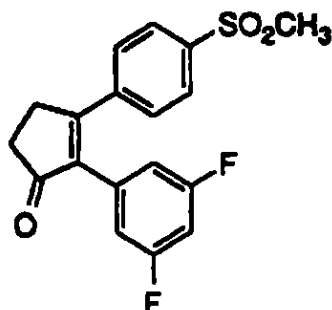
(71) Applicant:
MERCK FROST CANADA INC.
Kirkland Quebec H9H 3L1 (CA)

(72) Inventor: Black, Cameron
Kirkland, Quebec H9H 3L1 (CA)

(74) Representative:
Cole, William Gwyn et al
European Patent Department,
Merck & Co., Inc.,
Terlinga Park,
Eastwick Road
Harlow, Essex CM20 2QR (GB)

(54) 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopenten-1-one useful as an inhibitor of cyclooxygenase-2

(57) The invention encompasses the novel compound A, 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopenten-1-one, pharmaceutical compositions and use of the compound in the preparation of medicaments for the treatment of cyclooxygenase-2 mediated diseases.



Compound A

EP 0 863 134 A1

5/1
5/5

above.

For the treatment of any of these cyclooxygenase mediated diseases Compound A may be administered orally, topically, parenterally, by inhalation spray or rectally in dosage unit formulations containing conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and vehicles. The term parenteral as used herein includes subcutaneous injections, intravenous, intramuscular, intrasternal injection or infusion techniques. In addition to the treatment of warm-blooded animals such as mice, rats, horses, cattle sheep, dogs, cats, etc., the compound of the invention is effective in the treatment of humans.

As indicated above, pharmaceutical compositions for treating cyclooxygenase-2 mediated diseases as defined may optionally include one or more ingredients as listed above.

The pharmaceutical compositions containing the active ingredients may be in a form suitable for oral use, for example, as tablets, troches, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsions, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets contain the active ingredient in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients may be, for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example starch, gelatin or acacia, and lubricating agents, for example, magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets may be uncoated or they may be coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate may be employed. They may also be coated by the technique described in the U.S. Patent 4,256,106; 4,166,452; and 4,265,874 to form osmotic therapeutic tablets for control release.

liberation
control table

Formulations for oral use may also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredients is mixed with water or miscible solvents such as propylene glycol, PEGs and ethanol, or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

Aqueous suspensions contain the active materials in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Such excipients are suspending agents, for example, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxy-propylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents may be a naturally-occurring phosphatide, for example lecithin, or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids, for example polyoxyethylene stearate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives, for example ethyl, or n-propyl, p-hydroxybenzoate, one or more coloring agents, one or more flavoring agents, and one or more sweetening agents, such as sucrose, saccharin or aspartame.

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredients in a vegetable oil, for example, arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent, for example, beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set forth above, and flavoring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water provide the active ingredients in admixture with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients, for example, sweetening, flavoring and coloring agents, may also be present.

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of an oil-in-water emulsion. The oily phase may be a vegetable oil, for example, olive oil or arachis oil, or a mineral oil, for example, liquid paraffin or mixtures of these. Suitable emulsifying agents may be naturally-occurring phosphatides, for example, soy bean, lecithin, and esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example, sorbitan monooleate, and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide, for example, polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening and flavouring agents.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents, for example, glycerol, propylene glycol, sorbitol or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, a preservative and flavoring and coloring agents. The pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleaginous suspension. This suspension may be formulated according to the known art using those suitable dispersing or wetting agents and suspending agents which have been mentioned above. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or sus-

sf2
4x6

pension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example, as a solution in 1,3-butane diol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. Cosolvents such as ethanol, propylene glycol or polyethylene glycols may also be used. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid find use in the preparation of injectables.

Compound A may also be administered in the form of a suppositories for rectal administration of the drug. These compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such materials are cocoa butter and polyethylene glycols.

For topical use, creams, ointments, gels, solutions or suspensions, etc., containing the compound A are employed. (For purposes of this application, topical application shall include mouth washes and gargles.) Topical formulations may generally be comprised of a pharmaceutical carrier, cosolvent, emulsifier, penetration enhancer, preservative system, and emollient.

