

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Liechtenstrasse 35

Nacionalidad o Domicilio: CH 4056 Basilea,
Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 41613227532

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número:

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: escobaru@elsitio.net.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (36)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/10448

Fecha Septiembre 10, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/20090 A2

Fecha Marzo 14, 2002

6 TÍTULO (54) COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

6 Clasificación Internacional (51)

A 61 K 31/196 // A 61 P 5/00

7 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos

Estados Unidos

(32) Fecha

Septiembre 11, 2000

Septiembre 14, 2000

(31) Número de Solicitud

60/231655

60/232261

9

Comprobante de pago No.

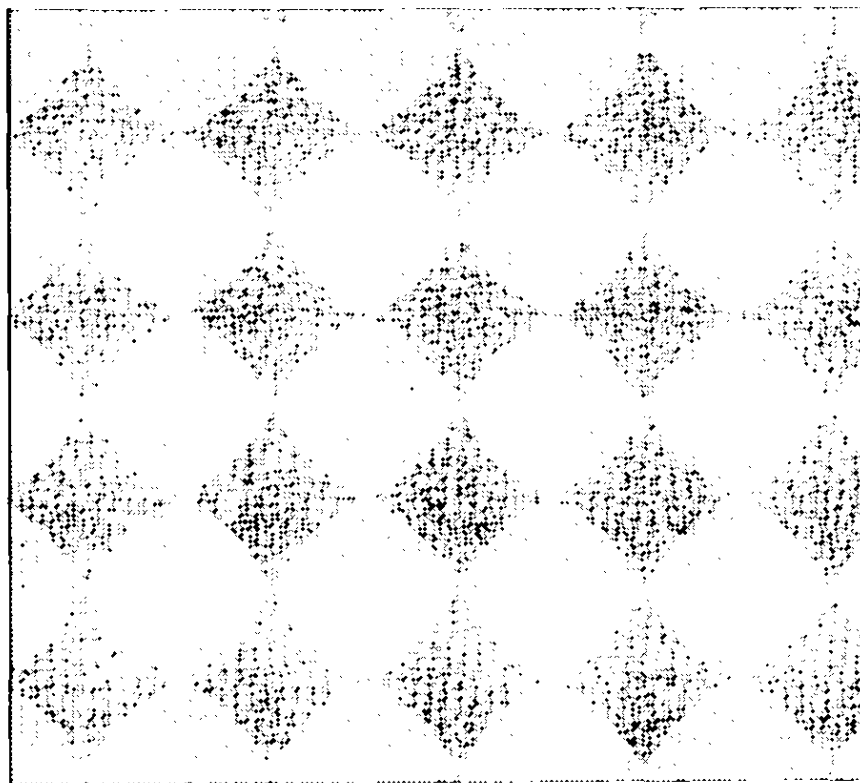
03 - 2.197

Fecha

Febrero 4, 2003

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As 2518/PCT

7522

licencia : 03012650 00000000 Folios: 110
cha (AMD): 2003-02-14 16:32:39
mite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
ordenencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 7,197
FECHA : FEBRERO 4 DE 2003

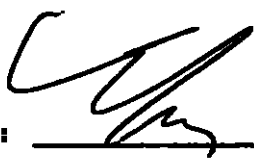
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9934069	03/02/2003	12,065,000.

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.) **SIMON DAVID BATEMAN**
(Randolph, New Jersey 07869, Estados Unidos de América);
2.) **ALBERTO GIMONA**
(4052 Basilea, Suiza);
3.) **JURIJ HOLINEJ**
(Hackettstown, New Jersey 07840, Estados Unidos de América);
4.) **JASPER HUELS**
(68330 Huningue, Francia);
5.) **SUMEDHA JAYAWARDENE**
(Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América);
6.) **ARGERIS JERRY KARABELAS**
(Portsmouth, New Hampshire, Estados Unidos de América);
7.) **MAHA Y. KHALED**
(Livingston, New Jersey 07039, Estados Unidos de América);
8.) **ANEES ABDULQUADAR KARNACHI**
(Hillsborough, New Jersey 08844, Estados Unidos de América);
9.) **EIMEAR MAIRIN NIC LOCHLAINN**
(Castleknock, Dublin 15, Irlanda);
10.) **RICHARD MACERATA**
(Summit, New Jersey 07901, Estados Unidos de América);
11.) **VICTOR SLOAN**
(Scotch Plains, New Jersey 07076, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG., sociedad constituida de
conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en
Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento
de Patente para la invención titulada
"COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS".

Clase: A 61


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen
T.P . 68.228

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 01/10448

International Application No.

10 SEP 2001

International Filing Date

(10.09.01)

EUROPEAN PATENT OFFICE

PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference

(if desired) (12 characters maximum) 4-31588A/USN

Box No. I TITLE OF INVENTION PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
BECKER, Konrad Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department 4002 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> BATEMAN, Simon David 4 Farrington Lane Randolph, NJ 07869 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: GB	State <i>(that is, country)</i> of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> GIMONA Alberto St. Alban Anlage 27 4052 Basel CH	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: IT	State <i>(that is, country)</i> of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> HOLINEJ, Juri 5 Brantwood Terrace Hackettstown, NJ 07840 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: US	State <i>(that is, country)</i> of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> HUELS, Jasper 19, Rue du Port 68330 Huningue FR	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: DE	State <i>(that is, country)</i> of residence: FR
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.) JAYAWARDENE, Sumedha 375 Hannah Way Bridgewater, NJ 08807 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.) KARABELAS, Argeris Jerry 481 Court Street Portsmouth, NH US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.) KHALED, Maha Y. 17 Pebble Beach Drive Livingston, NJ 07039 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: EG	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.) KARNACHI, Anees Abdulquadar 34 Nostrand Road Hillsborough, NJ 08844 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: IN	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) NIC LOCHLAINN, Eimear Mairín 45 Burnell Park Avenue Castleknock, Dublin 15 IE	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: IE	State (that is, country) of residence: IE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) MACERATA, Richard 7C Beech Spring Drive Summit, NJ 07901 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) SLOAN, Victor 29 Jacobs Lane Scotch Plains, NJ 07076 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No.V DESIGNATION OF STATES Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☒ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line) **A 90**

National Patent (If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|--|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ GE Georgia | ☒ MW Malawi |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ GH Ghana | ☒ MX Mexico |
| ☒ AL Albania | ☒ GM Gambia | ☒ MZ Mozambique |
| ☒ AM Armenia | ☒ HR Croatia | ☒ NO Norway |
| ☒ AT Austria | ☒ HU Hungary | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AU Australia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BB Barbados | ☒ JP Japan | |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KE Kenya | ☒ SD Sudan |
| ☒ BR Brazil | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BZ Belize | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ CA Canada | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CN China | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CO Colombia | ☒ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LS Lesotho | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LU Luxembourg | |
| ☒ DE Germany | ☒ LV Latvia | ☒ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DK Denmark | ☒ MA Morocco | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UG Uganda |
| ☒ DZ Algeria | | ☒ US United States of America |
| ☒ EE Estonia | ☒ MG Madagascar | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ ES Spain | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ FI Finland | ☒ MN Mongolia | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ GB United Kingdom | | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GD Grenada | | ☒ ZW Zimbabwe |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| ☒ EC Ecuador | ☐ | ☐ |
| ☒ PH Philippines | ☐ | ☐ |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box*If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*
 - (i) *If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below;*
 - (ii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*
 - (iii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor-applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*
 - (iv) *If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*
 - (v) *If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;*
 - (vi) *If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*
2. *If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.*

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

Continuation of Box No. III

Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. is applicant for AT (Austria) only.

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING																												
This international application contains: (a) the following number of sheets in paper form: request (including declaration sheets) : 8 description (excluding sequence listing part) : 24 claims : 2 abstract : 1 drawings : 8 Sub-total number of sheets : 43 sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below) : 0 Total number of sheets : 43 (b) sequence listing part of description filed in computer readable form (i) ☐ only (under Section 801(a)(i)) (ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii)) Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">1. ☒ fee calculation sheet</td> <td style="width: 20%; text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>2. ☒ original separate power of attorney</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>3. ☐ original general power of attorney</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.36671 + 37586</td> <td style="text-align: right;">2</td> </tr> <tr> <td>5. ☐ statement explaining lack of signature</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):</td> <td style="text-align: right;">2</td> </tr> <tr> <td>7. ☐ translation of international application into (language):</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>10. ☐ other (specify):</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> </table>	1. ☒ fee calculation sheet	1	2. ☒ original separate power of attorney	1	3. ☐ original general power of attorney		4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.36671 + 37586	2	5. ☐ statement explaining lack of signature		6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	2	7. ☐ translation of international application into (language):		8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material		9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)		(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column		10. ☐ other (specify):		Number of items
1. ☒ fee calculation sheet	1																											
2. ☒ original separate power of attorney	1																											
3. ☐ original general power of attorney																												
4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.36671 + 37586	2																											
5. ☐ statement explaining lack of signature																												
6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	2																											
7. ☐ translation of international application into (language):																												
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material																												
9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))																												
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)																												
(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter																												
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column																												
10. ☐ other (specify):																												
Figure of the drawings which should accompany the abstract: —	Language of filing of the international application: English																											
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i> In the name of the applicants The representative <i>K. Becker</i> 06.09.2001 BECKER, Konrad, AV 36671 + 37586																												

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application: (10.09.01) 10 SEP 2001	2. Drawings: ☒ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 1(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 March 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/20090 A2

- (51) International Patent Classification⁷: A61P 5/00, A61K 31/196
- (21) International Application Number: PCT/EP01/10448 ✓
- (22) International Filing Date: 10 September 2001 (10.09.2001) ✓
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/231,655 ✓ 11 September 2000 (11.09.2000) US ✓
60/232,261 ✓ 14 September 2000 (14.09.2000) US ✓
Not furnished 31 August 2001 (31.08.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; Brunnstrasse 59, A-1230 Vienna (AT).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BATEMAN, Simon, David [GB/US]; 4 Farrington Lane, Randolph, NJ 07869 (US). GIMONA, Alberto [IT/CH]; St. Alban Anlage 27, CH-4052 Basel (CH). HOLINEJ, Juri [US/US]; 5 Brantwood Terrace, Hackensack, NJ 07840 (US). HUELS, Jasper [DE/FR]; 19, Rue du port, F-68330 Huningue (FR). JAYAWARDENE, Sumedha [US/US]; 375 Hannah Way, Bridgewater, NJ 08807 (US). KARABELAS, Argeris, Jerry [US/US]; 461 Court Street, Portsmouth, NH 03801 (US). KHALED, Maha, Y. [BG/US]; 17 Pabba Beach Drive, Livingston, NJ 07039 (US). KARNACHI, Anees, Abdulquader [IN/US]; 34 Nostrand Road, Hillsborough, NJ 08844 (US). NIC LOCHLAINN, Eimear, Mairin [IE/IE]; 45 Burnell Park Avenue, Castleknock, Dublin 15 (IE). MACERATA, Richard [US/US]; 7C Beech Spring Drive, Summit, NJ 07901 (US). SLOAN, Victor [US/US]; 29 Jacobs Lane, Scotch Plains, NJ 07076 (US).
- (74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KH, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KH, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/20090 A2

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: A composition for treating a cyclooxygenase-2 dependent disorder or condition comprising: 5-methyl-2(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which composition is an immediate release pharmaceutical composition for treatment of said disorder or condition for about 24 hours.

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Attn. Becker, Konrad
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SWITZERLAND

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

P + TM Dept.

15. Mai 2002

APPL M/D F/L P&TS

Kopien:

Date of mailing

(day/month/year)

15/05/2002

Applicant's or agent's file reference

4-31588A/USN

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/EP 01/ 10448

International filing date

(day/month/year)

10/09/2001

Applicant

NOVARTIS AG

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Peggy Frenzel

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 18 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 18 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-31588A/USN	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 01/10448	International filing date (day/month/year) 10/09/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 11/09/2000
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

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



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/10448

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61P5/00 A61K31/196 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 11605 A (NOVARTIS AG) 11 March 1999 (1999-03-11) cited in the application page 20, last paragraph; claims 1,8 -----	1-14



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 May 2002

Date of mailing of the international search report

15/05/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentieren 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Beyss, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 01/10448

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 13 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/10448

20

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9911605	A	11-03-1999	AU 743371 B2 24-01-2002
		AU 9534098 A	22-03-1999
		BR 9812010 A	12-12-2000
		CN 1268112 T	27-09-2000
		WO 9911605 A1	11-03-1999
		EP 1007505 A1	14-06-2000
		JP 2001514244 T	11-09-2001
		NO 20000943 A	25-02-2000
		PL 338357 A1	23-10-2000
		SK 2472000 A3	12-09-2000
		TR 200000447 T2	21-07-2000
		US 6291523 B1	18-09-2001
		US 6310099 B1	30-10-2001
		US 2002013369 A1	31-01-2002
		ZA 9807785 A	01-03-1999
		HU 0002514 A2	28-12-2000

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty.
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
------------------------	---------------------------

Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4-31588A/USN
International application No. PCT/EP 01/10448	International filing date (day/month/year) 10 September 2001 (10.09.01)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 11 September 2000 (11.09.00)
Title of invention PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS		
Box No. II APPLICANT(S)		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4058 Basel CH		Telephone No.: +4161 324 11 11 Facsimile No.: +4161 322 75 32 Teleprinter No.:
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT		
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) BATEMAN, Simon David 4 Farrington Lane Randolph, NJ 07869 US		
State (that is, country) of nationality: GB	State (that is, country) of residence: GB	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.		

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> GIMONA, Alberto St.Alban Anlage 27 4052 Basel CH	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: IT	State <i>(that is, country)</i> of residence: CH
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> HOLINEJ, Jurij 5 Brantwood Terrace Hackettstown, NJ 07840 US	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: US	State <i>(that is, country)</i> of residence: US
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> HUELS, Jasper 19, Rue du Port 68330 Huningue FR	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: DE	State <i>(that is, country)</i> of residence: FR
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> JAYAWARDENE, Sumedha 375 Hannah Way Bridgewater, NJ 08807 US	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: US	State <i>(that is, country)</i> of residence: US
☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.	

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

KARABELAS, Argeris Jerry
461 Court Street
Portsmouth, NH 03801
US

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

KHALED, Maha Y.
17 Pebble Beach Drive
Livingston, NJ 07039
US

State (that is, country) of nationality:

EG

State (that is, country) of residence:

US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

KARNACHI, Anses Abdulquadar
34 Nostrand Road
Hillsborough, NJ 08844
US

State (that is, country) of nationality:

IN

State (that is, country) of residence:

US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

NIC LOCHLAINN, Eimear Mairin
45 Burnell Park Avenue
Castleknock, Dublin 15
IE

State (that is, country) of nationality:

IE

State (that is, country) of residence:

IE

☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

MACERATA, Richard
7C Beech Spring Drive
Summit, NJ 07901
US

State *(that is, country)* of nationality:

US

State *(that is, country)* of residence:

US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

SLOAN, Victor
29 Jacobs Lane
Scotch Plains, NJ 07076
US

State *(that is, country)* of nationality:

US

State *(that is, country)* of residence:

US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:

I

State *(that is, country)* of residence:

I

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative
and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.
☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.
☒ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No.:

+4161 324 11 11

Facsimile No.:

+4161 322 75 32

Teleprinter No.:

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☐ the international application as originally filed

the description ☒ as originally filed

☐ as amended under Article 34

the claims ☒ as originally filed

☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed

☒ as amended under Article 34 (enclosed)

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This checkbox may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☒ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | | |
|----|---|---|--------|
| 1. | translation of international application | : | sheets |
| 2. | amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. | copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. | copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. | letter | : | sheets |
| 6. | other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

received	not received
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 4. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ separate signed power of attorney | 5. ☐ nucleotide and or amino acid sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 6. ☒ other (specify): a set of drawings
a copy of general sub-authorisation |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative

03.04.2002

GROS, Florent, AV 36671 + 37586

For International Preliminary Examining Authority use only

- | | |
|--|---|
| 1. Date of actual receipt of DEMAND: | |
| 2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b): | |
| 3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. | ☐ The applicant has been informed accordingly. |
| 4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5. | |
| 5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. | |

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

CHAPTER II

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand for International preliminary examination

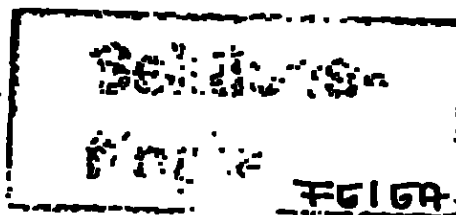
International application No. PCT/EP 01/10448		For International Preliminary Examining Authority use	
Applicant's or agent's file reference 4-31588A/USN		Date stamp of the IPEA	
Applicant Novartis AG et al.			
Calculation of prescribed fees			
1. Preliminary examination fee		EUR	1530.-- P
2 Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)		EUR	159.-- H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box		EUR	1689.--
		TOTAL	
Mode of Payment			
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)			
☐ cash			
☐ cheque			
☐ revenue stamps			
☐ postal money order			
☐ coupons			
☐ bank draft			
☐ other (specify):			
Deposit Account Authorization (<i>this mode of payment may not be available at all IPEAs</i>)			
The IPEA / EP ☒ is hereby authorized to charge the total fees indicated above to my deposit account.			
☒ (<i>this check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit</i>) is hereby authorized to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above to my deposit account.			
Novartis AG			
			
Wanner Annette		Hans-Rudolf Haus	
Patent and Trademark Administrators			
2811 0031	03.04.2002		
Deposit Account Number	Date (day/month/year)	Signature	



Timothy Holman
Intellectual Property Specialist

28
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 4438
Fax: +41 61 324 8484

European Patent Office
D-80298 Munich



14 March 2000

Your Ref:

Our Ref:
HO/GM

General sub-authorisations

Dear Sirs,

I, Konrad Becker, authorised under the following General Authorisations:

Novartis AG	36671
Systemix Inc.	39505
Genetic Therapy Inc.	39407
Imutran Ltd.	39104
Blochemie GmbH	37946
The Scripps Research Institute	37685
Novartis Erfindungen Verwaltungsges. mbH	37686
Ciba-Geigy Japan Ltd.	37441
Novartis Consumer Health	37125

do hereby sub-authorise

Florent Gros (EPO code no. 87080)
c/o Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent and Trademark Department
CH-4002 Basel
Switzerland

to represent the authorisers in all proceedings established by the EPC and to act for the authorisers in all patent transactions and to receive payments on their behalf. These sub-authorisations shall also apply to the same extent to any proceedings established by the Patent Cooperation Treaty.