Other suitable formulations are set forth in U.S. Patent No. 5,474,995. We have found the following oral formulations to be of particular value:

Rapdisc® - In view of the above mentioned characteristics, 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one is particularly well suited for a rapid dissolving sublingual formulation. For example, due to the lack of GI side-effects, the agent need not be taken with a large amount of water. Suitable Rapdisc® formulations and methods of making same are disclosed in US 4,305,502, US 4,371,516, US 4,470,202, US 4,758,568, US 4,754,697, US 5,046,618 and US 5,188,882, all of which are hereby incorporated by reference.

As mentioned elsewhere in this specification, we have found 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one to possess a surprising combination of attributes. Not only is compound A active, potent, safe and effective at modest oral dosages of 10 to 250 mg of agent per day, but in addition Compound A possesses a half-life in humans of sufficient length that one or two oral doses of 10 to 250 mg of active agent per day will provide effective safe anti-inflammatory treatment over a 24 hour period. Such agents are particularly useful in the treatment of chronic indications, such as rheumatoid and osteo arthritis as well as Alzheimer's Disease.

Oral and intravenous dosage levels for agent 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one are of the order of from about 10 to 250 mg per patient once or twice a day.

The amount of active agent that may be combined with the carrier materials to produce a single dosage form will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration. For example, a formulation intended for the oral administration of humans may contain from 10 to 250 mg of agent compounded with an appropriate and convenient amount of carrier material which may vary from about 5 to about 95 percent of the total composition. Dosage unit forms may typically contain 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125 or 250 mg of active agent.

It will be understood, however, that the specific dose level for any particular patient will depend upon a variety of factors including the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, rate of excretion, drug combination and the type and severity of the particular disease undergoing therapy. For many patients, a dosage range of 10 to 50 or 60 to 120 mg once or twice a day is preferred.

For long term therapy, such as in the treatment of chronic diseases including rheumatoid arthritis, osteoarthritis or Alzheimer disease, a dosage of 10 to 50 or 60 to 120 mg once or twice a day is preferred. More particularly, for the treatment of osteoarthritis, a dosage of 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 or 100 mg once or twice a day is preferred, whereas for the treatment of rheumatoid arthritis, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 or 100 mg once or twice a day is preferred. For the treatment of non-chronic indications such as headache or post-operative swelling and pain, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 or 100 mg once or twice a day is preferred.

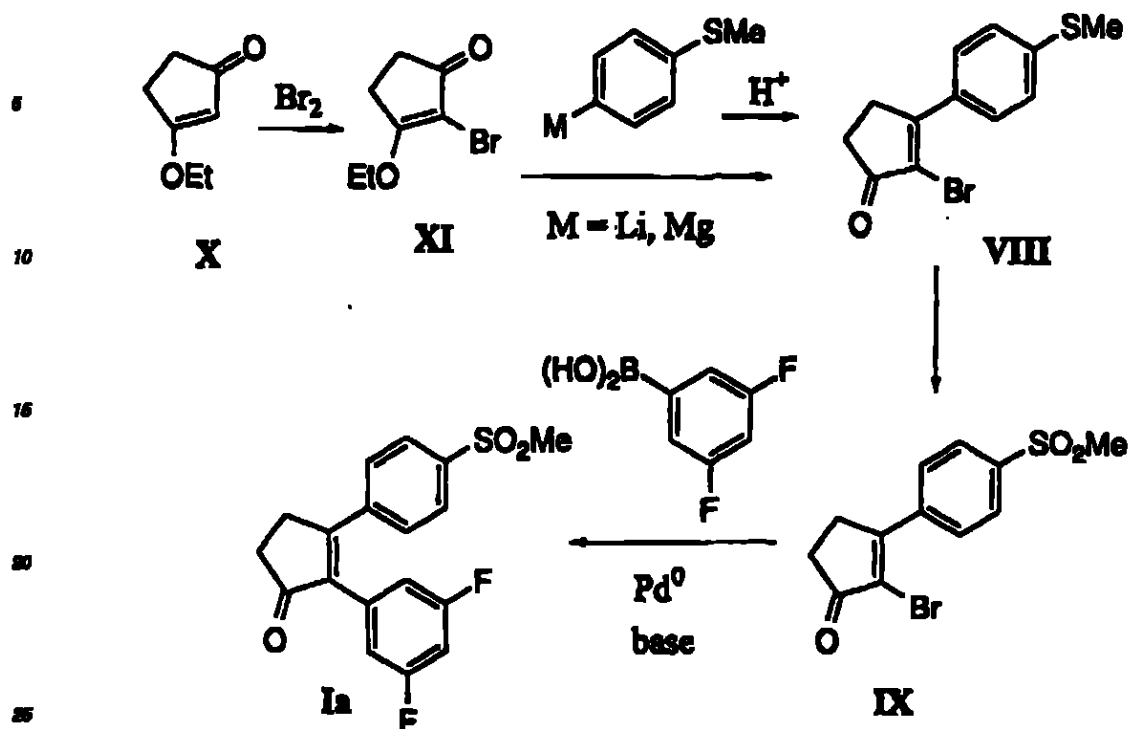
Accordingly, in one aspect the invention is directed to a unit dose oral form which comprises from 10 to 250 mg of the cyclooxygenase inhibitor, for example, 10 to 50 or 60 to 120 mg.

In another aspect this invention is directed to a pharmaceutical composition for the treatment of cyclooxygenase-2 mediated diseases, said composition suitable for once or twice a day oral administration, said composition comprising a 10 to 250 mg of 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one, and a pharmaceutical carrier therefor.

Within this aspect there is a first genus of compositions comprising 10 to 50 mg of 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one.

Within this aspect there is a second genus of compositions comprising 60 to 120 mg of 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one.

The amount of active ingredient that may be combined with the carrier materials to produce a single dosage form will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration. For example, a formulation intended for the oral administration of humans may contain from 10 mg to 250 mg of active agent compounded with an appropriate and convenient amount of carrier material which may vary from about 5 to about 95 percent of the total

5/3
5/7**EXAMPLE 1****2-(3,5-DIFLUOROPHENYL)-3-(4-(METHYLSULFONYL)PHENYL)-2-CYCLOPENTEN-1-ONE (COMPOUND A)****Step 1 3-(4-(Methylthio)phenyl)-2-cyclopenten-1-one**

To a -65°C solution of 4-bromothiobenzonitrile (81 g, 0.3 mol) in THF (800 mL) was added a solution of $n\text{-BuLi}$ (2.3 M in hexanes, 120 mL) at a rate so as to maintain an internal temperature below -55°C . The resulting slush was stirred at -65°C for 2 h, then treated with a solution of 3-ethoxy-2-cyclopenten-1-one (85 g, 0.28 mmol) in THF (50 mL). After 30 min at -65°C , the solution was warmed to 0°C and quenched with sat. aq. NH_4Cl (400 mL). The product was extracted with 3 x 1 L of EtOAc and the combined extracts were dried over MgSO_4 and concentrated. The resulting material was washed in 200 mL of 1:1 EtOAc/hexanes to provide 45 g of the title compound as a white solid.

Step 2 2-Bromo-3-(4-(methylthio)phenyl)-2-cyclopenten-1-one

To a suspension of 3-(4-(methylthio)phenyl)-2-cyclopenten-1-one (9.84 g, 47.2 mmol) in CCl_4 (200 mL) was added a solution of bromine (5 mL) in CCl_4 (30 mL) over 20 min. The resulting orange suspension was stirred for 1.5 h, then cooled in an ice-bath, and triethylamine (14 mL, 100 mmol) was added. After 30 min, the mixture was quenched with 1M HCl (300 mL) and extracted with CH_2Cl_2 . The organic phase was washed with brine, filtered through cotton and evaporated. Purification by silica gel chromatography, eluting with 90% CH_2Cl_2 /hexanes gave the title compound (7.13 g).

Step 3 2-Bromo-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopenten-1-one

To a 0°C solution of 2-bromo-3-(4-(methylthio)phenyl)-2-cyclopenten-1-one (5.73 g, 20.2 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) and MeOH (50 mL) was added MPP (19 g, 30.7 mmol). The mixture was stirred 5 h at r.t., then concentrated. The residue was partitioned between sat. aq. NaHCO_3 and CH_2Cl_2 . The organic phase was washed with brine, filtered through cotton and evaporated. The resulting solid was washed in CH_2Cl_2 /hexanes to provide the title compound (5.57 g).

5/4 5/20

(methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one and a pharmaceutically acceptable carrier.