Yours faithfully
NOVARTIS AG

Dr. Konrad Becker
Head of Patent & Trademark Department

From the:
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
GROS, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

P + TM Dept.

- 4. Juli 2002

APPL M/D F/L PS/TS

Kopien:

PCT

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year) 02.07.2002

Applicant's or agent's file reference
4-31588A/USN

REPLY DUE within 2 month(s)
from the above date of mailing

International application No.
PCT/EP01/10448

International filing date (day/month/year)
10/09/2001

Priority date (day/month/year)
11/09/2000

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

A61P5/00

Applicant

NOVARTIS AG et al.

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain document cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.5 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 66.2 is: 11/01/2003.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:

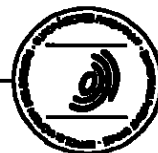
 European Patent Office - Giltachiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax +49 30 25901 - 840

Authorized officer / Examiner

Beyss, E

Formalities officer (incl. extension of time limits)

Geier, A
Telephone No. +49 30 25901 708



WRITTEN OPINION

International application No. PCT/EP01/10448

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the International application (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed").

Description, pages:

1-24 as originally filed

Claims, No.:

1-14 as originally filed

Drawings, sheets:

1/8-8/8 as received on 05/04/2002 with letter of 05/04/2002

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP01/10448**

☒ the drawings, sheets: 1/8-8/8

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):
(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

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

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos. 13 in respect of industrial applicability,

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
 - ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1-12 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
see separate sheet
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .
2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement
- | | |
|---------------------|-------------|
| Novelty (N) | Claims 1-12 |
| Inventive step (IS) | Claims |

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP01/10448**

Industrial applicability (IA) Claims 13

2. Citations and explanations
see separate sheet

Re Item III

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

Claim 13 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following document:

D1: WO-A-9911605 — case 4-30188

1. Novelty

The present application discloses an immediate release pharmaceutical composition containing 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid.

The subject-matter of present application is not new because D1 discloses (claims 1 and 8; page 20, last paragraph; page 25, table 1, example 6) a pharmaceutical composition containing as nonsteroidal antiinflammatory agent the same compound as claimed in the present application. Furthermore D1 encompasses although not explicitly mentioned an immediate release form of the active ingredient.

3. Clarity

Claims 1-12 do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined (claim 1: "cyclooxygenase-2 dependent disorder"). The therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP01/10448

which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition or disease. The objection should be overcome by either introducing in the claims a list of pathological conditions cited in the application, or by showing that means are available which would allow the skilled person to recognise which additional condition would fall within the functional definition.

Claim 13 covers a method of treatment of the human body and will not be examined according to Article 17(b) PCT.

**International Preliminary Examining
Authority
European Patent Office
Gitschiner Str.103
D-10958 Berlin
Germany
Attn E. Beyss**

**BY FAX
Confirmation Copy by mail
From +41 61 324 6912
To : 00 49 30 25901-840 / 004989 23994465
Pages: 2**

28th August 2002

Your Ref:

**Our Ref:
PH 4.2/PC**

Dear Sirs,

**re: International patent application PCT/EP01/10448
Our Case: 4-31588A/USN**

Applicant now responds to the first written opinion on this application dated 2 July 2002.

The written opinion questions the novelty of claims 1-12 of the present application in light of the disclosure of D1 (WO-A-9911605) stating that "The subject matter of the present application is not new because D1 discloses a pharmaceutical composition containing as nonsteroidal anti-inflammatory agent the same compound as claimed in the present application." The written opinion further states "Furthermore D1 encompasses although not explicitly mentioned an immediate release form of the active ingredient." With all due respect these statements in the written opinion are not correct or inappropriate.

D1 is a copending application of the present Applicant, directed to novel compounds per se, including the compound 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid. Over 30 other compounds are also specifically identified. D1 includes general disclosure relating to pharmaceutical compositions comprising the novel compounds in general. However, there is no specific disclosure of an immediate release composition, let alone a composition for once per day treatment, and no disclosure at all of such a composition comprising 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof as active ingredient. The claims of the present application are novel over the disclosure of D1.

The test for novelty is whether or not the prior document contains an enabling disclosure of the subsequently claimed subject matter. The question of whether subsequently claimed subject matter may be encompassed by an earlier claim is not the test for lack of novelty; if it were, there could never be any selection inventions.

The present application is concerned with a particular type of pharmaceutical composition – immediate release compositions for once per day treatment – comprising a specific compound (and salts) disclosed in D1, i.e. 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid. The

compounds of D1 have desirable properties as selective inhibitors of COX-2 (Cyclooxygenase type 2), the enzyme which appears to be involved with the pathological conditions associated with prostaglandin synthesis, such as inflammatory conditions and pain. COX-2 inhibitors are a new class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) which are less susceptible to undesirable gastric side effects than previous NSAIDs such as aspirin, ibuprofen and naproxen. Typically immediate release formulations of such previous NSAIDs must be dosed from 2 to 4 times per day to be effective, e.g. for pain relief. The present application is based on the surprising finding that 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid may be formulated into immediate release compositions which are effective for once per day dosing. D1 contains no disclosure to indicate that the compounds disclosed, and specifically not 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid, can be used for once per day dosing in immediate release compositions. It is further submitted that the claims of the present application are inventive over the disclosure of D1.

The written opinion also objects to the clarity of claims 1-12 in view of the use of the phrase "cyclooxygenase-2 dependent disorder". As indicated above and in the introduction of the present application, COX-2 inhibitors are a new class of NSAIDs, e.g. CelebrexTM and VioxxTM, which target the cyclooxygenase-2 enzyme responsible for prostaglandin synthesis associated with inflammation and pain amongst other pathologies. This mechanism of action is well known in the art as well as the pathologies associated with it. It is respectfully submitted that the use of the term "cyclooxygenase-2 dependent disorder" is perfectly clear and understandable to the skilled addressee and does not introduce any lack of clarity.

In the name of Novartis AG



Patrick E. Crawley
Professional Representative G.A. No. 36671

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

GROS, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property...
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

TM Dept.

25. Okt. 2002

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

Date of mailing
(day/month/year)

24.10.2002

APPL M/D F/L PS/TS

Report

Applicant's or agent's file reference
4-31588A/USN

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP01/10448

International filing date (day/month/year)
10/09/2001

Priority date (day/month/year)
11/09/2000

Applicant
NOVARTIS AG et al.

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

4. REMINDER

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

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

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

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office - Gilchiner Str. 103
D-10968 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax +49 30 25901 - 840

Authorized officer

Geler, A

Tel. +49 30 25901-706



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 4-31588A/USN	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP01/10448	International filing date (day/month/year) 10/09/2001	Priority date (day/month/year) 11/09/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61P5/00		
Applicant NOVARTIS AG et al.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 8 sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 05/04/2002	Date of completion of this report 24.10.2002	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - Glitschiner Str. 103 D-10855 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax +49 30 25901 - 840	Authorized officer Beysa, E Telephone No. +49 30 25901 344 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/10448

I. Basis of the report

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

1-24 as originally filed

Claims, No.:

1-14 as originally filed

Drawings, sheets:

1/8-8/8 as received on 05/04/2002 with letter of 05/04/2002

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/10448

☒ the drawings, sheets: 1/8-8/8

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

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

6. Additional observations, if necessary:

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

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

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 13 in respect of industrial applicability.

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1-12 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
see separate sheet
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

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

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

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

1. Statement

Novelty (N) Yes: Claims

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP01/10448**

	No:	Claims	1-12,14
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-12,14
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-12,14
	No:	Claims	13

2. Citations and explanations
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP01/10448

Re Item III

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

Claim 13 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following document:

D1: WO-A-9911605

1.1. The present application discloses an immediate release pharmaceutical composition containing 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid. D1 discloses (claims 1 and 8; page 20, last paragraph; page 25, table 1, example 6) a pharmaceutical composition containing as nonsteroidal antiinflammatory agent the same compound as claimed in the present application. Although not explicitly disclosed in D1, it is considered that an immediate release form of the active ingredient is implicitly disclosed. Therefore the subject-matter of present application does not meet the requirements of Article 33(2) and 33(3) PCT.

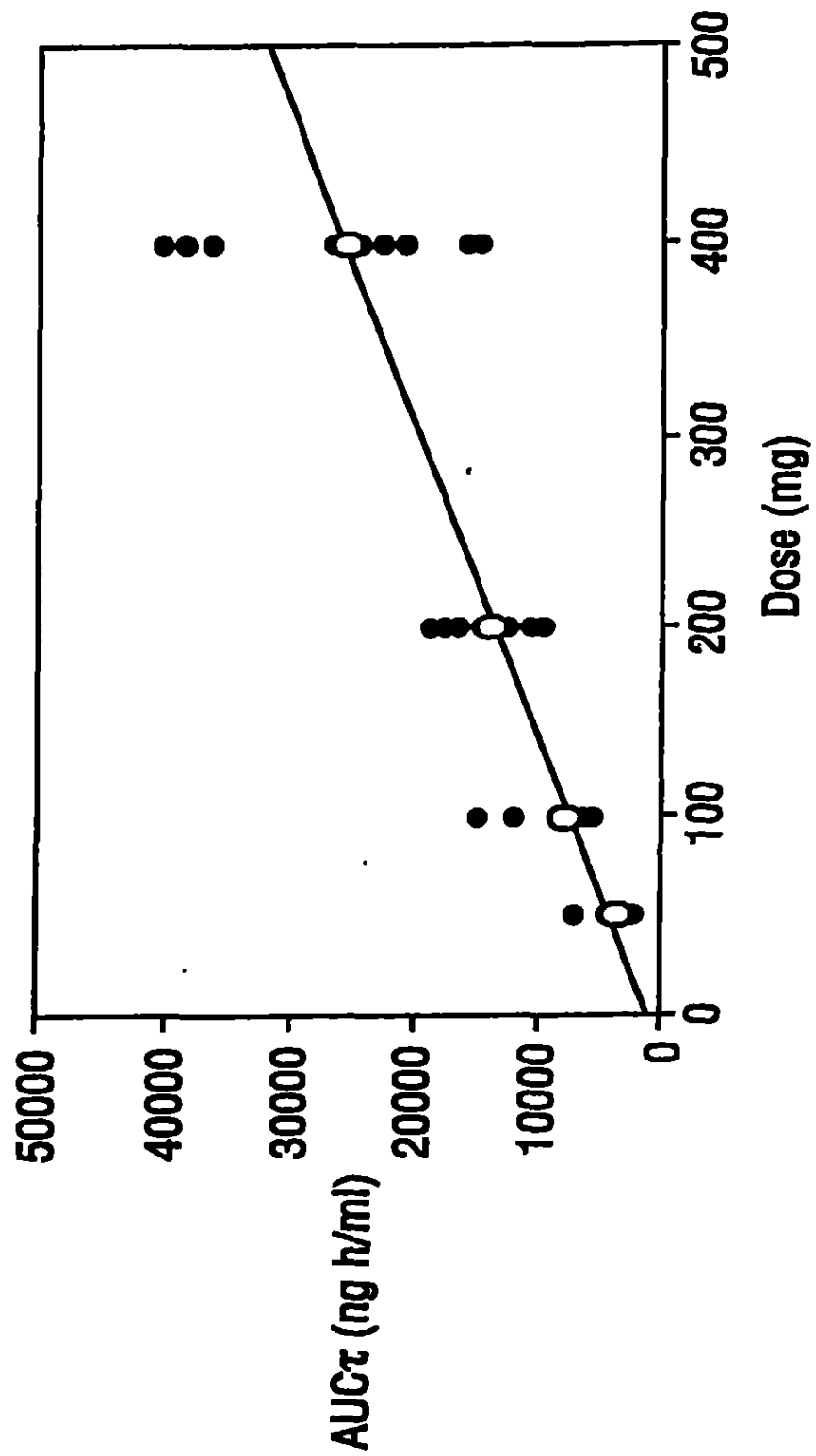
1.2. Claim 14 discloses a medicament package comprising a composition according to claims 1-13 and a printed instruction for the use. It is well known in the state of the art to include use instructions in a package for pharmaceutical compositions. Therefore claim 14 does not meet the requirements of Article 33(2) and 33(3) PCT.

2. Claims 1-12 and 14 fulfill the requirements of Article 33(4) PCT.

3. Clarity

The term "cyclooxygenase-2 dependent disorder" in claim 13 is considered to be unclear (Article 6 PCT) because the therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition or disease. The objection should be overcome by either introducing in the claim a list of pathological conditions cited in the application, or by showing that means are available which would allow the skilled person to recognise which additional condition would fall within the functional definition.

FIG.1: Plot of AUC τ on day 28 versus dose

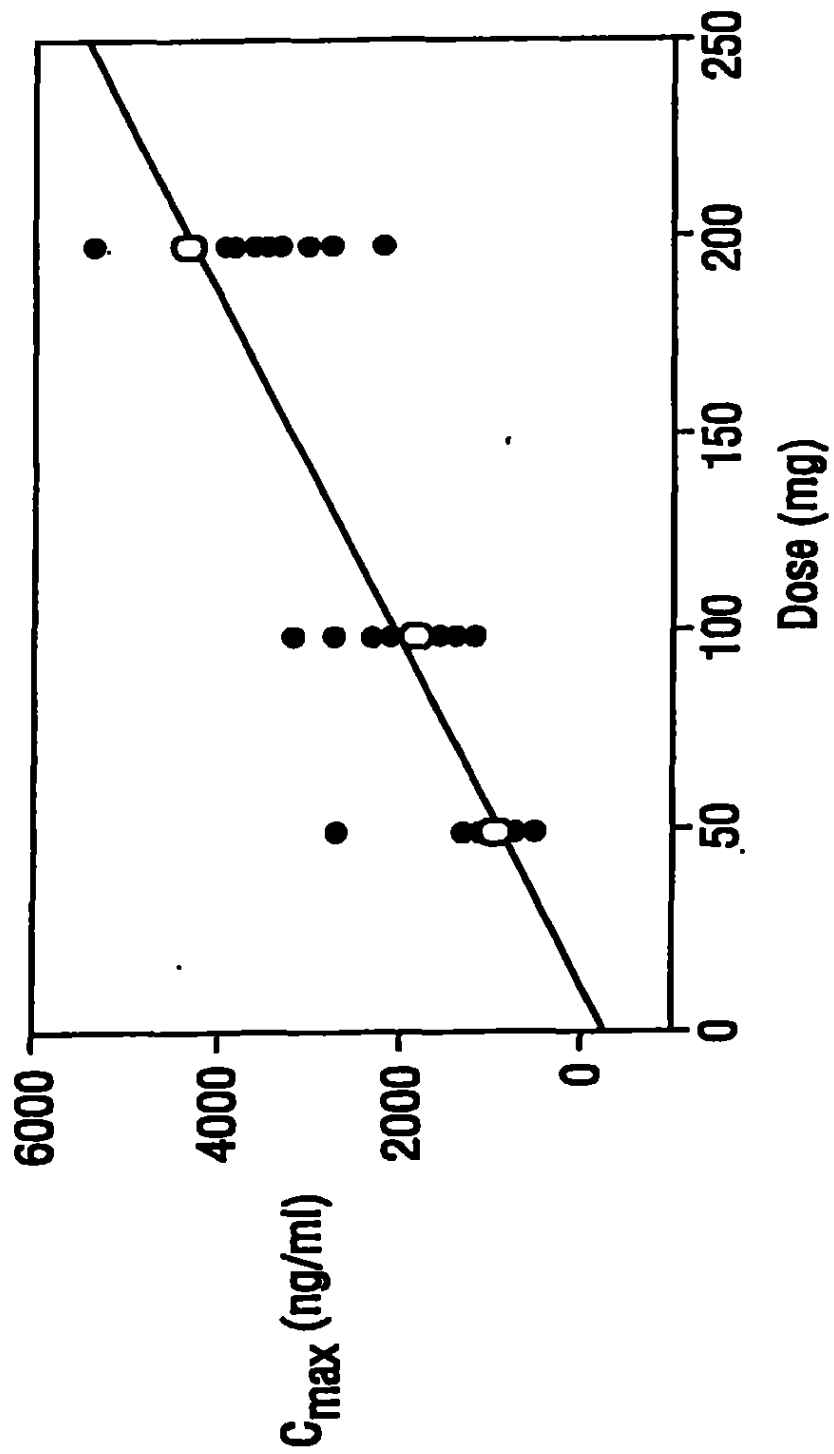


1/8

44

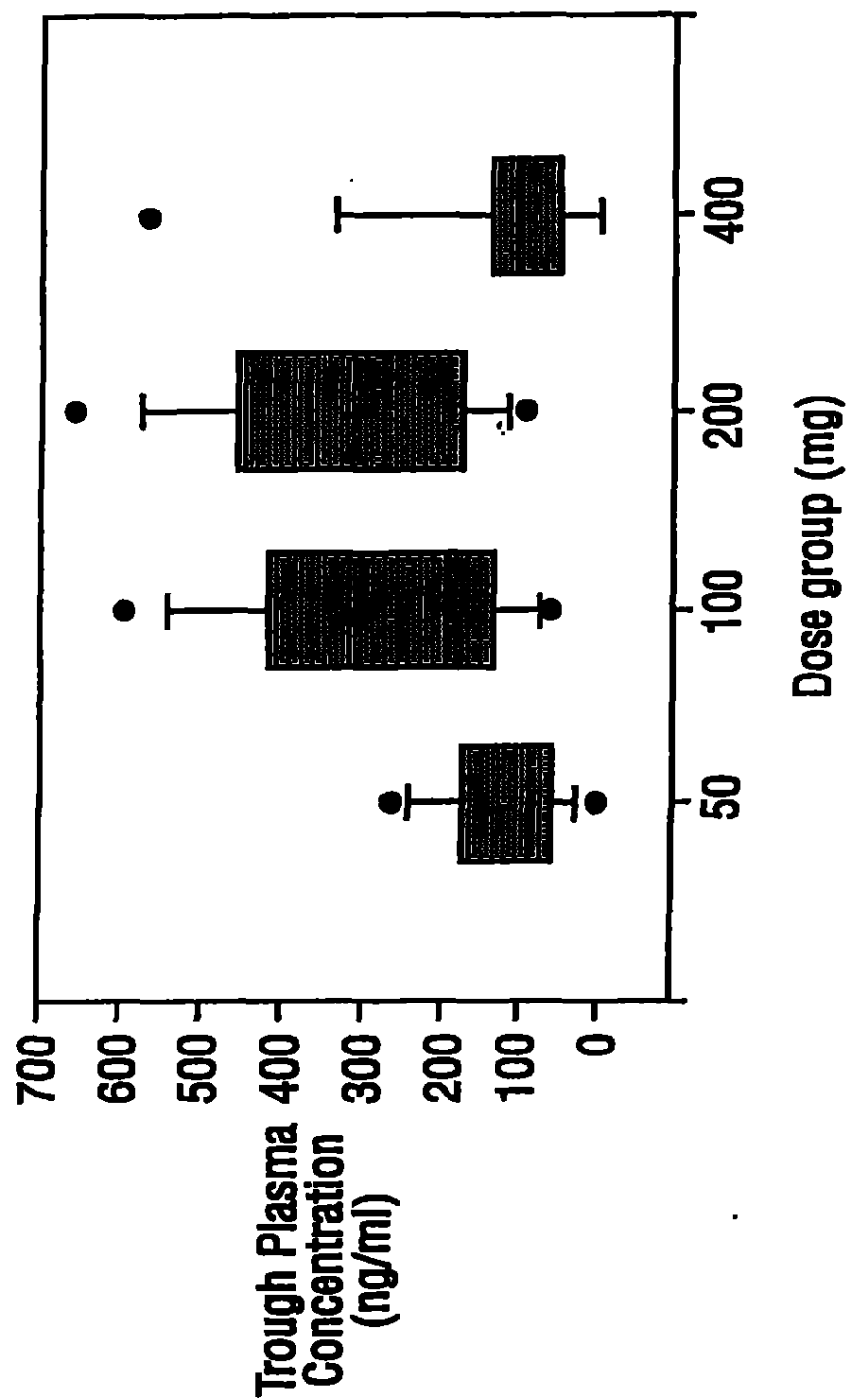
AMENDED SHEET

FIG.2 : Plot of C_{max} versus dose on day 28 (bid groups only)