4. A composition according to Claim 1 or 2 comprising 10, 20, 30, 40 or 50 mg of 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one.
5. A composition according to Claim 1 or 2 comprising 60, 70, 80, 90, 100, 110, or 120 mg of 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one.
6. A composition according to Claim 1 or 2 comprising 60 to 120 mg of 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one.
7. A composition according to Claim 1 or 2 comprising 10 to 50 mg of 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one.
8. A method of treating an inflammatory disease susceptible to treatment with a non-steroidal anti-inflammatory agent comprising administration to a patient in need of such treatment 10 to 250 mg 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one.
9. A method according to Claim 8 comprising administration to a patient in need of such treatment 10, 20, 30, 40 or 50 mg of 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one.
10. A method according to Claim 8 comprising administration to a patient in need of such treatment 60, 70, 80, 90, 100, 110, or 120 mg of 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one.
11. A method according to Claim 8 comprising administration to a patient in need of such treatment 60 to 120 mg of 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one.
12. A method according to Claim 8 comprising administration to a patient in need of such treatment 10 to 50 mg of 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one.
13. A method according to Claim 8 for the treatment of non-chronic headache, pain or swelling.
14. A method according to Claim 8 for the treatment of osteoarthritis.
15. A method according to Claim 8 for the treatment of rheumatoid arthritis.
16. Use of 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one in the manufacture of a medicament for the treatment of an inflammatory disease susceptible to treatment with a non-steroidal anti-inflammatory agent.
17. Use according to claim 16 of 10 to 250 mg 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one in the manufacture of a dosage form of a medicament for the treatment of an inflammatory disease susceptible to treatment with a non-steroidal anti-inflammatory agent.
18. Use according to Claim 16 of 10, 20, 30, 40 or 50 mg of 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one in the manufacture of a dosage form of a medicament for the treatment of an inflammatory disease susceptible to treatment with a non-steroidal anti-inflammatory agent.
19. Use according to Claim 16 of 60, 70, 80, 90, 100, 110, or 120 mg of 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one in the manufacture of a dosage form of a medicament for the treatment of an inflammatory disease susceptible to treatment with a non-steroidal anti-inflammatory agent.
20. Use according to Claim 16 of 10 to 50 mg of 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one in the manufacture of a dosage form of a medicament for the treatment of an inflammatory disease susceptible to treatment with a non-steroidal anti-inflammatory agent.
21. Use according to Claim 16 of 60 to 120 mg of 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one in the manufacture of a dosage form of a medicament for the treatment of an inflammatory disease susceptible

to treatment with a non-steroidal anti-inflammatory agent.

22. Use according to Claim 16 of 10 to 50 mg of 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopenten-1-one in the manufacture of a dosage form of a medicament for the treatment of osteoarthritis.

23. Use according to Claim 16 of 60 to 120 mg of 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopenten-1-one in the manufacture of a dosage form of a medicament for the treatment of osteoarthritis.

24. Use according to Claim 16 of 10 to 50 of 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopenten-1-one in the manufacture of a dosage form of a medicament for the treatment of rheumatoid arthritis.

25. Use according to Claim 16 of 60 to 120 of 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopenten-1-one in the manufacture of a dosage form of a medicament for the treatment of rheumatoid arthritis.

26. Use according to Claim 16 of 10 to 50 mg of 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopenten-1-one in the manufacture of a dosage form of a medicament for the treatment of non-chronic headache, pain or swelling.

27. Use according to Claim 16 of 60 to 120 mg of 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopenten-1-one in the manufacture of a dosage form of a medicament for the treatment of non-chronic headache, pain or swelling.

28. A compound 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopenten-1-one.

29. A compound 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopenten-1-one, for use in therapy.

30. Crystalline 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopenten-1-one.

556 550

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., Junio 14 de 2006

Abogado
HÉCTOR GÓMEZ MEJÍA

ASUNTO	Radicación No.	00 097 644
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	
	Folios	0

06982

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

1. Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 5 – 75, el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 517 – 523, la oposición de Tecnoquímicas S. A. (folios 211 – 417), la oposición de Procaps S. A. (folios 419 – 496) y la respuesta del solicitante (folios 508 – 515) de la solicitud.

2. Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Las reivindicaciones 1 – 16, 19 - 31 mencionan una composición farmacéutica (tableta o cápsula) que contiene un fármaco COX-2 de baja solubilidad. Tiene dos fracciones separadas: una fracción contiene el fármaco (en solución ó en partículas sólidas de liberación Inmediata); y la otra fracción contiene el fármaco en partículas sólidas de liberación controlada.

Las reivindicaciones 17 y 18 mencionan una composición farmacéutica caracterizada por el tiempo requerido para obtener determinadas concentraciones en suero sanguíneo luego de su administración.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar una composición que contiene un fármaco COX-2 de baja solubilidad (como celecoxib, deracoxib, valdecoxib, rofecoxib, metilsulfonil-fenilfuranonas, piridinas, ciclopentenonas, benzopiranos), que tenga solubilidad mejorada, menor tiempo de desintegración y disolución y rápida iniciación del efecto terapéutico.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica que tiene dos fracciones separadas: una fracción

551

contiene el fármaco (en solución ó en partículas sólidas de liberación inmediata); y la otra fracción contiene el fármaco en partículas sólidas de liberación controlada.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 31/44.

También se reivindica prioridad de las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos US 60 181 604 de febrero 10 de 2000 y US 60 202 270 de mayo 5 de 2000, pero no se tienen en cuenta para efecto de limitar la búsqueda de anterioridades de acuerdo con la fecha, porque se adjuntaron las copias después de más tres (3) meses de la fecha de presentación de la solicitud, es decir en forma extemporánea, de acuerdo con el Convenio de París invocado.

3. Con respecto a los Art. 28 y 30 de la D 486

El artículo 28 de la Decisión 486 establece: *"La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:*

- a) el sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;*
- b) la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;*
- c) una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;*
- d) una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;*
- e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y,*
- f) una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención.*

El artículo 30 de la Decisión 486 establece: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.*

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple".

La descripción divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión, tal como lo establece el Art 28 de la decisión 486 de la Comisión Andina. Menciona el sector tecnológico al que pertenece, los antecedentes de la técnica, la divulgación del problema técnico, la solución propuesta y la ventaja frente a la tecnología anterior.

Pero en cuanto a las reivindicaciones 17 y 18 que mencionan una composición caracterizada por el tiempo requerido para obtener determinadas concentraciones en suero sanguíneo luego de su administración, se observa

SSP 52

que no definen la composición farmacéutica porque ni las concentraciones en suero sanguíneo ni el tiempo requerido para obtenerlas, caracterizan a una composición: el resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Las reivindicaciones deben definir la invención por sus características esenciales, en este caso por medio de la mención de los componentes que la conforman. La invención no queda definida por el resultado a alcanzar (tal como el tiempo y las concentraciones obtenidas en suero sanguíneo luego de su administración), puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Debe hacerse la corrección necesaria.

4. Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la solicitud de patente de la cual Diciembre 26 de 2000, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 5 760 068	Pirazolil bencen sulfonamidas sustituidas para el tratamiento de la inflamación	Jun 2, 1998
D2	WO 91 03235	Formas de dosis para liberar drogas solubles o insolubles	Mar 21, 1991
D3	Libro (*)	Ramington Farmacia	1995
D4	Oposición (T) WO 00 32189 Estudio Facultad Farmacia Universidad Nacional de Colombia	Tecnoquímicas S. A. Composiciones de celecoxib Concepto Técnico sobre: Tamaño de Partícula de Fármacos y su relación con la Biodisponibilidad y la Bioequivalencia de los Medicamentos	- Junio 8, 2000
D5	Oposición (P) US 5 833 272 EP 0 883 134	Procaps S. A. Isoxazoles sustituidos para el tratamiento de la inflamación 2-(3,5-difluorophenyl)-3-(4-(methyl-sulfonyl)phenyl)-2-cyclopentan-1-one útil como un inhibidor de cyclooxygenase-2	- Mayo 27, 1997 Sept 9, 1998

(*) GENNARO, Alfonso R. "Ramington Farmacia". 19 ava. ed. Editorial Médica Panamericana. págs. 2536 - 2539 y 2544 - 2549.

5. Respuesta a las Oposiciones

- 1. Dice el oponente (T) que el objeto de esta solicitud no es nuevo, de acuerdo con WO 00 32189.