AMENDED SHEET

FIG.3 : Box plot of plasma trough concentrations of COX189 on day 28



AMENDED SHEET

FIG.4 : Mean plasma concentrations of COX189 on day 28

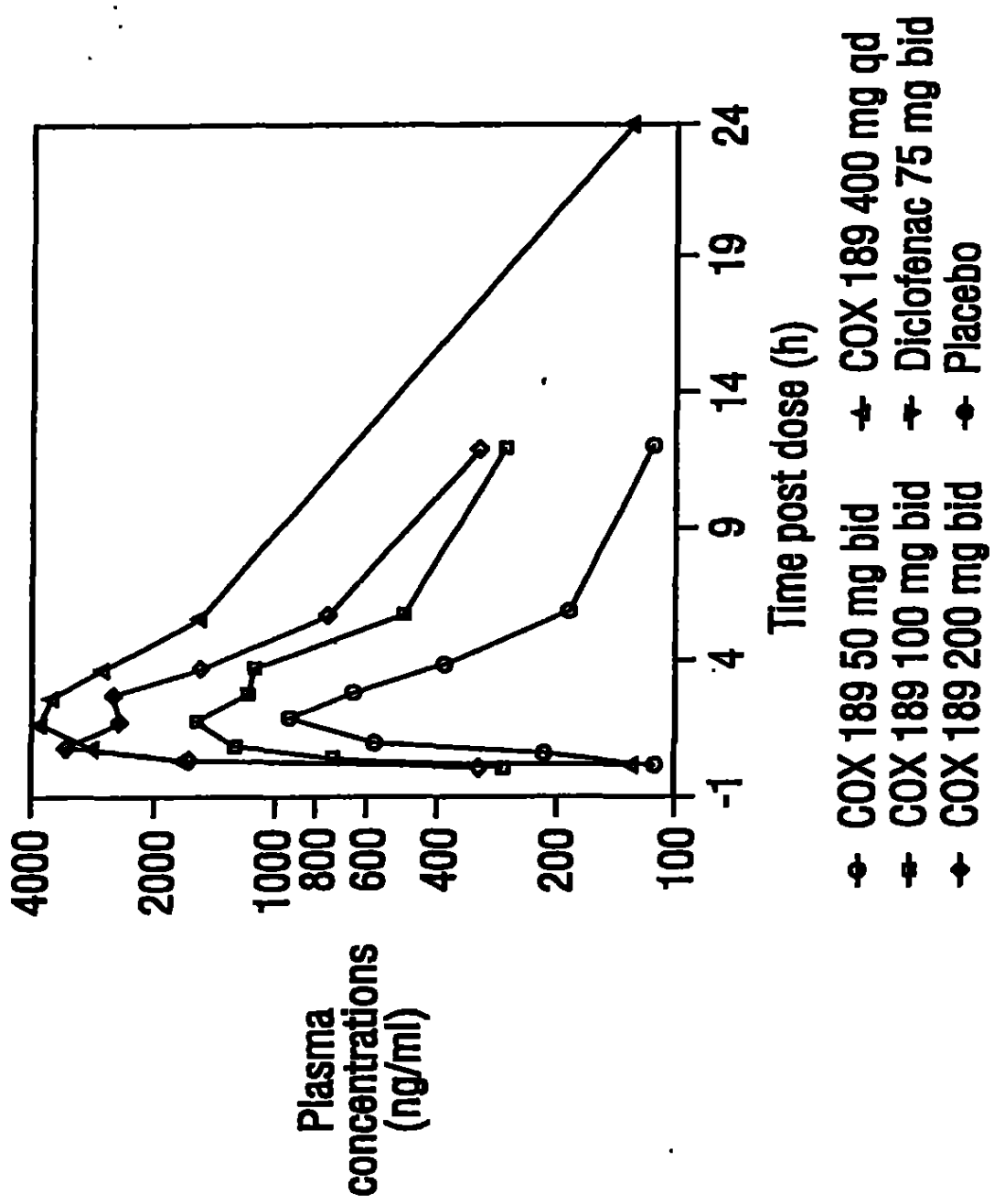


FIG.5 : Mean VAS scores versus time on day 0

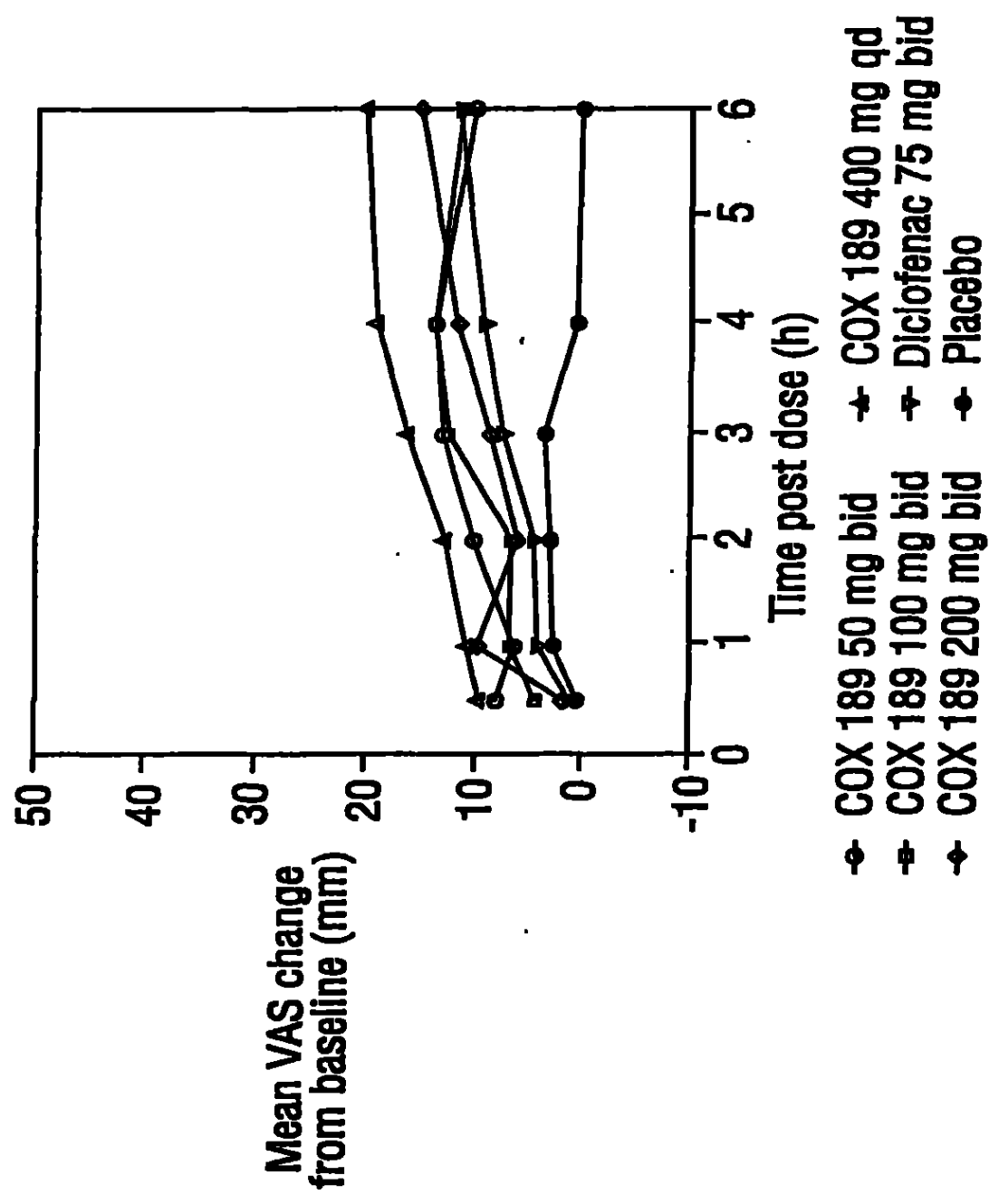


FIG.6 : Mean VAS scores versus time on day 28

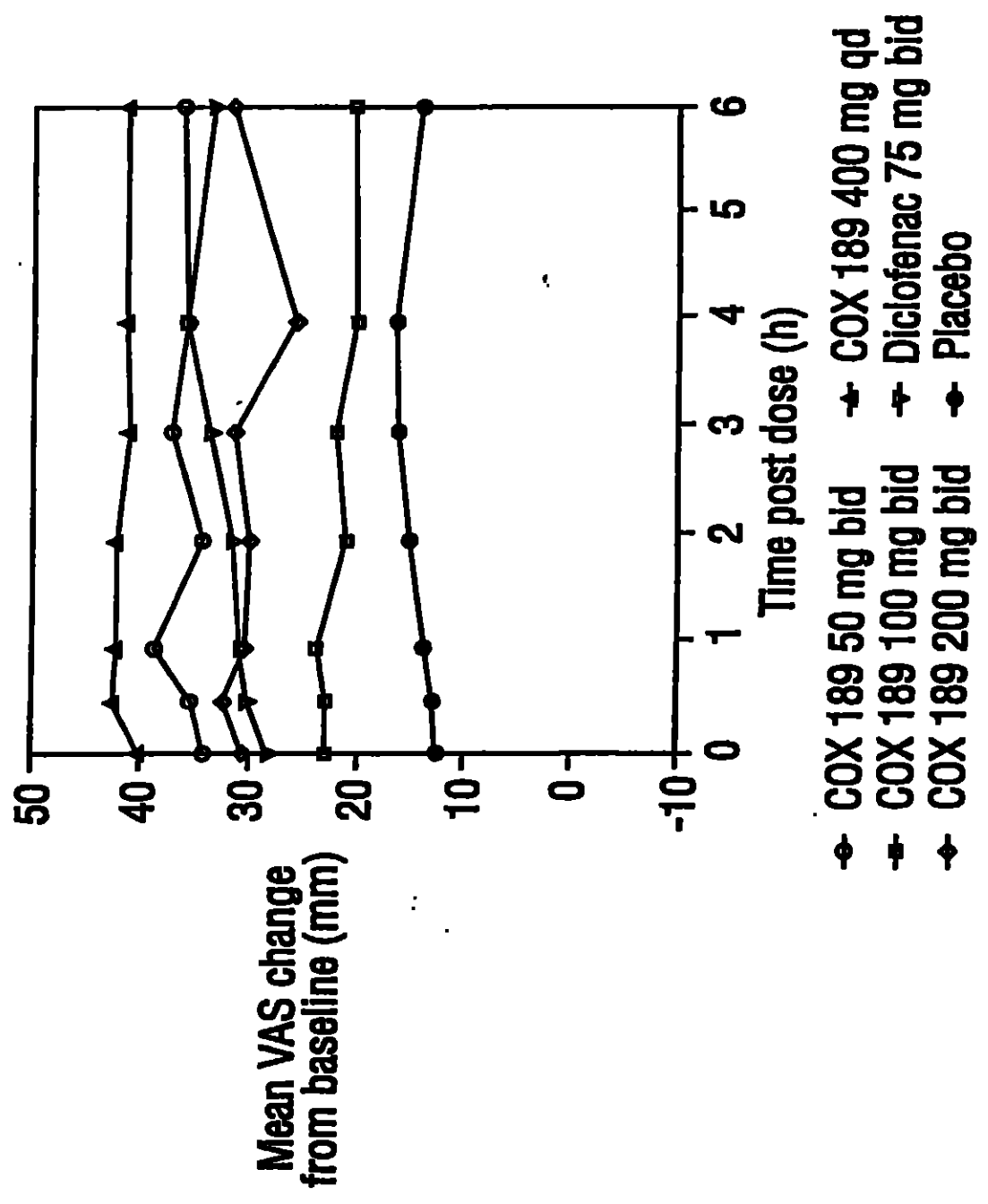
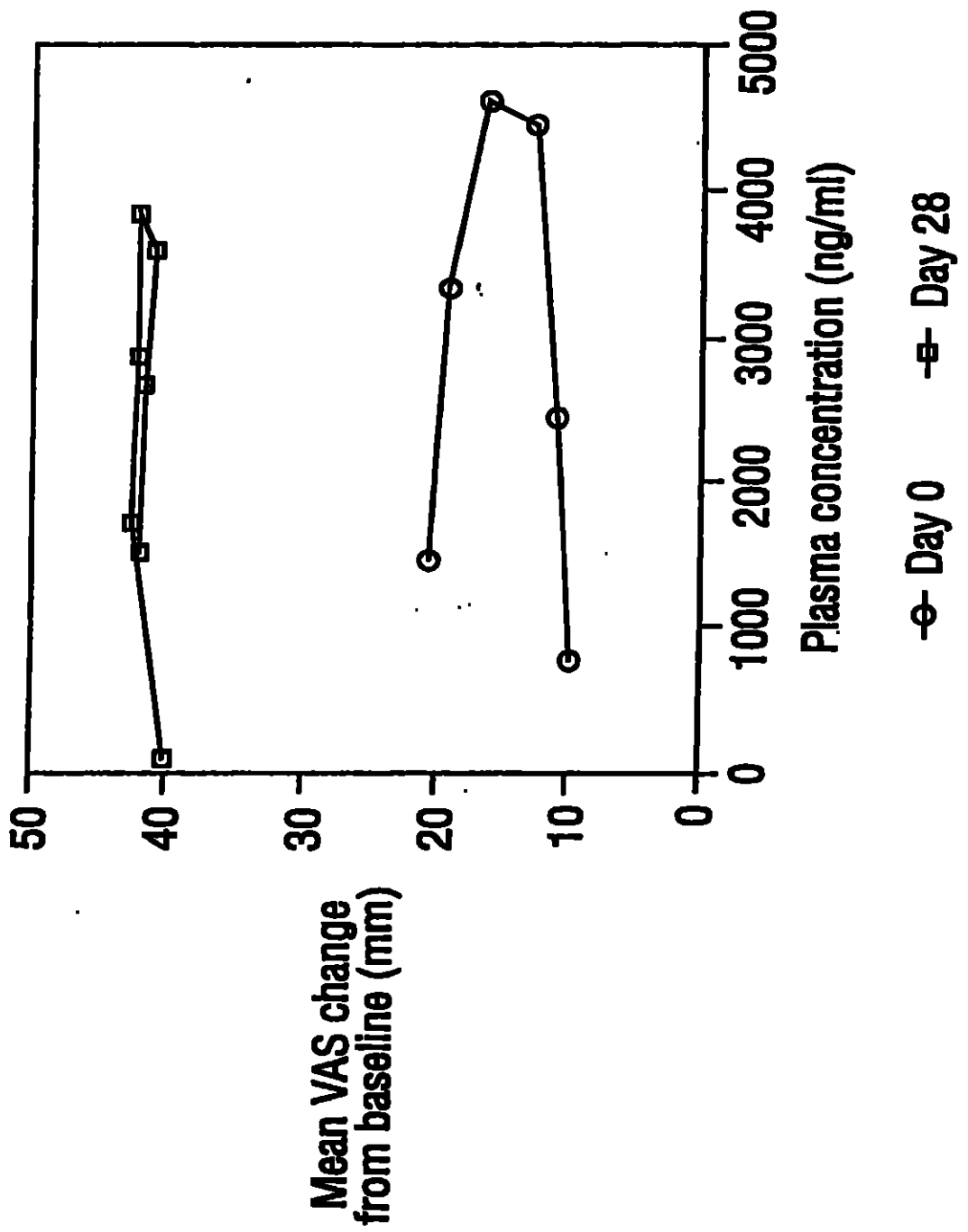
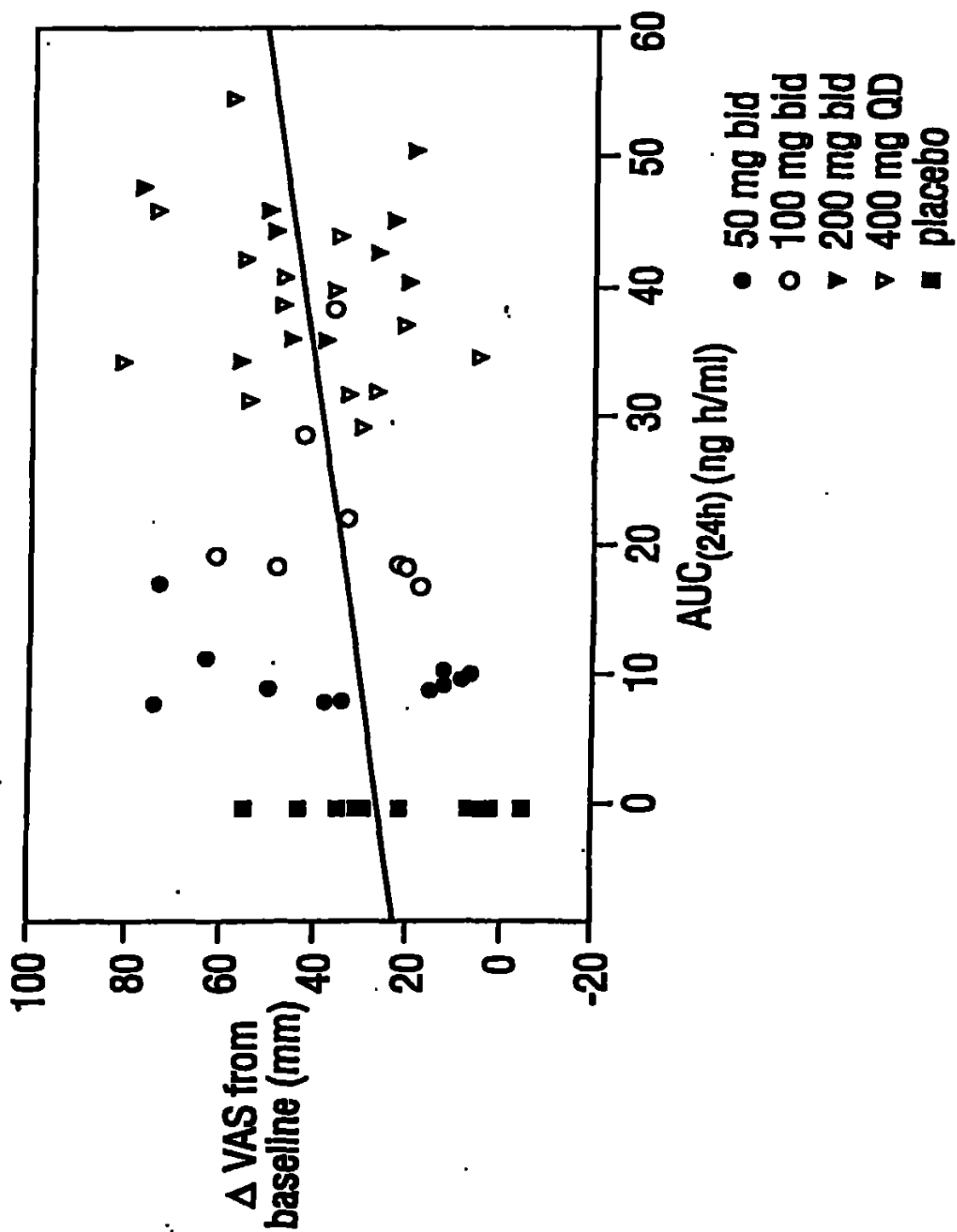


FIG.7 : Plot of typical mean VAS (change from baseline) score versus plasma COX189 concentration ; 400mg dose group.



AMENDED SHEET

FIG. 8 : Plot of change in VAS (greatest pain in previous 24) versus AUC over 24 h on day 28.



AMENDED SHEET

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (PCT artículo 36 y regla 70)

Referencia del solicitante o agente 4-31588A/USN	Ver notificación de la transmisión del examen preliminar Internacional (formato PCT/IPEA/416) PARA PROSEGUIR	
No. Solicitud Internacional PCT/EP01/10448	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 10/09/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 11/09/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61P5/00		
Solicitante N VARTIS AG et al.		

1. Este examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el artículo 36.

2. Este INFORME consiste de un total de 6 páginas, incluyendo esta hoja.

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

Estos anexos consisten en un total de 8 hojas.

3. Este informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos:

- I. X Base del Informe
- II. Prioridad
- III. X El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
- IV. Falta de unidad de invención
- V. X Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
- VI. Ciertos documentos citados
- VII. Ciertos defectos en la solicitud Internacional
- VIII. Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 05/04/2002	Fecha en que se completó este informe 24.10.2002
Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-10958 Berlin Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Oficial autorizado BEYSS, E Teléfono: +49 30 25901 344

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No. PCT/EP01/10448

I. BASE DEL INFORME

1. En relación con los elementos de la solicitud internacional (las hojas de reemplazo que han sido suministradas a la oficina receptora como respuesta a la invitación bajo el artículo 14 serán referidas como "presentadas originalmente" y no están anexas a este informe debido a que no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17)):

CAPITULO DESCRIPTIVO, PAGINAS:

1-24 Como fueron presentadas originalmente

REIVINDICACIONES, No.:

1-14 Como fueron presentadas originalmente

DIBUJOS, HOJAS:

1/8 - 8/8 Como fueron recibidas originalmente el 05/04/2002 con la carta del 05/04/2002

2. En relación con el idioma, todos los elementos marcados anteriormente fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en que la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este punto.

Estos elementos fueron suministrados o estaban disponibles para esta autoridad en el siguiente idioma, el cual es:

- ☒ El idioma de la traducción aportada a efectos de la búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1(b))
- ☒ El idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3(b))
- ☒ El idioma de la traducción suministrada para efecto del examen preliminar internacional (bajo la Regla 55.2 y/o 55.3)

3. Respecto a cualquier secuencia nucleótido y/o aminoácido revelado en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue llevado a cabo con base en la lista de secuencias:

- ☐ Contenidas en la solicitud internacional de forma escrita
- ☐ Presentadas junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
- ☐ Aportada posteriormente a esta Autoridad en forma escrita
- ☐ Suministrada posteriormente a esta Autoridad en forma legible por computador
- ☐ La declaración de que la lista de secuencias aportada posteriormente en forma escrita no va más allá que lo revelado en la solicitud internacional como fue presentada.
- ☐ La declaración de que la información inscrita en forma legible por computador es idéntica a la lista de secuencias en forma escrita aportada.

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No. PCT/EP01/10448

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ El capítulo descriptivo páginas:
☐ Las reivindicaciones Nos.:
☒ Los dibujos hojas: 1/8 – 8/8

5. ☐ Este Informe ha sido establecido como si (algunas de) las modificaciones no hubieran sido efectuadas debido a que se ha considerado que van más allá de lo reivindicado mediante la solicitud internacional.

(A cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones debe hacerse referencia bajo el punto 1 y ser anexada a este informe)

6. Observaciones adicionales, si necesarias: Ver hoja anexa

III. El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

1. La pregunta de si la presente invención reivindicada aparenta ser novedosa, si tiene altura inventiva, o es aplicable industrialmente no ha sido examinada en relación a:

- ☐ toda la solicitud internacional
☒ reivindicaciones Nos. 13 con relación a la aplicación industrial.

Porque:

- ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relacionan a la siguiente materia, la cual no requiere ser objeto del examen preliminar internacional (especificar):
☒ la memoria descriptiva, las reivindicaciones, o los dibujos (indicar abajo los elementos específicos) o las reivindicaciones Nos. 1-12 son tan confusas que ninguna opinión sustancial pudo ser establecida (especificar): ver hoja anexa
☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. no están soportadas adecuadamente por la memoria descriptiva, lo cual no permite que una opinión significativa sea formada.
☐ las reivindicaciones Nos. no han sido objeto de búsqueda internacional.

2. Un examen preliminar internacional significativo no pudo llevarse a cabo debido a que la lista de secuencias nucleótido y/o aminoácido no cumple con los estándares provistos por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ la forma escrita no ha sido suministrada o no cumple con los estándares.
☐ la forma legible por computador no ha sido suministrada o no cumple con los estándares.

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP01/10448

V. Declaración motivada, bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación Industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

Declaración

Novedad	SI:	Reivindicaciones
	NO:	Reivindicaciones 1-12, 14
Nivel Inventivo	SI:	Reivindicaciones
	NO:	Reivindicaciones 1-12, 14
Aplicación Industrial	SI:	Reivindicaciones 1-12, 14
	NO:	Reivindicaciones 13

2. CITACIONES Y EXPLICACIONES

Referencia Punto III

El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial

La reivindicación 13 se relaciona con una materia que esta Autoridad considera que está cubierta por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. Como consecuencia, no se formulará opinión con relación a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Art. 34(4)(a)(i) PCT).

Referencia Punto V

Declaración motivada bajo la Regla 68.2 (a) (II) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación Industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO-A-9911605

1.1 La presente solicitud revela la liberación inmediata de una composición farmacéutica que comprende ácido 5-metil-2-(2'-cloro-8'-fluoroanilino)fenilacético.

D1 revela (reivindicaciones 1 y 8; página 20, último párrafo; página 25, tabla 1, ejemplo 6) una composición farmacéutica que contiene como agente antiinflamatorio no esterooidal el mismo compuesto que se reivindica en la presente invención. A pesar de que no se revele explícitamente en D1, se considera que la forma de liberación inmediata del ingrediente activo se revela implícitamente. Por lo tanto, la materia de la presente solicitud no cumple con los requerimientos del Art. 33(2) y 33(3) PCT.

1.2 La reivindicación 14 revela un paquete de medicamento que comprende una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-13 y unas instrucciones de uso impresas. Es bien conocido en el estado de la técnica que se incluya instrucciones de uso en un paquete para composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, la reivindicación 14 no cumple con los requerimientos del Art. 33(2) y 33(3) PCT.

2. Las reivindicaciones 1-12 y 14 cumplen con los requerimientos del Art. 33(4) PCT.

3. Claridad

Se considera que el término "desorden o condición dependiente de la ciclo-oxigenasa-2" en la reivindicación 13 no es claro (Art. 6 PCT) debido a que la aplicación terapéutica está definida funcionalmente por un mecanismo de acción que no permite una aplicación práctica en la forma de un tratamiento real, definido, de una enfermedad o condición patológica. La objeción sería superada por medio de la introducción en la reivindicación de una lista de condiciones patológicas citadas en la solicitud, o mostrando que los medios están disponibles, lo cual le permitiría a una persona versada en la materia técnica reconocer cuáles condiciones adicionales estarían comprendidas en la definición funcional.

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Esta invención se refiere a composiciones para el tratamiento de enfermedades mediadas por ciclo-oxigenasa-2, y a
5 métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por ciclo-oxigenasa-2.

En particular, esta invención se refiere a una composición para el tratamiento de enfermedades mediadas por ciclo-oxigenasa-2, siendo la composición adecuada para su administración una vez al día, comprendiendo la composición un compuesto
10 inhibidor de ciclo-oxigenasa-2 caracterizado por una alta potencia para la inhibición de la ciclo-oxigenasa-2, un alto grado de especificidad para inhibir la ciclo-oxigenasa-2 con preferencia a la ciclo-oxigenasa-1. Este compuesto es ejemplificado por el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil-
15 acético.

Los agentes anti-inflamatorios no esteroideos normalmente se administran de 2 a 4 veces al día. La vida media relativamente corta de la mayoría de los agente anti-
20 inflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, y diclofenaco, significa que no es posible la administración una vez, e inclusive dos veces al día a menos que el agente se formule en una formulación de liberación controlada o prolongada. Las dosis relativamente grandes necesarias para
25 lograr el tratamiento una vez al día de los agentes anti-

inflamatorios no esteroideos convencionales también conduciría a efectos secundarios, si se dan en una formulación de liberación inmediata, de tal manera que existe un entendimiento general de que es poco probable lograr una administración una vez al día en una formulación de liberación inmediata.

De una manera sorprendente, se ha identificado un compuesto que se puede emplear sobre una base de una vez al día, y que no producirá un nivel inaceptable de efectos secundarios sobre este régimen, y en particular, no ocasionará un nivel inaceptable de efectos secundarios gástricos. La Publicación Internacional Número WO 99/11605, publicada el 11 de marzo de 1999, da a conocer ácidos 5-alkil-2-arilaminofenilacéticos y sus derivados como potentes inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2. Hemos encontrado que el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético posee una combinación sorprendente de atributos que hacen posible formular y utilizar la composición de una manera inesperada. Este fármaco, cuando se administra una vez al día en una formulación de liberación inmediata en una cantidad entre aproximadamente 200 y aproximadamente 1,200 miligramos, de preferencia entre aproximadamente 200 y 800, más preferiblemente de aproximadamente 400 miligramos, proporciona un tratamiento anti-inflamatorios efectivo durante un período de 24 horas, sin el uso de excipientes y tecnologías de formulación farmacéutica de liberación prolongada.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención proporciona una composición para el tratamiento de un desorden o condición dependiente de ciclo-oxigenasa-2 que comprende ácido-5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuya composición es una composición farmacéutica de liberación inmediata para el tratamiento de dicho desorden o condición durante aproximadamente 24 horas.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para el tratamiento de un desorden o condición dependiente de ciclo-oxigenasa-2 en un ser humano, el cual comprende:

administrar el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva para tratar el desorden durante aproximadamente 24 horas, el cual comprende administrar oralmente una vez al día a un ser humano que necesite dicho tratamiento, una o más composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprendan ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención se refiere a un paquete de medicamento o composición para el tratamiento de un desorden o condición dependiente de la ciclo-oxigenasa-2, comprendiendo la composición:

(a) una o más composiciones farmacéuticas de libera-

ción inmediata que comprenden ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la una o más composiciones de liberación inmediata comprenden una cantidad efectiva del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético para el tratamiento del desorden durante aproximadamente 24 horas; y

(b) instrucciones impresas que dirijan que la una o más composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprendan ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, se administren oralmente una vez al día.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Todas las patentes, publicaciones de patente y otras publicaciones referidas en la presente, se incorporan expresamente a la presente como referencia en su totalidad. En el caso de un conflicto entre la presente memoria descriptiva y el material incorporado como referencia, controlará la presente memoria descriptiva.

La presente invención se refiere a una composición para el tratamiento de enfermedades mediadas por ciclooxigenasa-2, comprendiendo la composición un compuesto inhibidor de la ciclo-oxigenasa-2, caracterizado por:

(a) un alta potencia para la inhibición de la ciclooxigenasa-2, medida por la capacidad de una sola dosis terapéutica del compuesto para proporcionar alivio del dolor de os-

teoartritis:

(b) una vida media de 3 a 6 horas; y

(c) un alto grado de especificidad para inhibir la ciclo-oxigenasa-2 con preferencia a la ciclo-oxigenasa-1, medida mediante ensayos celulares *in vitro*, como se describen la
5 Publicación Internacional Número WO 99/11605.

Un compuesto es el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)fenilacético. El ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)fenilacético, su utilidad, y los métodos para su
10 síntesis, se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 99/11605.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a una composición para el tratamiento de un desorden o condición dependiente de la ciclo-oxigenasa-2, la cual comprende una o
15 más composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprenden ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo la una o más composiciones de liberación inmediata una cantidad efectiva del ácido 5-metil-2-
20 (2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil-acético para tratar el desorden durante aproximadamente 24 horas, e instrucciones impresas que dirijan que la una o más composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprenden ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, se administren oralmente una
25 vez al día. De preferencia, las composiciones de liberación

inmediata no comprenden suficientes componentes insolubles en agua o poliméricos para impartir características de liberación prolongada a la composición.

Como se describió en la Publicación Internacional Número WO 99/11605, un género de compuestos incluyendo el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, es útil para el alivio del dolor, la fiebre, y la inflamación de una variedad de condiciones, incluyendo fiebre reumática, los síntomas asociados con influenza u otras infecciones virales, resfriado común, dolor de espalda y cuello, dismenorrea, dolor de cabeza, incluyendo dolor de cabeza por migraña, dolor de dientes, torceduras y tensiones, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo osteoartritis y artritis reumatoide, enfermedades de articulaciones degenerativas, gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras, y lesiones enseguida de procedimientos quirúrgicos y dentales.

En virtud de su alta actividad inhibidora de la ciclo-oxigenasa-2 (COX-2), y/o su selectividad para inhibir la COX-2 sobre la ciclo-oxigenasa-1 (COX-1), el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético también es útil como una alternativa para los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs) convencionales, en particular en donde estos NSAIDs puedan estar contraindicados, tal como en pacientes con úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerativa, diverticulitis, o con una historia recurrente de lesión

nes gastrointestinales; sangrado gastrointestinal, desórdenes de coagulación, incluyendo anemia, tal como hipoprotrombinemia, hemofilia, u otros problemas de sangrado (incluyendo los relacionados con función reducida o deteriorada de las plaquetas);
5 enfermedad del riñón (por ejemplo, función renal deteriorada); aquéllas antes de cirugía o tomando anticoagulantes; y aquéllas susceptibles al asma inducida por NSAID.

Las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata para utilizarse en los estuches y métodos de la invención
10 que contienen el ingrediente activo, pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo como tabletas, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones farmacéuticas útiles en la práctica
15 de la invención son para administración oral, y son formas de dosificación de "liberación inmediata". Es decir, las composiciones farmacéuticas útiles en la práctica de la invención no tienen características farmacocinéticas ni físicas de formas de dosificación farmacéutica de liberación prolongada. Por
20 consiguiente, una composición farmacéutica útil en la práctica de la invención, si está en forma sólida, se desintegrará o se disolverá rápidamente, de preferencia dentro de una hora después de administración, y la administración de una composición farmacéutica útil en la práctica de la invención
25 dará como resultado una rápida elevación en la concentración en el plasma sanguíneo del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-

guíneo del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)-
fenilacético. De preferencia, la concentración en el plasma
sanguíneo del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)-
fenilacético alcanzará un máximo dentro de 2 a 6 horas después
5 de su administración oral, y luego caerá rápidamente debido a
la vida media relativamente corta (de 3 a 6 horas) del ácido 5-
metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético.