Se aclara que, estrictamente comparada con esta anterioridad, la solicitud sería nueva. Pero el nivel inventivo está afectado porque la anterioridad enseña

55A 53

composiciones tales como tabletas, píldoras, cápsulas suaves y duras, sachets, pastillas, granulado ó suspensión líquida, que contienen celecoxib en el rango de 10 – 1000 mg, dentro del cual se encuentra el rango de 10 – 400 mg reivindicado en esta solicitud, lo que sugiere el rango y las tabletas reivindicados.

2. Dice el oponente (T) que la granulometría no es una característica que conceda patentabilidad a esta solicitud, de acuerdo con el Estudio de la Facultad de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia presentado.

Se aclara que es cierto, porque en este estudio se señala que la granulometría es un procedimiento general que consiste en definir el tamaño de partícula adecuado para elaborar productos farmacéuticos, en función de las necesidades de disolución y disponibilidad de cada caso y de las conveniencias de empaque, costo, presentación ó conservación del producto; agrega que modificar una propiedad física de un sólido, en especial su tamaño de partícula con el fin de variar su perfil de disolución y determinar la variación de la biodisponibilidad, es una técnica ampliamente conocida en la industria farmacéutica. Y que los eventuales problemas de disolución ó biodisponibilidad de sustancias farmacéuticas pueden ser solucionados mediante la disminución de tamaño de partícula, por métodos, procesos y equipos de uso común en la industria farmacéutica; y es común acudir al empleo de auxiliares de formulación que mejoren o faciliten la disolución. De manera que el reivindicar un determinado tamaño de partícula (menor de una micra ó mayor de 25 micras) no hace patentables a los principios activos mencionados en las reivindicaciones, porque los compuestos químicos en sí no son nuevos, y el hecho de presentarlos en tamaño de partícula diferente del reportado en la bibliografía, no les concede el carácter de nivel inventivo porque este hecho no constituye un avance en la técnica, pues cualquier persona conocedora de la materia, tal como lo expresa el documento presentado, hubiera recurrido a la opción presentada.

3. Dice el oponente (P) que esta solicitud carece de novedad y nivel inventivo porque Pat US 5 633 272 enseñaba el principio activo Valdecoxib (columna 52) y las tabletas ó cápsulas que lo contienen, que pueden ser de liberación controlada (columna 41). Y la cantidad de principio activo de 0.1 – 2000 mg. (columna 41).

Se aclara que es cierto, según se observa en las columnas 52 y 41, folios 456 y 462.

4. Dice el oponente (P) que combinando las enseñanzas de Pat US 5 633 272 con las de EP 0 863 134 que enseña inhibidores de COX-2, se puede derivar la solución propuesta en esta solicitud.

Se aclara que en cierta la objeción del oponente, dado que la primer anterioridad enseña tabletas ó cápsulas que pueden ser de liberación controlada (columna 41). Y la cantidad de principio activo de 0.1 – 2000 mg. (columna 41) y la segunda anterioridad enseña metil-sulfonil-fenil-ciclopentenonas útiles como un inhibidores de cyclooxygenasa-2. Lo cual sugiere la solución propuesta es decir una composición farmacéutica que tiene dos fracciones separadas: una fracción contiene el fármaco (en solución ó en partículas sólidas de liberación inmediata); y la otra fracción contiene el fármaco en partículas sólidas de liberación controlada.

5465

6. Respuesta a los Argumentos del Solicitante

1. Dice el solicitante que adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio.

Se aclara que se acepta el nuevo capítulo para estudio.

2. Dice el solicitante que la composición de esta solicitud tiene dos fracciones separadas: una fracción contiene el fármaco (en solución ó en partículas sólidas de liberación **Inmediata**); y la otra fracción contiene el fármaco en partículas sólidas de liberación **controlada**. Y que la anterioridad WO 00 32189 no presenta estas dos fracciones.

Se aclara que esto es cierto, de manera que no está afectada la novedad. Pero la anterioridad enseña composiciones que contienen celecoxib. Ahora bien, combinando lo enseñado en esta anterioridad con los conocimientos normales de un formulador, se puede llegar a la composición de liberación controlada de esta solicitud.

3. El solicitante presenta ejemplos de cómo a diferentes tamaños de partícula, se obtienen diferentes efectos sobre la biodisponibilidad. Y agrega que hay ocasiones en que el hecho de disminuir el tamaño de partícula causa que el principio activo se aglomere y luego empeore la biodisponibilidad. Por lo cual considera que no era obvio que disminuir el tamaño de partícula mejorara la biodisponibilidad en el caso de esta solicitud.