Las formulaciones de fármacos de liberación no inme-
diata, que no están dentro del alcance de la presente invención
10 ni se utilizan en la misma, incluyen, entre otras, formulacio-
nes de liberación demorada y de liberación sostenida. Las for-
mulaciones de liberación sostenida se pueden subdividir además
en formulaciones de liberación prolongada y de liberación con-
trolada. Los sistemas de liberación demorada son aquéllos que
15 utilizan una dosificación intermitente repetitiva de un fármaco
desde una o más unidades de liberación inmediata incorporadas
en una sola forma de dosificación. Los ejemplos de las formu-
laciones de liberación demorada incluyen tabletas y cápsulas de
acción repetida, y tabletas con recubrimiento entérico en donde
20 se logra la liberación cronometrada mediante un recubrimiento
de barrera. Las formulaciones de liberación demorada no produ-
cen ni mantienen concentraciones uniformes del fármaco en el
plasma sanguíneo, sino que más bien producen picos y valles in-
termitentes en la concentración de un fármaco en el plasma san-
25 guíneo, que deseablemente están dentro del rango terapéutico

para el fármaco.

Las formulaciones de fármacos de liberación sostenida incluyen formulaciones de fármacos que alcanzan una liberación lenta de un fármaco durante un período de tiempo prolongado.

5 Si una formulación de liberación sostenida puede mantener una concentración constante del fármaco en el plasma sanguíneo, es referida en la presente como una formulación de "liberación controlada". Si no mantiene una concentración constante del fármaco en el plasma sanguíneo, pero mantiene la concentración

10 del fármaco en el rango terapéutico durante un período de tiempo más largo de lo que se podría lograr con una formulación de liberación inmediata, es referida en la presente como una formulación de "liberación prolongada". Por consiguiente, las formulaciones de liberación controlada mantienen una concentra-

15 ción del fármaco pico relativamente constante en el plasma sanguíneo durante un período de tiempo prolongado, normalmente de 12 a 24 horas; las composiciones de la presente invención no lo hacen.

Normalmente, las formulaciones de dosificación oral

20 de liberación sostenida se basan en un sistema de difusión, un sistema de disolución, un sistema osmótico, o un sistema de intercambio de iones.

En los sistemas de difusión, la velocidad de liberación del fármaco se determina por su difusión a través de un

25 polímero insoluble en agua. Existen dos tipos de dispositivos

de difusión: dispositivos de depósito, en donde un núcleo de fármaco está rodeado por una membrana polimérica, y dispositivos de matriz, en donde el fármaco disuelto o dispersado se distribuye uniformemente a través de una matriz polimérica inerte. Los métodos típicos utilizados para hacer dispositivos de tipo de depósito incluyen microencapsulación de partículas de fármaco y recubrimiento a presión de tabletas enteras o partículas. En general, las partículas recubiertas mediante microencapsulación forman un sistema en donde el fármaco está contenido en la película de recubrimiento así como en el núcleo de la microcápsula. Algunos materiales normalmente utilizados como el recubrimiento insoluble en agua, solos o en combinación, son gelatina endurecida, metil- o etilcelulosas, poli(hidroximetacrilato), hidroxipropilcelulosa, acetato de polivinilo, y ceras.

Los dispositivos de matriz normalmente se hacen mezclando el fármaco con el material de matriz, y luego se comprime la mezcla en tabletas. Cuando se utilizan matrices de cera, el fármaco generalmente se dispersa en cera fundida, que luego se congela, se granula, y se comprime en núcleos. Los sistemas de matriz normalmente tienen una dosis de preparación del fármaco recubierto sobre el núcleo de la matriz de fármaco. Los principales tipos de materiales utilizados en la preparación de dispositivos de matriz son plásticos insolubles, polímeros hidrofílicos, y compuestos grasos. Las matrices plásticas in-

cluyen acrilato de metilo-metacrilato de metilo, cloruro de polivinilo, y polietileno. Los polímeros hidrofílicos incluyen metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y carboximetilcelulosa de sodio. Los compuestos grasos incluyen ceras, tales como
5 cera de carnauba y triestearato de glicerilo.

La mayoría de las formulaciones de liberación sostenida de tipo de disolución son sistemas de disolución encapsulados, o bien sistemas de disolución de matriz. Las formulaciones de disolución encapsuladas se pueden preparar mediante
10 el recubrimiento de partículas o gránulos de fármaco con diferentes espesores de polímeros lentamente solubles, o mediante microencapsulación. Un método común de microencapsulación es la coacervación, que involucra la adición de una sustancia hidrofílica a una dispersión coloidal. La sustancia hidrofílica
15 que recubre las partículas suspendidas, se puede seleccionar a partir de una amplia variedad de polímeros naturales o sintéticos, incluyendo shellacs, ceras, almidones, ftalato de acetato de celulosa (o butirato), o polivinilpirrolidona. Una vez que se disuelve el material de recubrimiento, todo el fármaco adentro
20 de la microcápsula está disponible inmediatamente para su disolución y absorción, permitiendo que se controle la liberación del fármaco mediante el ajuste del espesor y de la velocidad de disolución del recubrimiento. Si se utilizan 3 ó 4 espesores del recubrimiento en las microcápsulas que comprendan
25 una formulación, los fármacos se liberarán a diferentes tiempos

previamente determinados para dar un efecto pulsátil de liberación demorada. Si emplea un espectro de espesores, se puede lograr una concentración del fármaco más constante en sangre. Las partículas encapsuladas se pueden comprimir en tabletas o
5 se pueden colocar en cápsulas.

Las formulaciones de liberación sostenida de disolución de matriz se preparan mediante la preparación de partículas que comprendan el fármaco y partículas poliméricas lentamente solubles. Estas partículas se pueden preparar congelando
10 el fármaco con un polímero o cera, y congelando por pulverización las partículas, o enfriando la mezcla de fármaco-recubrimiento, y tamizándola. De una manera alternativa, se puede utilizar un método de dispersión acuosa, en donde se rocía una mezcla de fármaco-polímero, o se coloca en agua, y se recolectan las partículas resultantes. Luego las partículas de
15 fármaco-polímero se comprimen en tabletas.

También se han utilizado formulaciones que se apoyan en gradientes osmóticos para proporcionar la liberación sostenida del fármaco. Normalmente, estas formulaciones involucran
20 una membrana permeable al agua pero no al fármaco, que rodea a un núcleo del fármaco. La membrana tiene una pequeña abertura de suministro. El agua fluye a través de la membrana semipermeable, disuelve el fármaco, que luego se bombea hacia fuera de la formulación a través de la abertura de suministro.
25 Los materiales que se pueden utilizar como una membrana semipermeable son alcohol polivinílico, poliuretano, acetato de

son alcohol polivinílico, poliuretano, acetato de celulosa, etilcelulosa, y cloruro de polivinilo.

Las formulaciones de liberación inmediata útiles en la práctica de la invención se pretenden para uso oral, y se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas de liberación inmediata. Estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservadores, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Las tabletas contienen al ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Los excipientes no pueden ser polímeros o ceras solubles en agua, insolubles en agua, o permeables al agua, en donde estos polímeros o ceras solubles en agua, insolubles en agua, o permeables al agua están presentes en una cantidad suficiente para impartir una propiedad de liberación sostenida a la formula-

ción. En una modalidad más preferida, la composición farmacéutica de liberación inmediata es una tableta.

De manera sorprendente, se ha encontrado que el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético posee una duración de acción en seres humanos de suficiente tiempo para que una sola dosis oral de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 1,200 miligramos, de preferencia entre aproximadamente 200 y 800, y más preferiblemente de aproximadamente 400 miligramos de fármaco al día en una formulación de liberación inmediata, proporcione un tratamiento anti-inflamatorio seguro y efectivo durante un periodo de 24 horas. Sin obligarse por la teoría, los datos clínicos sugieren que el efecto del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético sobre el dolor no está directamente relacionado con la concentración en plasma, sino que más bien puede estar gobernado por las concentraciones del fármaco en un compartimiento de efecto. La reducción de dolor relativamente constante reportada por los pacientes que reciben una sola dosis diaria del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, indica que la respuesta no está muy influenciada por la frecuencia de dosificación (por ejemplo, una dosificación 2 veces al día con 200 miligramos contra una dosificación una vez al día con 400 miligramos). Este agente es particularmente útil en el tratamiento de indicaciones crónicas, tales como artritis reumatoide y osteoartritis, así como enfermedad de Alzheimer y profilaxis de cáncer de co-

lon, en donde el fármaco necesita tomarse cada día por la duración de la vida de un sujeto, debido a que el cumplimiento es mucho más fácil con una dosificación una vez al día.

Los niveles de dosificación oral para el ácido 5-
5 metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético son del orden de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 1,200 miligramos por paciente al día. En una modalidad preferida, la cantidad efectiva es entre aproximadamente 200 y aproximadamente 800 miligramos. En una modalidad más preferida, la cantidad efectiva
10 es entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 miligramos. En una modalidad todavía más preferida, la cantidad efectiva es entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400 miligramos. En la modalidad más preferida, la cantidad efectiva es de aproximadamente 400 miligramos.

15 La cantidad de fármaco que se puede combinar con los materiales de vehículo para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo del tamaño y del peso del receptor, de la composición corporal del receptor, y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación pretendida para
20 administración oral por parte de receptores humanos puede contener entre aproximadamente 50 y aproximadamente 1,200 miligramos del agente mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo, que puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de la composición
25 total. Las formas unitarias de dosificación normalmente pueden

contener el fármaco en cantidades de 50, 100, 200, 300, 400, 600, u 800 miligramos. En una modalidad, la composición farmacéutica de liberación inmediata comprende entre aproximadamente 50 y aproximadamente 1,200 miligramos del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad preferida, la composición farmacéutica de liberación inmediata comprende entre aproximadamente 50 y aproximadamente 600 miligramos del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad todavía más preferida, la composición farmacéutica de liberación inmediata comprende entre aproximadamente 50 y aproximadamente 400 miligramos del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En la modalidad más preferida, la composición farmacéutica de liberación inmediata comprende aproximadamente 400 miligramos del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad preferida, la composición de liberación inmediata comprende una cápsula o tableta. En la modalidad más preferida, la formulación farmacéutica de liberación inmediata comprende una tableta.

En otro aspecto, esta invención proporciona una composición de ácido 5-metil-2(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene

carga de fármaco del 60 por ciento al 90 por ciento en peso basado en el peso de la composición.

En un aspecto adicional, esta invención proporciona una tableta de liberación inmediata que comprende 400 miligramos de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde la tableta comprende entre aproximadamente el 60 por ciento y aproximadamente el 70 por ciento del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente del mismo en peso. La tableta de liberación inmediata puede comprender de aproximadamente el 65 por ciento de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en peso.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, y el tipo y severidad de la enfermedad particular que se esté sometiendo a terapia. Para muchos pacientes, se indica un rango de dosificación una vez al día de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 1,200 miligramos al día, de preferencia entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400 miligramos al día, más preferiblemente aproximadamente 400 miligramos al día.

Para una terapia de largo plazo, tal como en el tra-

tamiento de enfermedades crónicas, incluyendo artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Alzheimer, o profilaxis de cáncer de colon, se indica una dosificación una vez al día de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 1,200 miligramos al día, de preferencia entre aproximadamente 200 y aproximadamente 800 miligramos al día, o entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 miligramos al día, más preferiblemente entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400 miligramos al día. De una manera más particular, para el tratamiento de osteoartritis, se prefiere una dosificación de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400 miligramos al día, mientras que para el tratamiento de artritis reumatoide, se prefiere entre aproximadamente 400 y aproximadamente 1,200 miligramos al día. Para el tratamiento de indicaciones no crónicas, tales como dolor de cabeza o hinchamiento y dolor post-operativo, se prefieren de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400 miligramos al día.

La invención proporciona, en un aspecto adicional, una tableta altamente comprimida con un alta carga de fármaco. La tableta puede ser de dimensión pequeña, por ejemplo de 10 a 20 milímetros de diámetro, de preferencia de 15 a 20 milímetros, más preferiblemente de 17 a 18 milímetros; 5 a 10 milímetros de anchura, de preferencia de 6.5 a 7.5 milímetros. El grosor de la tableta es desde 4 hasta 8 milímetros, de preferencia de 4.5 a 6.5 milímetros, más preferiblemente 5.8 milí-

tros. Se utilizan fuerzas de compresión de entre 10 y 20 kilo
Newtons para preparar la tableta comprimida. Los beneficios de
estos incluyen una mejor biodisponibilidad, mejores caracterís-
ticas de liberación, y cumplimiento, características y cumpli-
5 miento de liberación.

El paquete de medicamento comprende una composición e
instrucciones impresas que dirigen que se administren una o más
composiciones farmacéuticas que comprendan ácido 5-metil-2-(2'-
cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente
10 aceptable del mismo oralmente una vez al día.

Enseguida tenemos una descripción a manera de ejem-
plos solamente, de las composiciones de la invención.

Ejemplo 1: Preparación de la Formulación

15 **Tabla 1**

Ingrediente		Cantidad por lote de tableta de 200 miligramos
20 Núcleo		
Granulación		
Sustancia de fármaco de ácido		
5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-		
anilino) fenilacético		50**
25 Celulosa microcristalina, NF		

	(PH 101)	12.85
	Monohidrato de lactosa, NF	11.65
	Croscarmelosa de sodio, NF	1
	Povidona, USP	4
5	Dióxido de titanio, USP	2
	Agua purificada***, USP	20.375

Fase extra-granular

	Celulosa microcristalina, NF (PH 102)	13
	Croscarmelosa de sodio, NF	3
10	Dióxido de titanio, USP	2
	Estearato de magnesio, NF	0.5

Recubrimiento

15	Blanco Opadry	2.801****
	Amarillo Opadry	2.0****
	Rojo Opadry	0.4****
	Negro Opadry	0.0504****
	Agua purificada***, USP	29.758****

20 ** El peso de la sustancia de fármaco se toma con referencia a la sustancia seca (100 por ciento) con base en el valor del ensayo (factorización). La diferencia en peso se ajusta por la cantidad de celulosa microcristalina utilizada

*** Se remueve durante el procesamiento.

25 **** Incluye un exceso del 50 por ciento por la pérdida

durante el proceso de recubrimiento.

La Tabla 1 anterior estipula la fórmula para un lote de aproximadamente 250,000 tabletas de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético recubiertas con película de liberación inmediata. Para hacer las tabletas, se dispersa el dióxido de titanio en agua, seguido por la adición de povidona y mezcla durante 20 minutos para hacer una suspensión de povidona/dióxido de titanio. Se mezclan la sustancia de fármaco, lactosa, celulosa microcristalina, y croscarmelosa en una mezcladora de alto esfuerzo cortante (por ejemplo, una Collette Gral) durante 5 minutos para formar una mezcla de fármaco. La mezcla de fármaco se granula en la mezcladora de alto esfuerzo cortante con la suspensión de povidona/dióxido de titanio. La suspensión se bombea a una velocidad de 3 kilogramos/minuto en la mezcla de fármaco. La mezcla resultante se mezcla durante 90 segundos adicionales después de que se agrega toda la suspensión. La granulación húmeda se seca en una secadora de lecho fluido, utilizando una temperatura del aire de entrada de 50°C. El agua residual blanco es el 3.5 por ciento (con un rango permisible del 2.5 al 4.5 por ciento). La granulación seca se pasa a través de un tamiz utilizando un molino (oscilador) y un tamiz de malla 30. Se repiten los pasos anteriores para hacer una segunda granulación.

El dióxido de titanio en fase extra-granular se pasa

a través de un tamiz manual de malla 60. Las granulaciones secas se mezclan con la celulosa microcristalina en fase extragranular, la croscarmelosa de sodio, y el dióxido de titanio en una mezcladora de cubierta doble por 300 revoluciones para formar una penúltima mezcla. Se pasa estearato de magnesio a través de un tamiz manual de malla 60, y se mezcla con la penúltima mezcla en una mezcladora de cubierta doble por 50 revoluciones para formar una mezcla formadora de tabletas. La mezcla formadora de tabletas se comprime en tabletas utilizando una prensa de tabletas y troqueles ovalados.

Los polvos de recubrimiento (Opadry) se mezclan con agua purificada para hacer una suspensión de recubrimiento al 15 por ciento en peso/peso. Las tabletas se recubren con película con la suspensión de recubrimiento en una bandeja de recubrimiento utilizando una temperatura del aire de entrada de 60°C a 75°C. La Tabla 2 estipula el contenido de una tableta de 200 miligramos de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético recubierta de película.

Tabla 2

20

Ingrediente**Cantidad teórica****Función****[mg]**

Núcleo

25

Sustancia de fármaco

	de ácido 5-metil-2-		
	(2'-cloro-6'-fluoro-		Sustancia
	anilino)fenilacético	200	Activa
	Celulosa microcristali-		
5	na, (PH 101)	51.4	Relleno
	Lactosa	46.6	Relleno
	Povidona,	16	Aglutinante
	Dióxido de titanio	8	Color
	Croscarmelosa de sodio	4	Desintegrante
10	Agua purificada*	C.S.	Líquido de Granu- lación
	Fase extra-granular		
	Celulosa microcristali-		
	na, (PH 102)	52	Relleno
15	Croscarmelosa de sodio	12	Desintegrante
	Dióxido de titanio	8	Color
	Estearato de magnesio	2	Lubricante
	Peso del Núcleo	400	
20	Recubrimiento		
	Blanco Opadry (00F18296)	7.4676	Color
	Amarillo Opadry (00F12951)	5.3312	Color
	Rojo Opadry (99F5613)	1.0668	Color
	Negro Opadry (00F17713)	0.1344	Color
25	Agua purificada*	C.S.	Solvente de

Peso total 414

5 * se remueve durante el procesamiento

En adición, las formulaciones de tableta pueden con-
tener alcohol 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)bencílico
y/o ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)benzoico en una
10 cantidad entre aproximadamente el 0.01 y el 2 por ciento en pe-
so, más específicamente entre aproximadamente el 0.1 y 1 por
ciento. Por consiguiente, en una modalidad adicional, la pre-
sente invención se refiere a una composición farmacéutica que
comprende una cantidad efectiva de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-
15 6'-fluoroanilino)fenilacético, y entre el 0.01 y el 2 por cien-
to en peso de alcohol 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)ben-
cílico.

**Ejemplo 2: Actividad del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-
20 fluoroanilino)fenilacético en seres humanos.**

Se realiza un ensayo de grupos paralelos controlados
por placebo doble-falso doble-ciego aleatorizado de múltiples
centros de 4 semanas, de 4 regímenes de dosificación de ácido
5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, en pacientes
25 con osteoartritis primaria de la rodilla o de la cadera, utili-

zando diclofenaco como un comparador. Los pacientes son hombres y mujeres, de 18 a 75 años de edad, tienen un diagnóstico clínico y radiológico de osteoartritis de rodilla o cadera, definido mediante los criterios del American College of Rheumatology, y tienen una intensidad de dolor de cuando menos 40 milímetros (Escala Análoga Visual) en la articulación afectada antes del rastreo para incluirse en el estudio. Se aleatorizan 584 pacientes para recibir 50, 100, ó 200 miligramos de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, o bien 75 miligramos de diclofenaco, administrados oralmente 2 veces al día, o 400 miligramos de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)-fenilacético administrados oralmente una vez al día, o placebo. El fármaco y el placebo se administran en cápsulas. El comparador, diclofenaco, es una tableta de liberación prolongada que se sobre-encapsula para acoplarse con el placebo. La duración del tratamiento es durante 28 días.

Se realiza la farmacocinética sobre 52 de los pacientes que reciben el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético. Se toman muestras de sangre a las 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, y 6 horas enseguida de la administración del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil-acético. Se miden las concentraciones en plasma del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético mediante un ensayo LC/MS, con un límite de cuantificación de 10 nanogramos/mililitro. Se determinan C_{max} y t_{max} AUC (0-6) para el día 1, y C_{max}^{ss} y t_{max}^{ss}

AUC_{τ}^{ss} , C_{min}^{ss} , C_{av}^{ss} , fluctuación de pico-valle (PTF) y Cl/F) en estado continuo en el día 28. El parámetro de eficacia primario es el mayor dolor experimentado durante las 24 horas previas sobre un VAS de 100 milímetros.

5

La Figura 1 una gráfica de AUC_{τ} en el día 28 del estudio contra la dosis.

10

La Figura 2 es una gráfica de C_{max} en día 28 del estudio contra la dosis en los grupos de dosificación 2 veces al día.

La Figura 3 es una gráfica de cuadros de concentraciones en artesa de plasma del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético en el día 28 del estudio.

15

La Figura 4 es una gráfica de las concentraciones en plasma promedio del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético contra el tiempo en el día 28 del estudio.

La Figura 5 es una gráfica de las calificaciones VAS promedio contra el tiempo en el día 0 del estudio.

20

La Figura 6 es una gráfica de las calificaciones VAS promedio contra el tiempo en el día 28 del estudio.

La Figura 7 es una gráfica de las calificaciones VAS promedio típicas contra las concentraciones en plasma del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético en el grupo de dosificación de 400 miligramos una vez al día.

25

La Figura 8 es una gráfica del cambio en las califi-

caciones VAS desde el mayor dolor en las 24 horas anteriores contra AUC en el día 28 del estudio.

Enseguida de la administración oral múltiple del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético a pacientes de osteoartritis en dosis de 50, 100, y 200 miligramos dos veces al día, y de 400 miligramos una vez al día, hay un incremento proporcional a la dosis en AUC y C_{max} en el día 28 (Figuras 1 y 2 y Tabla 3). C_{max} del grupo de 400 miligramos fue similar al del grupo de 200 miligramos dos veces al día en estado continuo (Tabla 3).

Tabla 3

Dosis (mg)	Día 0			Día 28				
	C_{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₆ (ng h/ml)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	AUC ₀₋₆ (ng h/ml)	AUC _τ (ng h/ml)	CL _{ss} /F (l/h)
50 bid	914 ± 340	2682 ± 960	2.0 (0.5:6.0)	1008 ± 590	2.0 (1.0:3.0)	2808 ± 1210	3662 ± 1290	15.0 ± 4.7
100 bid	1787 ± 600	5220 ± 1810	2.5 (1.0:4.0)	1862 ± 630	2.0 (0.5:4.0)	6008 ± 1890	8098 ± 2730	13.3 ± 3.3
200 bid	4207 ± 2160	11730 ± 3570	3.0 (0.5:4.0)	4378 ± 3100	2.0 (1.0:3.5)	11089 ± 3024	14029 ± 3220	15.0 ± 3.5
400 bid	5536 ± 1800	17245 ± 5280	3.0 (1.1:4.1)	4788 ± 2640	2.0 (1.0:4.0)	15310 ± 5590	25750 ± 9200	17.4 ± 6.1

En la Figura 3 se muestran las concentraciones en plasma de artesa del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil-acético. Los valores de artesa observados en los grupos de 2 veces al día se incrementan aproximadamente

en proporción a la dosis, por ejemplo, las artesas en el grupo de 400 miligramos una vez al día son similares a la artesa en el grupo de 50 miligramos dos veces al día (ver también la Figura 4). El t_{max} se presenta normalmente a las 2 a 3 horas. AUC₀₋₆ es similar en el día 0 y en el día 28 (Tabla 3), sugiriendo que el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético alcanza un estado continuo en el plasma rápidamente. Las gráficas de las calificaciones de dolor VAS se grafican contra el tiempo después de la dosis, en el día del estudio 0 (Figura 5) y en el día 28 (Figura 6). En el día del estudio 0, en cada grupo de dosis, excepto en el placebo, hay una reducción en la calificación VAS con el tiempo, que alcanza un máximo de 4 ó 6 horas después de la dosis. En el día 28, todos los grupos de dosis muestran un incremento en el cambio de VAS desde la línea base, y los valores promedio para todos los grupos de dosis activa son mejores que los del placebo. A diferencia de los datos del día 0, las calificaciones VAS en el día 28 son relativamente constantes con respecto al tiempo después de la dosis. No es sorprendente, dada la variabilidad en las mediciones de dolor VAS, que no se observe fácilmente una respuesta a la dosis. Sin embargo, la dosis de 400 miligramos una vez al día dio las mejores calificaciones promedio a través de todo el período de medición. La Tabla 4 resumen los resultados de VAS en los días 7, 14, y 28.

Tabla 4

	Línea Base	Día 7	Día 14	Día 28
50 mg bid	66.9 (14.0)	-19.5 (19.1)	-22.6 (20.9)*	-28.6 (24.0)*
100 mg bid	64.7 (14.3)	-19.2 (21.6)*	-21.2 (22.6)*	-26.3 (23.4)*
200 mg bid	67.0 (13.0)	-22.0 (20.8)*	-24.1 (22.8)*	-29.6 (26.8)*
400 mg bid	66.9 (13.0)	-26.0 (22.4)*a,b	-27.5 (23.8)*	-33.2 (24.8)*
diclofenaco/75 mg	66.1 (13.7)	-27.9 (22.4)* a,b,c	-30.4 (23.0)* a,b,c	-31.8 (25.0)*
placebo	67.9 (12.7)	-9.7 (17.6)	-13.7 (22.1)	-17.7 (24.5)

* $p < 0.05$ contra el placebo en el punto del tiempo; a, $p < 0.05$ contra 50 miligramos bid; b, $p < 0.05$ contra 100 miligramos bid; c, $p < 0.05$ contra 200 miligramos bid.

En el día 0, una gráfica de la concentración en plasma promedio contra el cambio promedio en VAS desde la línea base utilizando una dosis de 400 miligramos una vez al día, da como resultado un ciclo de histeresis contrario a la dirección de las manecillas del reloj (Figura 7). Sin obligarse por la teoría, este fenómeno puede resultar de la acción del fármaco en un compartimiento de efecto. Para el día 28, la calificación VAS es relativamente constante sobre el período de muestreo, y por lo tanto, parece no haber una relación directa entre la concentración en plasma y el efecto. Una dosis de 400 miligramos una vez al día del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)fenilacético da el mismo o un mejor alivio al dolor que 200 miligramos dos veces al día. Graficando la medición de dolor VAS durante las 24 horas previas (punto final primario) en

el día 28 contra la exposición durante 24 horas, se da una correlación positiva con r^2 de 0.12 (Figura 8).

Ejemplo 3: 400 miligramos de Carga de fármaco altamente comprimida

Para desarrollar una composición de 400 miligramos de agente activo de alta carga de fármaco, se evaluaron en paralelo los procesos de granulación de alto esfuerzo cortante y granulación por pulverización. La sustancia de fármaco se granula con una solución de povidona. Se utilizan concentraciones de povidona del 4 por ciento (96 por ciento de carga de fármaco) y del 8 por ciento (92 por ciento de carga de fármaco). Las granulaciones se secan y se muelen a través de una malla # 20 (0.84 milímetros) (ver: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Novena edición, Volumen II, página 1606). Las porciones de gránulos que se retienen sobre la malla 60 (0.25 milímetros) y sobre la malla 80 (0.175 milímetros) se mezclan y se comprimen en una prensa Carver. Se utiliza una herramienta de orilla biselada de cara plana redonda de 11 milímetros, y se aplican fuerzas de compresión desde 2 a 10 KN (kilonewtons) para generar un perfil de compresión. El incremento en la resistencia a la tracción se evalúa determinando la dureza de los compactos al triturarse. El incremento de la fuerza desde 2 kilonewtons hasta 10 kilonewtons dio como resultado compactos más duros con resistencias a la tracción desde 78 N (Newtons)

hasta 137 Newtons. Las evaluaciones se realizan por duplicado. La resistencia la tracción de los compactos granulados con povidona al 8 por ciento es ligeramente más alta que la de los compactos granulados con povidona al 4 por ciento. Sin embargo, no hay una diferencia significativa en los valores de dureza observados entre los gránulos que se hacen con granulación por pulverización o con granulación de alto esfuerzo cortante.

Se conducen experimentos adicionales procesando estas granulaciones en formulaciones factibles, y se evalúa la posibilidad de compresión. Se evalúan 3 niveles de carga de fármaco diferentes. Se estudia la carga de fármaco utilizando el 85 por ciento, el 75 por ciento, y el 65 por ciento de activo. Esto se realiza tanto para los procesos de alto esfuerzo cortante como de granulación por pulverización. La sustancia de fármaco se granula con una solución de povidona. Luego se seca la granulación, y se muele. Los siguientes componentes se agregan como polvos corrientes a los gránulos molidos: celulosa microcristalina (PH 102), croscarmelosa de sodio, y estearato de magnesio. Las mezclas se comprimen en una prensa Beta utilizando un tamaño de herramienta apropiado, y se estudia la posibilidad de compresión.

Inicialmente se evalúa la más alta carga de fármaco con el 85 por ciento de activo. Los perfiles de compresión que se generan demuestran que el proceso de granulación de alto esfuerzo cortante da como resultado tabletas más duras con fuer-

zas aplicadas crecientes. Las fuerzas de compresión mayores de 12 kilo Newtons (KN) ocasionan la laminación de las tabletas con el 85 por ciento de activo. En comparación, se observa laminación en fuerzas mayores de 9 KN para el lote de granulación por pulverización. Ambas formulaciones con una carga de fármaco del 85 por ciento, dan como resultado altos valores de fragilidad en exceso del 2 por ciento después de 200 caídas. La fragilidad es una medida de lo quebradizo de las tabletas, y se mide pesando las tabletas antes y después de que se hayan sometido a la "caída", y dividiendo la diferencia entre el peso de la tableta antes de la caída, y el peso de la tableta después de la caída, por el peso de la tableta antes de la caída, y multiplicando por 100. La fragilidad se mide utilizando un fragibilizador, que es un tambor giratorio que en cada revolución deja caer las tabletas encerradas en el mismo por una distancia de 15.24 centímetros. Normalmente, se utilizan aproximadamente 20 tabletas para cada prueba de fragilidad. La fragilidad aceptable se define como menor del 1 por ciento. De acuerdo con lo anterior, la posibilidad de compresión no es satisfactoria con una carga de fármaco del 85 por ciento.

Se evalúa la carga de fármaco con el 75 por ciento y el 65 por ciento de activo. El lote de alto esfuerzo cortante tiene mejor posibilidad de compresión que el lote de granulación por pulverización con las fuerzas aplicadas. Las tabletas se laminan al triturarse con una fuerza de 16 KN para el proce-

so de alto esfuerzo cortante, comparándose con la laminación con una fuerza de 12 KN para el lote de granulación por pulverización. Aunque los valores de fragilidad todavía son inaceptablemente altos después de 500 caídas, los datos de estos experimentos sugieren que una carga de fármaco del 65 por ciento puede producir tabletas con propiedades de compresión satisfactorias. Se selecciona la granulación de alto esfuerzo cortante con una carga de fármaco del 65 por ciento para un desarrollo de formulación adicional.

La evaluación de las formulaciones de tabletas de 400 miligramos se basó en un peso unitario de los núcleos de 615 miligramos conteniendo 400 miligramos de sustancia de fármaco, que es una carga de fármaco del 65.04 por ciento, con povidona como un aglutinante. El desintegrante (croscarmelosa de sodio) se divide igualmente en porciones intragranulares y extragranulares. La porción extragranular desintegra las tabletas en gránulos, y la porción intragranular reduce los gránulos a partículas todavía más finas, facilitando la disolución y liberación. El relleno, celulosa microcristalina (PH 102), se agrega extragranularmente, así como el estearato de magnesio, que se utiliza como un lubricante. Se estudian tres factores de formulación en tres niveles diferentes, y se evalúan 5 respuestas. Estas se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5 Variables de formulación y respuestas.

	Factores	Niveles	Respuestas
5	Aglutinante (Polivinilpirrolidona, Povidona K30)	4%, 6%, 8%	Posibilidad de Compre- sión
	Desintegrante (croscar- melosa de sodio, Ac-Di-Sol)	2%, 4%, 6%	Fuerza de Ex pulsión
10	Lubricante (Estearato de Magnesio)	0.5%, 1%, 1.5%	Fragilidad (500 caídas) Tiempo de des- integración
15			Velocidad de disolución

Las tabletas se formulan mezclando primero el agluti-
nante de polivinilpirrolidona con agua, seguido por la adición
de la sustancia de fármaco COX189 y croscarmelosa de sodio a la
solución de povidona. Esta mezcla se granula en una mezcladora
Gral. La granulación resultante se seca en una secadora de le-
cho fluido, y se tamiza sobre un tamiz oscilatorio de malla 18.
La celulosa microcristalina (Avicel PH-102, NF) se mezcla con
la croscarmelosa de sodio, y la mezcla resultante se tamiza so-

bre un tamiz de malla 18. La mezcla tamizada se mezcla con la granulación seca tamizada de polivinilpirrolidona, la sustancia de fármaco, y la croscarmelosa de sodio. Luego la mezcla resultante se mezcla con el estearato de magnesio que se ha tamizado a través de un tamiz de malla 18. Entonces la mezcla resultante se comprime en una prensa de tabletas. Se genera un diseño experimental de 8 pruebas, con 2 pruebas replicadas (pruebas 7 y 8). La Tabla 6 muestra las pruebas experimentales.

10

Tabla 6 Pruebas Experimentales

	Experimento #	Aglutinante†	Desintegrante†	Lubricante†
15	1	4	6	1
	2	8	2	1
	3	7.5	2	1.5
	4	4.5	6	0.5
	5	8	2.5	0.5
20	6	4	5.5	1.5
	7	6	4	1
	8	6	4	1

Las siguientes condiciones de proceso se mantienen similares para los 8 experimentos. Estas incluyen:

25

Equipo: Mezcladora Gral 10L, Secadora GPCG-1, Molino Frewitt, Mezcladora-V 4 Qt, Prensa Beta

Cantidad de agua: 18.5 por ciento de la suma del peso de la sustancia de fármaco, croscarmelosa de sodio, y povidona.

Velocidad de adición de aglutinante: 3 minutos 30 segundos para todos los lotes.

Tiempo de granulación: entre 30 segundos y 2 minutos.

Temperatura de secado: 50°C.

Humedad residual: del 0.5 al 2 por ciento (%LOD).

Tamaño de malla: estándar US #18 (1.0 milímetro).

Herramienta de tabletas: Ovaloide de 17 x 6.7 milímetros con NVTRD repujado sobre un lado y 984 sobre el otro lado.

Prensa de tabletas: Prensa Beta con marco de alimentación por gravedad.

Velocidad de la prensa de tabletas: 75-80 RPM

Las tabletas se comprimen con diferentes fuerzas para generar los perfiles de compresión. Se monitorean las fuerzas de compresión y expulsión durante la compresión utilizando una prensa de tabletas instrumentada. También se evalúan la fragilidad, el tiempo de desintegración, y la disolución de los núcleos. La Tabla 7 muestra los datos con una fuerza de 13 a 16 KN para los ocho experimentos.

Tabla 7 Datos de caracterización física de las tabletas para las pruebas experimentales

	Fuerza de Compresión (KN)	Dureza (Kg)	Fuerza de Expulsión (N)	DT mins:segs	Disolución a los 15 min. (%)	Disolución a los 60 min. (%)	Fragilidad (%)
5	14.9	9,027	590	1:48-2:42	81.9	93.4	1.26
	14.8	7,711	546	9:30-10:18	73.7	85.1	1.30
	14.5	8,210	511	8:32-10:13	73.1	83.9	1.03
	15.2	8,664	648	3:05-3:50	81.8	89.5	0.90
	14.6	8,709	583	8:45-9:20	67.5	87.0	0.40
	13.9	7,756	542	2:07-2:28	74.6	90.0	2.45
10	13.9	8,618	526	5:15-5:58	75.6	90.1	1:02
	13.6	8,119	516	4:47-5:32	78.5	87.6	0.83

La fragilidad se mide después de 500 caídas, y el estándar de disolución aceptable es el 70 por ciento disuelto el 60 minutos. Se observa que el aglutinante y el desintegrante tuvieron un efecto significativo sobre el tiempo de desintegración, la disolución, la dureza, y las fuerzas de expulsión. A pesar de los diferentes niveles de aglutinante y desintegrante, todos los lotes pasan la prueba de disolución (punto Q del 70 por ciento de fármaco liberado en 60 minutos). Los niveles de lubricante tuvieron un efecto significativo sobre la fragilidad después de 500 caídas, pero no tuvieron un efecto significativo sobre las fuerzas de expulsión. Para una optimización adicional, se optimiza la fragilidad, debido a que se considera que esta respuesta es la más crítica para una escala de éxito, y para desarrollar una tableta recubierta robusta. Se dirige la

fragilidad de menos del 1 por ciento (de preferencia alrededor de 0.4 y el 0.6 por ciento) después de 500 caídas para la optimización. La Tabla 8 enlista las limitaciones sobre las propiedades aceptables de las tabletas.