Se aclara que de los casos presentados, es cierto que el hecho de disminuir el tamaño de partícula causa que el principio activo se aglomere (ver renglón 22, página 2, en el folio 244 de la anterioridad), pero el formulador sabe perfectamente que esto, que sucede con la materia prima como tal (es decir No Formulada), no sucede con la composición que se elabora con ella, porque justamente tiene la opción de emplear **auxiliares de formulación que faciliten la disolución** y consecuentemente, mejoren la biodisponibilidad. Esto lo corrobora la cita del solicitante (folio 512) según la cual no es suficiente con que el tamaño de partícula sea pequeño (lo cual aumenta el área superficial y la facilidad para ser humectada y así aumenta la velocidad de disolución), sino que también es necesario que el medio de disolución, tenga buenas propiedades de humectación. P. ej. la página 46 compara el efecto sobre la biodisponibilidad, según el resumen de la siguiente tabla:

Identificación	Característica del Celecoxib
A	Micronizado 10 – 20 micras
B	Micronizado 10 – 20 micras Adición de humectante Aumento de pH
C	Micronizado 10 – 20 micras Adición de humectante
D	Micronizado 1 micra Dispersar en una suspensión
E	Cápsula oral
F	Sin molienda Y No Formulada

Según la tabla de la pág 48, la mayor concentración en suero se obtuvo con la fórmula D, en la cual, al igual que en la solicitud en estudio, el Celecoxib se utilizó micronizado con tamaño de partícula de 1 micra y se dispersó en

SP/5

una suspensión. Por eso es necesario hacer ensayos para cada caso, pero se aclara que estos son secuencias de rutina, cuyos resultados no son tan sorprendentes que sean merecedores de patente.

7. Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la Novedad

El Art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica."*

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o, en su caso, de la prioridad reconocida."

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el Art 40°."

Las reivindicaciones 1 – 16, 19 - 31 mencionan una composición farmacéutica (tableta o cápsula) que contiene un fármaco COX-2 de baja solubilidad. Tiene dos fracciones separadas: una fracción contiene el fármaco (en solución ó en partículas sólidas de liberación inmediata); y la otra fracción contiene el fármaco en partículas sólidas de liberación controlada.

D1 enseña cápsulas y tabletas de liberación controlada de celecoxib y deracoxib (ver folios 541 y 542).

Se observa que los elementos constitutivos de la forma de dosificación de las reivindicaciones 1 – 24, 26 – 28, es decir: (a) un núcleo que tiene dos regiones separadas: una región con una composición que contiene el fármaco celecoxib ó deracoxib, un agente de hinchamiento, un agente de retención y opcionalmente un agente fluidizante ó solubilizante; y otra región con otro agente de hinchamiento y (b) un recubrimiento insoluble en agua pero permeable a ella que tiene un orificio de salida, ya estaban contenidos en D1 por lo cual no pueden considerarse nuevas estas reivindicaciones.

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."*

Las reivindicaciones 1 – 16, 19 - 31 mencionan una composición farmacéutica

5/2/50

(tableta o cápsula) que contiene un fármaco COX-2 de baja solubilidad. Tiene dos fracciones separadas: una fracción contiene el fármaco (en solución ó en partículas sólidas de liberación inmediata); y la otra fracción contiene el fármaco en partículas sólidas de liberación controlada.

D2 enseña una forma de dosificación de liberación controlada que tiene (a) un núcleo que tiene dos regiones separadas: una región con una composición que contiene el fármaco, un agente de hinchamiento, un agente de retención y opcionalmente un agente fluidizante ó solubilizante; y otra región con otro agente de hinchamiento y (b) un recubrimiento insoluble en agua pero permeable a ella que tiene un orificio de salida (ver).

D3 enseña que los productos se pueden recubrir con una película para modificar la liberación de la droga. Aclara que los productos de liberación prolongada tienen por objeto extender la liberación de la droga durante un período, resultado que se puede alcanzar al aplicar una cubierta con película de *liberación sostenida o controlada*. Las ventajas son alcanzar pronto el efecto deseado y mantenerlo por un tiempo prolongado, disminución de efectos colaterales y minimizar la acumulación del agente en tejidos durante el tratamiento y reducir las fluctuaciones de los niveles sanguíneos. Aclara que **en todo sistema de liberación sostenida es necesario que una parte de la droga esté disponible de inmediato como dosis de ataque, y que el resto se libere en forma lenta** (ver páginas 2536 – 2539 y 2544 – 2549).

Se observa que se reivindica un gran número de composiciones de liberación controlada, con diversos principios activos como celecoxib, deracoxib (previamente conocidas en D1), valdecoxib (Pat US 5 633 272), rofecoxib (Pat US 5 474 995), metilsulfonil fenil furanonas (Pat US 5 981 576), pirdinas (Pat US 5 861 419), metilsulfonil fenil ciclopentenonas (EP 0 863 134), benzopiranos (Pat US 6 034 256). Así que a partir de la combinación de lo enseñado en cualquiera de tales documentos con lo enseñado en D2 (forma de dosificación de liberación controlada), D3 (forma de dosificación de liberación controlada) ó aún en D4 ó D5, una persona normalmente conocedora de la materia hubiera logrado las composiciones que aquí se reivindican.

Se observa que:

- (a) la estructura de las composiciones reivindicadas (tabletas o cápsulas) caracterizada porque contiene un fármaco COX-2 de baja solubilidad y tiene dos fracciones separadas: una fracción contiene el fármaco de liberación inmediata y la otra fracción contiene el fármaco de liberación controlada, era evidente para una persona conocedora de la materia; considerando que las anterioridades ya incluían tabletas o cápsulas que contienen un fármaco COX-2 de baja solubilidad y dos fracciones separadas: una fracción contiene el fármaco de liberación inmediata; y la otra fracción contiene el fármaco de liberación controlada, era evidente el elaborar estas composiciones de manera similar, teniendo en cuenta las anterioridades. Una persona de habilidades ordinarias en el arte adaptará fácilmente los procesos descritos en las anterioridades mencionadas, a la preparación de un fármaco inhibidor selectivo de COX-2, poco soluble en agua, en forma de nanoparticulado.
 - (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que COX-2 de baja solubilidad conceda un efecto diferente o especial a las composiciones, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvias para una persona versada en la materia y
 - (c) el problema planteado en esta solicitud que era
- El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una composición que contiene un fármaco COX-2 de baja solubilidad (como celecoxib,

56357

deracoxib, valdecoxib, rofecoxib, metilsulfonil-fenilfuranonas, piridinas, ciclopentenonas, benzopiranos), que tenga solubilidad mejorada, menor tiempo de desintegración y disolución y rápida iniciación del efecto terapéutico, se resuelve proporcionando una composición farmacéutica que tiene dos fracciones separadas: una fracción contiene el fármaco (en solución ó en partículas sólidas de liberación inmediata); y la otra fracción contiene el fármaco en partículas sólidas de liberación controlada es decir de manera similar a como se resolvía en las anterioridades; las reivindicaciones son obvias y evidentes para una persona versada en la materia.

- (d) el resultado obtenido: una composición farmacéutica, tableta ó cápsula, que contiene un fármaco COX-2 de baja solubilidad (como celecoxib, deracoxib, valdecoxib, rofecoxib, metilsulfonil-fenilfuranonas, piridinas, ciclopentenonas, benzopiranos) y tiene dos fracciones separadas: una que contiene el fármaco de liberación inmediata y la otra de liberación controlada, no es inesperado.
- (e) no parece haberse superado un prejuicio técnico anterior, con las composiciones propuestas
- Por todo lo anterior se observa que las composiciones reivindicadas no tienen nivel inventivo.

8. Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 5 760 068	1 - 16, 19 - 31	Novedad y Nivel inventivo
D2	WO 91 03235	1 - 16, 19 - 31	Novedad y Nivel inventivo
D3	Libro (*)	1 - 16, 19 - 31	Nivel inventivo
D4	Oposición (T) WO 00 32189 Estudio Facultad Farmacia Universidad Nacional de Colombia	1 - 16, 19 - 31	Novedad y Nivel inventivo
D5	Oposición (P) US 5 833 272 EP 0 863 134	1 - 16, 19 - 31	Novedad y Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No. 10 de 2001.

54/4 550



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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
6 JUL 2006

CONCEPTO TÉCNICO No. 962	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007
------------------------------------	--