5

Tabla 8 Limitaciones sobre las propiedades de las tabletas

	Respuestas	Limitaciones
10	Fragilidad	Entre el 0.1% y el 0.6%
	Dureza	Mayor de 6,804 kg.
	Tiempo de desintegración	Menos de 9 minutos
	Disolución (después de 15 minutos)	75% de fármaco liberado en 15 minutos.
15	Fuerza de expulsión	Menor de 1000 N

Tabla 9 Niveles de factores optimizados y respuestas predichas

20

	Niveles de Factores Optimizados	Respuestas Predichas
	Aglutinante 6.55%	Fragilidad 0.5%
	Desintegrante 4.26%	Dureza 8,936 kg.
25	Lubricante 0.42%	Tiempo de desintegración:

6 minutos 36 segundos
Disolución después de 15 minutos: 75%
Fuerza de expulsión: 634 N

5

Se fabrica una formulación optimizada con el 6.55 por ciento de aglutinante, el 4.26 por ciento de desintegrante, y el 0.42 por ciento de lubricante, lo cual produjo las propiedades estipuladas en la siguiente Tabla 10

10

Tabla 10 Valores observados y predichos de las propiedades para la formulación optimizada con una fuerza de compresión de 14 KN

15

Propiedades	Observadas
Fragilidad	0.72%
Dureza	18.3 Kp (17.4-19.4)
Fuerza de Expulsión	688 N
Tiempo de desintegración (mins:secs)	6:54 - 7:28
Disolución después de 15 minutos	75.5%

20

25

La formulación optimizada se tamiza adicionalmente para determinar la fragilidad mediante el incremento de la concentración de lubricante hasta el 0.75 por ciento. La dureza,

y los tiempos de disolución y desintegración no son afectados por incremento de la concentración de lubricante. Sin embargo, la fragilidad es más alta con una fuerza de compresión de 14 KN. El incremento en la fuerza de compresión hasta 16 KN da como resultado una fragilidad aceptable (0.47%).

La formulación optimizada es como se estipula en la Tabla 11, con información acerca de porcentaje en peso/peso, miligramos/dosis, y kilogramos/lote de 50,000 tabletas. Basándose en los datos de los lotes de desarrollo, los cambios menores en las concentraciones de excipiente no afectarán a los atributos globales del producto.

Tabla 11 Composición de formulación optimizada

% peso/peso		Ingrediente	Mg/dosis	Kg/lote
Granulación				
15	65.04	Sustancia de fármacos COX189	400.00	20.00
	2.15	Croscarmelosa de sodio, NF (Ac-Di-Sol)	13.22	0.661
	6.60	Povidona K30, USP	40.59	2.029
	18.12	Agua purificada, USP*	Cs	Cs
Mezcla				
	23.56	Celulosa microcristalina NF (Avicel PH 102)	144.90	6.066
	2.15	Croscarmelosa de sodio, NF (Ac-Di-Sol)	13.22	0.553
	0.50	Estearato de Magnesio, NF (fuente vegetal)	3.07	0.128
20	Recubrimiento de Película			
	84.46	Blanco Global Opadry 00F18296	15.2028	0.296637
	14.03	Rojo Global Opadry 00F15613	2.5254	0.049275
	1.51	Negro Global Opadry 00F17713	0.2718	0.005303
		Agua Purificada, USP*	Cs	1.990218
	Peso de Tableta Recubierto de Película		633.00	

*No aparece en el producto final. El porcentaje de agua agre-

gada utilizado para la granulación se basa en el peso seco de la sustancia de fármaco y la croscarmelosa de sodio.

El lote se granula como se describe anteriormente para los lotes de desarrollo. La granulación se seca hasta una humedad residual (% LOD) del 1.79 por ciento. El proceso de formulación es igual que para los lotes de desarrollo descritos anteriormente, excepto por el paso adicional de recubrir con Opadry en una bandeja de recubrimiento. Los polvos de recubrimiento (Opadry) se mezclan con agua purificada para hacer una suspensión de recubrimiento al 15 por ciento en peso/peso. Las tabletas se recubren con película con la suspensión de recubrimiento en una bandeja de recubrimiento, utilizando una temperatura del aire de entrada de 60°C a 75°C. Basándose en los datos de fragilidad, se utiliza una fuerza blanco de 18 KN (rango de 16 a 20 KN) para comprimir el resto del lote, dando como resultado una fragilidad aceptable (menor del 0.5 por ciento), y tiempos de desintegración menores de 5 minutos. La fuerza de expulsión es de aproximadamente 800 N a través de toda la prueba de compresión. Esto demuestra que la mezcla se lubrica adecuadamente. No se observa recogimiento/adhesión sobre las superficies del troquel después de 225 minutos. Por consiguiente, se logra una tableta de tamaño más pequeño con una alta carga de fármaco (65 por ciento) utilizando un proceso de granulación de alto esfuerzo cortante, utilizando una herramienta

ovaloide de 17 x 6.7 milímetros para obtener tabletas con características aceptables de dureza y fragilidad.

En adición, las formulaciones de tabletas pueden con-
tener alcohol 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)bencílico
5 y/o ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)benzoico en una
cantidad entre aproximadamente el 0.01 y el 2 por ciento en pe-
so, más específicamente entre aproximadamente el 0.1 y el 1 por
ciento. Por consiguiente, en una modalidad adicional, la pre-
sente invención se refiere a una composición farmacéutica que
10 comprende una cantidad efectiva de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-
6'-fluoroanilino)fenilacético, y entre el 0.01 y el 2 por cien-
to en peso de alcohol 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)-
bencílico.

15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición para el tratamiento de un desorden o condición dependiente de la ciclo-oxigenasa-2, la cual
5 comprende:

ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuya composición es una composición farmacéutica de liberación inmediata para el tratamiento de dicho desorden o condición durante
10 aproximadamente 24 horas.

2. La composición como se reclama en la reivindicación 1, la cual comprende de aproximadamente del 60 por ciento al 90 por ciento, por ejemplo el 60 por ciento al 70 por ciento en peso del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-
15 anilino)fenilacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. La composición como se reclama en la reivindicación 1 ó 2, en donde esta composición comprende aproximadamente el 65 por ciento en peso del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-
20 fluoro-anilino)fenilacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. La composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para administrarse oralmente una vez al día.

25 5. La composición como se reclama en cualquiera de

las reivindicaciones anteriores, cuya composición no comprende suficientes componentes insolubles en agua o poliméricos para impartir características de liberación prolongada a esta composición.

5 6. La composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende entre aproximadamente 50 y aproximadamente 1,200 miligramos del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 7. La composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende entre aproximadamente 50 y aproximadamente 400 miligramos del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 8. La composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende aproximadamente 400 miligramos del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)-fenilacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 9. La composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual es una tableta.

 10. La composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio,
25 povidona, dióxido de titanio, y estearato de magnesio.

11. La composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende aproximadamente 200 miligramos del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)-fenilacético, aproximadamente 103.4 miligramos de celulosa microcristalina, aproximadamente 46.6 miligramos de lactosa, aproximadamente 16 miligramos de povidona, aproximadamente 16 miligramos de dióxido de titanio, aproximadamente 16 miligramos de croscarmelosa de sodio, y aproximadamente 2 miligramos de estearato de magnesio.

12. La composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende una cantidad efectiva del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, y entre el 0.01 por ciento y el 2 por ciento en peso de alcohol 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)bencílico.

13. Un método para el tratamiento de un desorden o condición dependiente de la ciclo-oxigenasa-2, el cual comprende: administrar una composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, a un ser humano.

14. Un paquete de medicamento el cual comprende:

a) una composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y

b) instrucciones impresas que dirigen que una o más composiciones farmacéuticas como se reclaman en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, o una sal farmacéuti-

camente aceptable del mismo, se administren oralmente una vez al día.

5

10

15

20

25

RESUMEN

5

10

Una composición para el tratamiento de un desorden o
condición dependiente de la ciclo-oxigenasa-2, la cual compren-
de: ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuya composición
es una composición farmacéutica de liberación inmediata para el
tratamiento de dicho desorden o condición durante aproximada-
mente 24 horas.

15

* * * * *

20

25

FIG.1: Plot of AUC τ on day 28 versus dose

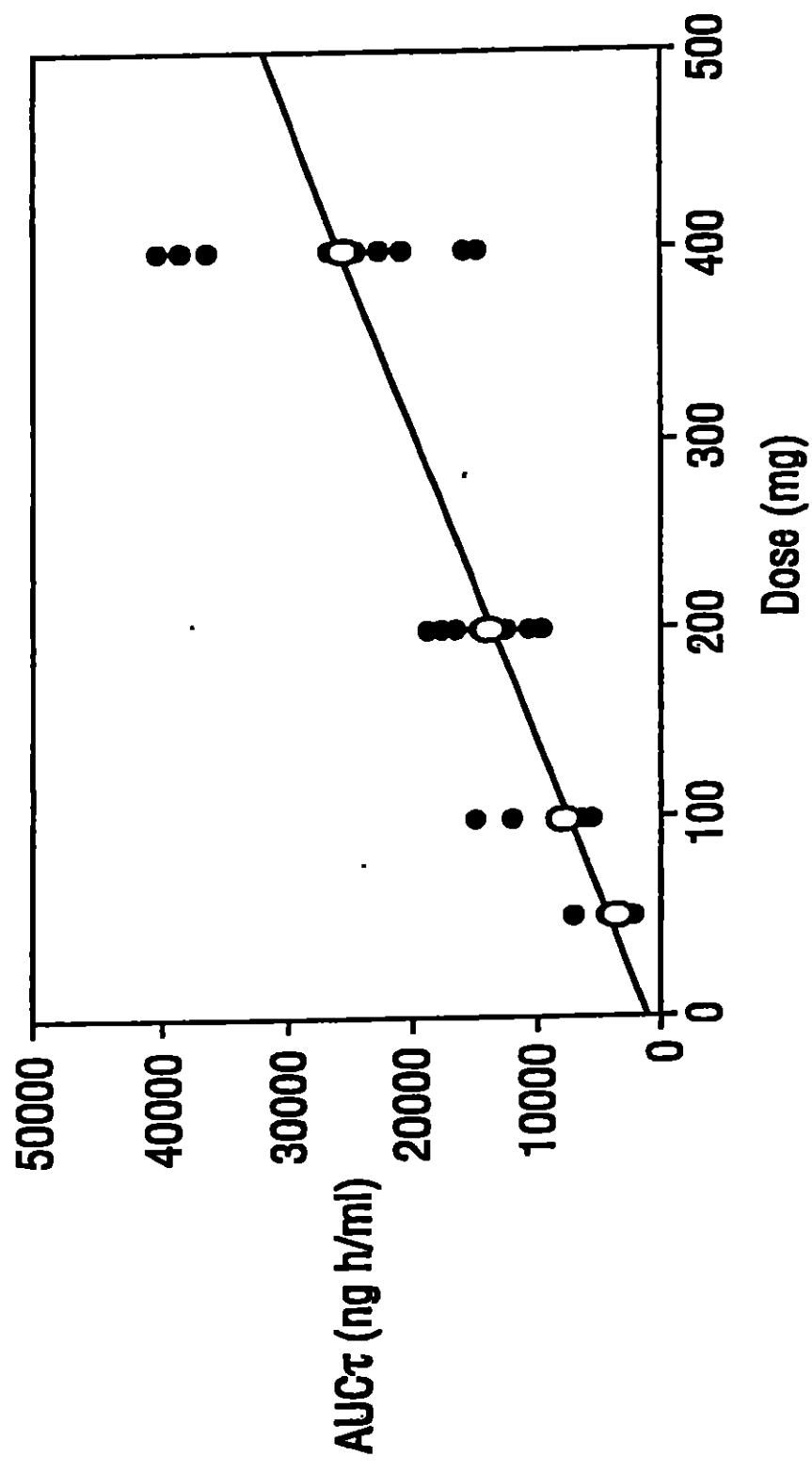


FIG.2 : Plot of C_{max} versus dose on day 28 (bid groups only)

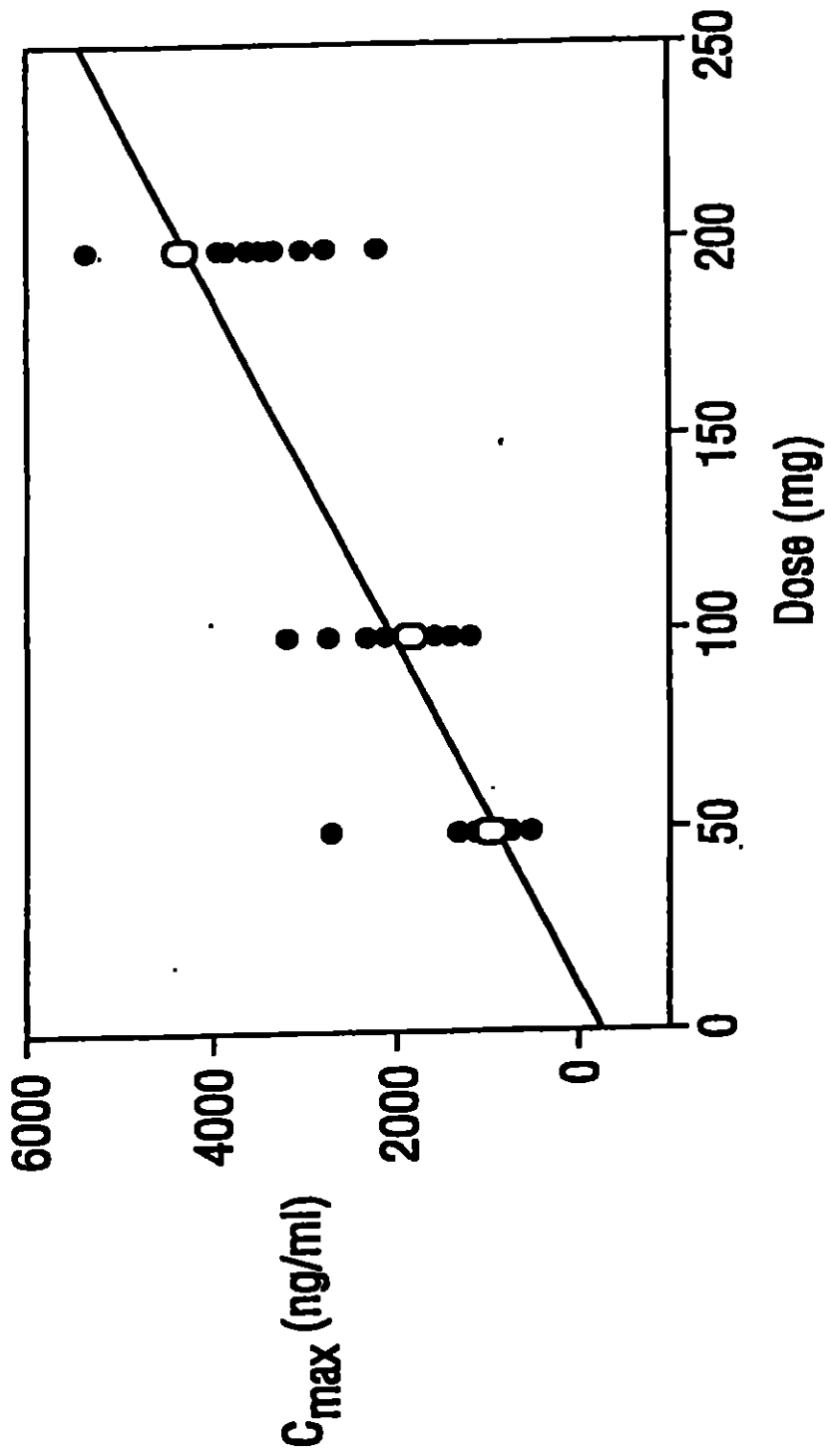


FIG.3 : Box plot of plasma trough concentrations of COX189 on day 28

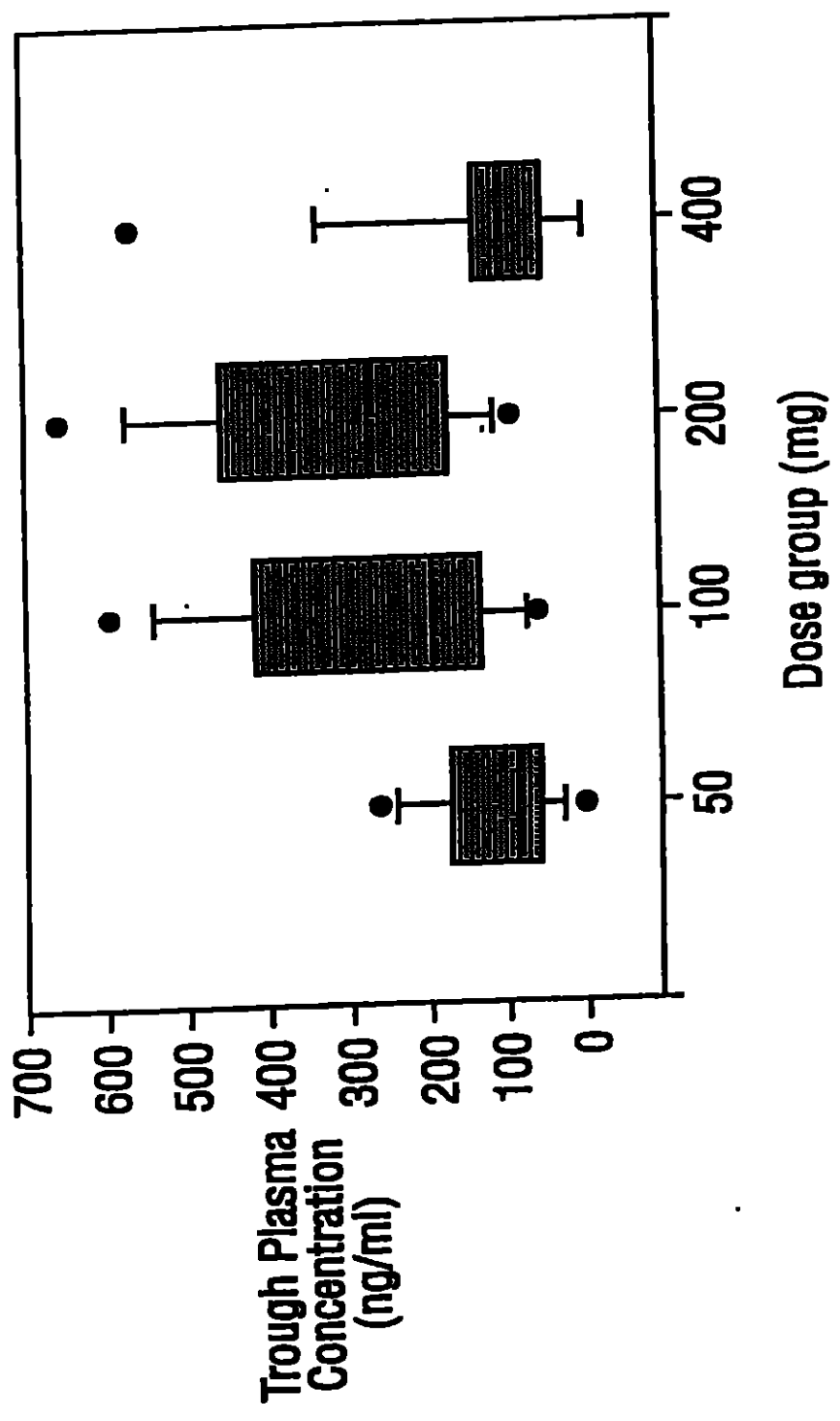


FIG.4 : Mean plasma concentrations of COX189 on day 28

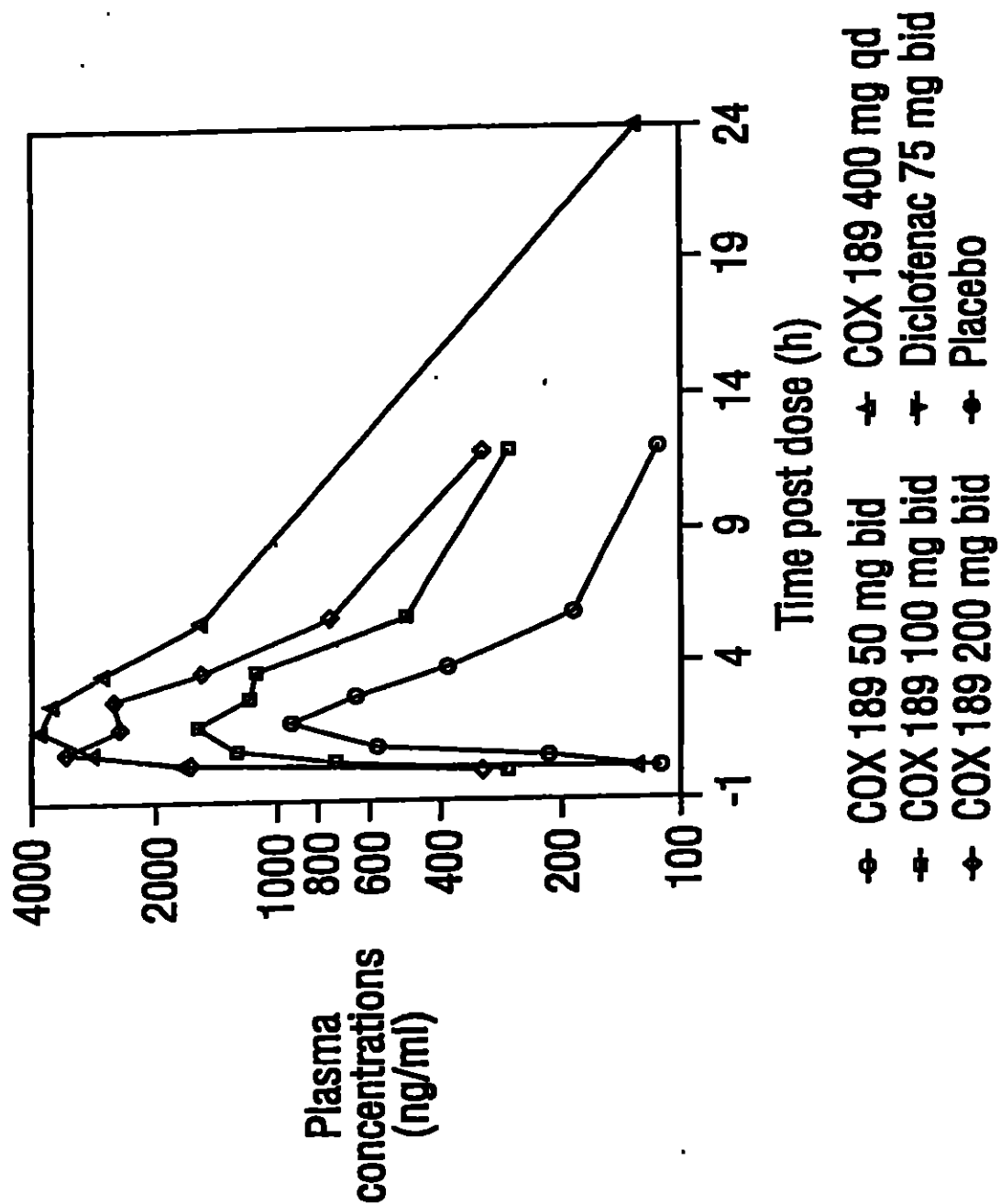


FIG.5 : Mean VAS scores versus time on day 0

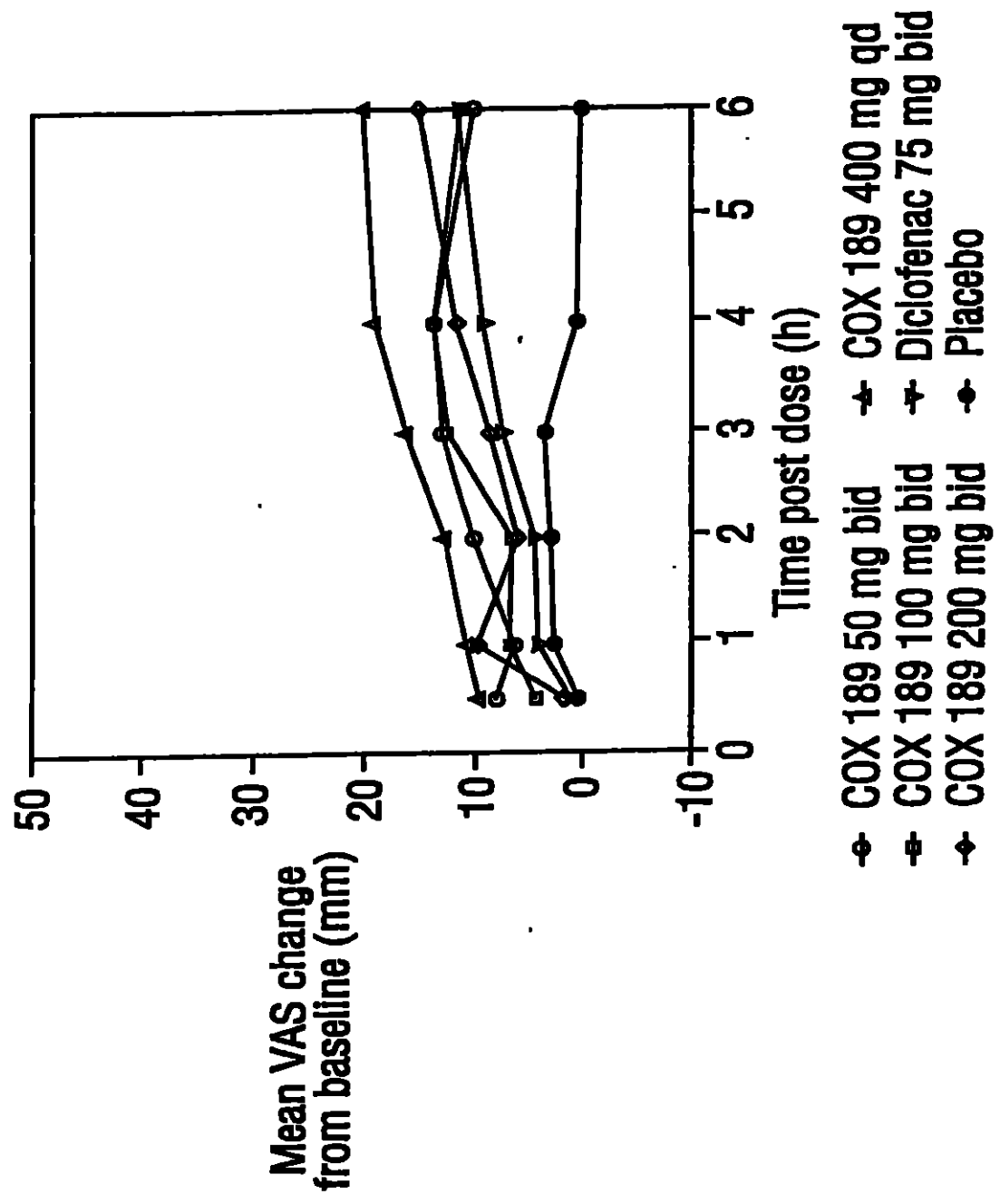


FIG.6 : Mean VAS scores versus time on day 28

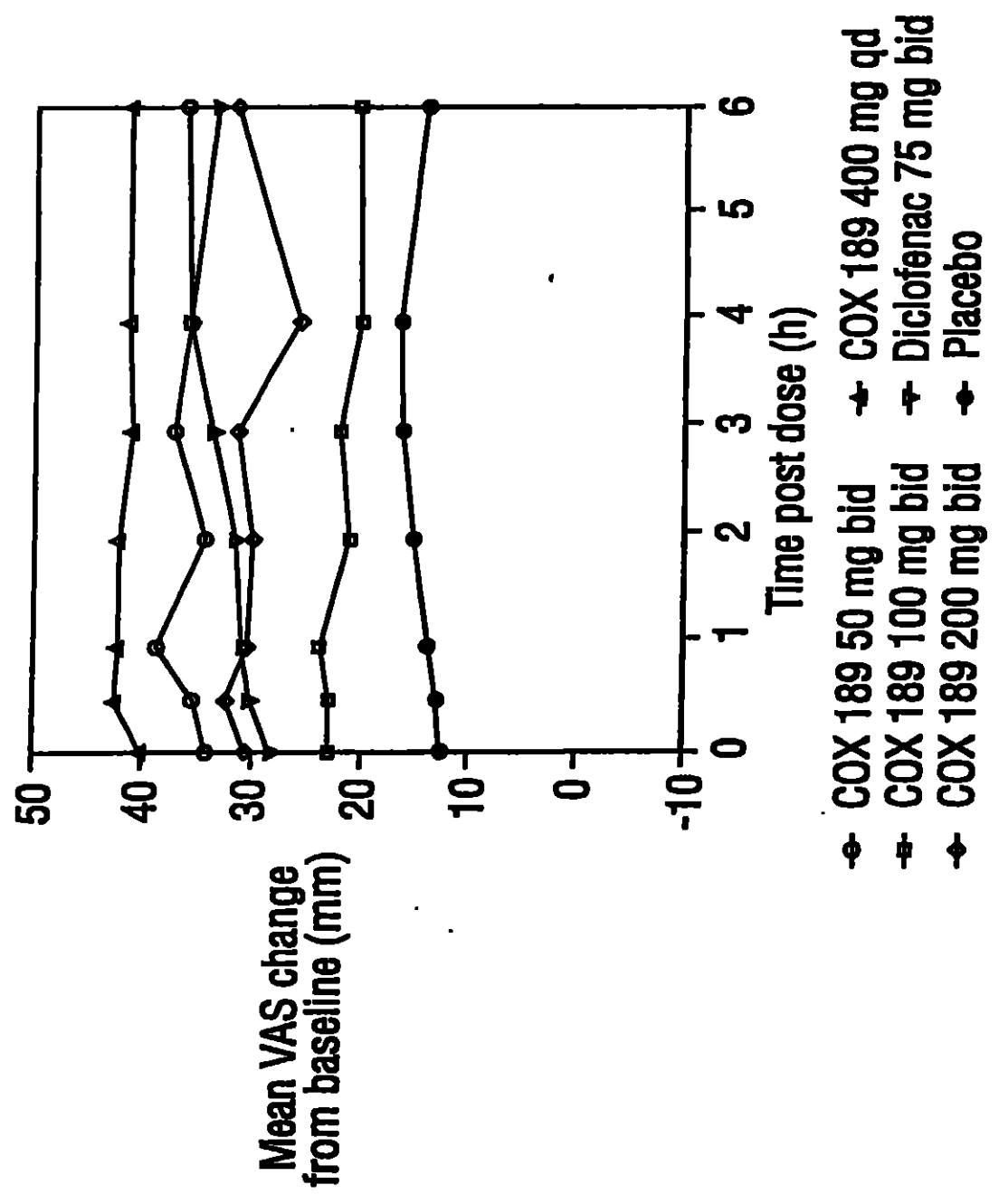
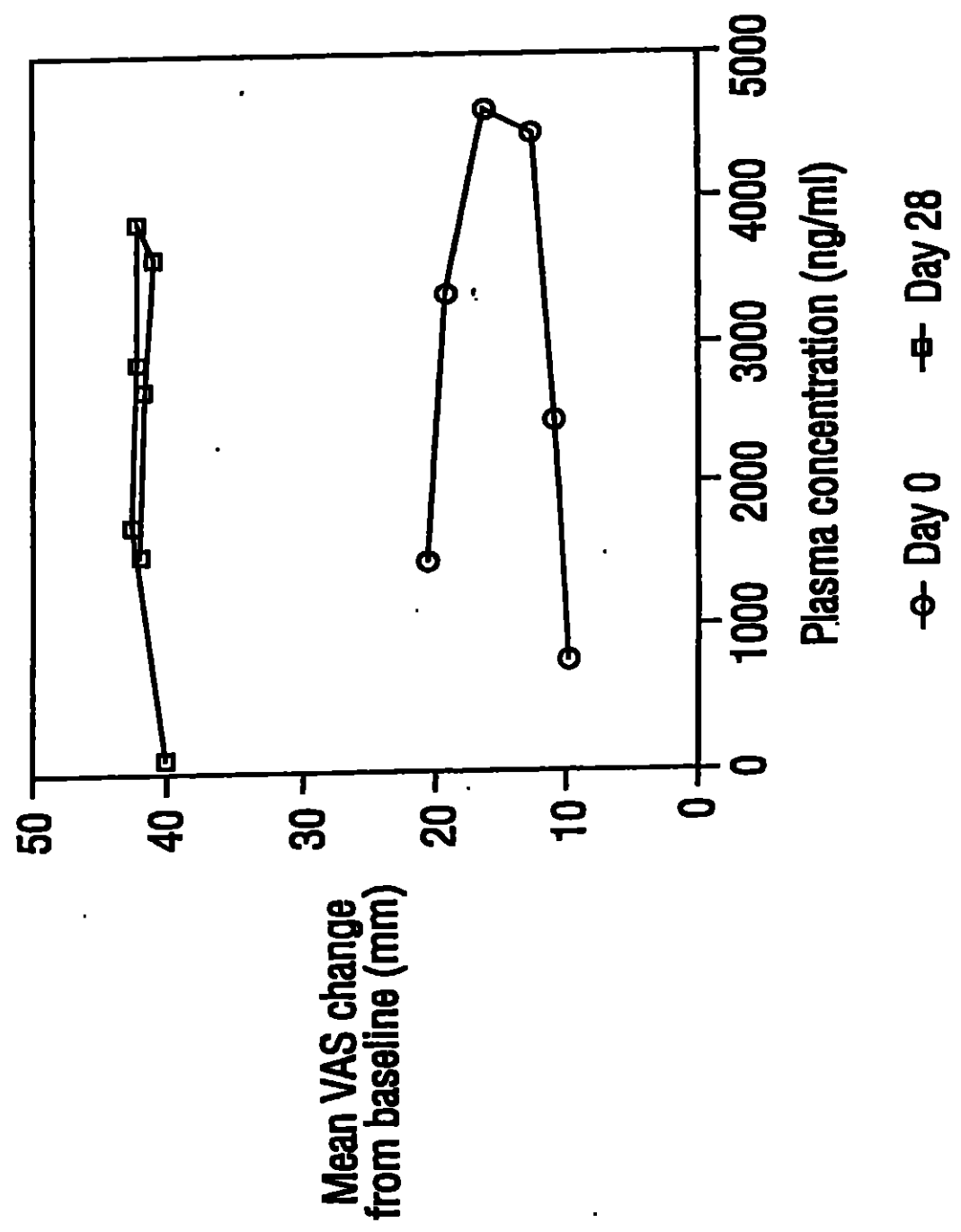


FIG.7 : Plot of typical mean VAS (change from baseline) score versus plasma COX189 concentration ; 400mg dose group.



REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente.		()	()
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud		()	()
Descripcion de la invencion.		()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.		()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA	()	INCOMPLETA	()

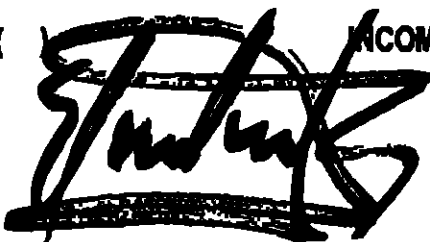
DISEÑO INDUSTRIAL ()

Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representacion grafica y fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA	()	INCOMPLETA
	()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representacion grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA	()	INCOMPLETA
	()	()

Firma Responsable



Fecha de Emision : 03/12/2003
Folios 118
cha (MIB): 2003-12-14 16:32:39
mita 011 PCT-PRYENT 379 FASE NUCI 411 PRESENTAC 1
pendencia: 2003 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES