



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-34535

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

COMBINACIONES QUE COMPRENDEN INHIBIDORES DE COX-2 Y ASPIRINA.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/60

71. SOLICITANTE.

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

ABRIL, 2004

ES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04034535 30000000 Folios: 75
Fecha (AMD): 2004-04-15 14:06:52
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2023 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4056
Basilea

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza
Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: 41613241111 Fax: 416 13227532
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: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número 39.779 452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: GIMONA, Alberto

Dirección: St. Alban Anlage 27, CH-4052 Basilea,

Nacionalidad o domicilio: Basilea, Suiza

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP02/11380

Fecha

Octubre 10, 2002

Publicación Internacional No.

WO 03/033001 A1

Fecha

Abril 24, 2003

6 TÍTULO (54) COMBINACIONES QUE COMPRENDEN INHIBIDORES DE COX-2 Y ASPIRINA.

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/60

8 Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

REINO UNIDO

(32) Fecha

Octubre 11, 2001

(31) Número de Solicitud

0124459.9

9

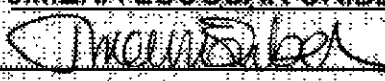
Comprobante de pago No.

04 - 24.821

Fecha

Marzo 25, 2004

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona 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 * Opinión escrita

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: 

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

As. 2641/PCT

2641

SUPERINTENDENCIA Y CURENCIA
 Radicacion : 04034535 00000000 Folios: 75
 Fecha (AMB): 2004-04-15 14:06:52
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 24,821
 FECHA : MARZO 25 DE 2004

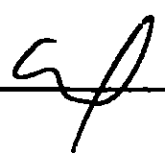
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6689742	25/03/2004	13,629,000.00

***** CONCEPTO *****

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

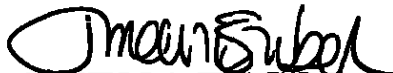
SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada "**COMBINACIONES QUE COMPRENDEN INHIBIDORES DE COX-2 Y ASPIRINA**".

Clase: A61K 31/60


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

RESUMEN

Se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de condiciones en mamíferos que son sensibles a inhibición de COX-2 que comprende en combinación un inhibidor de COX-2 y aspirina a dosis baja para uso simultáneo, secuencial o separado.

**COMBINACIONES QUE COMPRENDEN INHIBIDORES DE COX-2 Y
ASPIRINA**

DESCRIPCION DE LA INVENCION

5

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas y usos, en particular a composiciones farmacéuticas para uso en la inhibición selectiva de actividad de COX-2 y para tratar condiciones en mamíferos que son sensibles a inhibición de COX-2.

10

Se ha propuesto tratar una condición seleccionada del grupo que consiste de síndrome de isquemia coronaria aguda, trombosis, tromboembolismo, oclusión trombótica y reoclusión, ataque isquémico transitorio, y primer o subsecuente ataque trombótico, en un paciente que tiene la condición, que comprende administrar al

15 paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente antiplaqueta en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de COX-2 (Patente de E.U.A. No. 6,136,804; Merck). Se establece esta terapia de combinación para proporcionar opciones de tratamiento mejoradas cuando se compara con la

20 administración de cualquier agente antiplaqueta o el inhibidor de COX-2 solo. La aspirina se identifica como un agente antiplaqueta que puede utilizarse en esta terapia de combinación y se recomienda para uso a dosis generalmente en el rango de 75 mg hasta aproximadamente 325 mg por día. Se ha encontrado ahora, de

25 acuerdo con la presente invención, que las enfermedades que

implican acumulación de plaquetas, tal como aquellas identificadas anteriormente, pueden tratarse o evitarse durante el tratamiento con un inhibidor de COX-2, si el inhibidor de COX-2 se administra en combinación con aspirina a dosis inferiores que las hasta ahora
5 utilizadas; y además que se obtienen resultados ventajosos particulares si un inhibidor de COX-2 derivado del ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético se utiliza en combinación con aspirina como un inhibidor antiplaqueta.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una
10 composición farmacéutica para tratamiento de condiciones en mamíferos que son sensibles a inhibición de COX-2 que comprende una cantidad efectiva en combinación de un inhibidor de COX-2 y aspirina a dosis baja, para uso simultáneo, secuencial o separado.

Además, la invención proporciona el uso de un inhibidor de
15 COX-2 para la preparación de un medicamento, para uso en combinación con aspirina a dosis bajas para tratamiento de condiciones en mamíferos que son sensibles a inhibición de COX-2.

En una modalidad adicional, la invención proporciona un método para tratar un paciente que sufre de una condición que es
20 sensible a la inhibición de COX-2 que comprende administrar a un paciente una cantidad efectiva de un inhibidor de COX-2 en combinación con aspirina a dosis baja.

Aún adicionalmente, la invención proporciona el uso de aspirina a dosis baja para tratar síndrome isquémico coronario
25 agudo, trombosis, tromboembolismo, oclusión trombótica y

reoclusión, ataque isquémico transitorio, infarto al miocardio, y primero o subsecuente ataque trombótico, en un paciente que tiene la condición, cuando la aspirina a dosis bajas se administra en combinación con una cantidad efectiva de un inhibidor de COX-2.

- 5 Ventajosamente, la aspirina a dosis bajas se administra junto con el inhibidor de COX-2 para protección cardiaca, por ejemplo en vista de la actividad de agregación anti-plaqueta de la aspirina.

En la presente descripción, el término "tratamiento" incluye tanto tratamiento profiláctico o preventivo así como tratamiento
10 curativo o que modifica la enfermedad, incluyendo tratamiento de pacientes con riesgo de contraer la enfermedad o sospechoso de haber contraído la enfermedad así como pacientes enfermos. En las modalidades preferidas de la invención, "tratamiento" comprende prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular.

- 15 La invención es generalmente aplicable al tratamiento de condiciones en mamíferos que son sensibles a la inhibición de COX-2. Por ejemplo, para el tratamiento de trastornos que dependen de ciclooxigenasa en mamíferos, incluyendo inflamación, piresis, dolor, osteoartritis, artritis reumatoide, migraña, enfermedades
20 neurodegenerativas (tales como esclerosis múltiple), enfermedad de Alzheimer, osteoporosis, asma, lupus y psoriasis. Además, los inhibidores de COX-2 son útiles además para el tratamiento de neoplasia particularmente neoplasia que produce prostaglandinas o expresa ciclooxigenasa, incluyendo crecimientos de tumores
25 benignos como cancerosos, y pólipos. Los inhibidores de COX-2

pueden emplearse para el tratamiento de cualquier neoplasia como por ejemplo como se relató en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional No. WO 98/16227, publicada el 23 de abril de 1998, en particular neoplasia derivada de célula epitelial. Los inhibidores de COX-2 son en particular útiles para el tratamiento de hígado, vejiga, páncreas, ovario, próstata, vértebra cervical, cáncer de pulmón y de seno y, especialmente cáncer gastrointestinal, por ejemplo cáncer de colon, y cáncer de la piel, por ejemplo, cánceres de célula escamosa o célula basal y melanoma.

10 Las composiciones, usos y métodos de la presente invención representan una mejora para terapia actual de condiciones en mamíferos que son sensibles a la inhibición de COX-2.

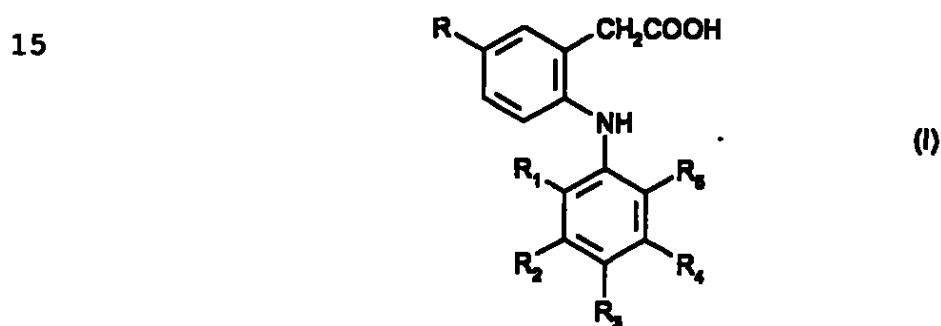
En la presente descripción, el término "aspirina a dosis baja" significa una dosis de aspirina de menos de 75 mg por día, normalmente una dosis en el rango de aproximadamente 70 mg hasta aproximadamente 10 mg o menos (por ejemplo al menos aproximadamente 5 mg) por día. Las dosis de aspirina a dosis baja preferidas están en el rango de aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 60 mg por día más preferiblemente de aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 50 mg por día.

Los inhibidores de COX-2 utilizados en las composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento de la presente invención son normalmente aquellos que tienen IC_{50} para la inhibición de COX-2 menor de aproximadamente 2 μM y un IC_{50} para la inhibición de COX-1 mayor de aproximadamente 5 μM , por ejemplo, cuando se mide en

los análisis descritos por Brideau et al, en *Inflamm. Res.* 45:68-74 (1996). Preferiblemente, el inhibidor COX-2 tiene una relación selectiva de al menos 10, más preferiblemente al menos 40, para la inhibición de COX-2 sobre la inhibición de COX-1.

5 Así, por ejemplo, los inhibidores de COX-2 adecuados para uso en la invención pueden incluir cualquiera de los inhibidores de COX-2 identificados en la patente de E.U.A. No. 6,136,804; en particular los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier hidrato de los mismos;
10 rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, o un inhibidor de COX-2 derivado del ácido 5-aryl-2-arylaminofenilacético, por ejemplo de la fórmula I como se define posteriormente.

En una modalidad particular, un inhibidor de COX-2 para uso en la presente invención comprende un compuesto de la fórmula I



20 en donde R es metilo o etilo;

 R₁ es cloro o fluoro;

 R₂ es hidrógeno o fluoro;

 R₃ es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi o hidroxí;

25 R₄ es hidrógeno o fluoro; y

R₅ es cloro, fluoro, trifluorometilo o metilo;
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y
ésteres pro-fármacos farmacéuticamente aceptables de los
mismos.

5 **Los compuestos particulares de la fórmula I son aquellos en**
donde R es metilo o etilo; R₁ es cloro o fluoro; R₂ es hidrógeno; R₃
es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo o hidroxil; R₄ es hidrógeno; y R₅ es
cloro, fluoro o metilo; sales farmacéuticamente aceptables de los
mismos; y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 **Una modalidad preferida se refiere a los compuestos de la**
fórmula I en donde R es metilo o etilo, R₁ es fluoro; R₂ es hidrógeno;
R₃ es hidrógeno, fluoro o hidroxil; R₄ es hidrógeno; y R₅ es cloro;
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y ésteres pro-
fármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 **Otra modalidad preferida de la invención se refiere a**
compuestos de la fórmula I en donde R es etilo o metilo; R₁ es
fluoro; R₂ es hidrógeno o fluoro; R₃ es hidrógeno, fluoro, etoxi o
hidroxil; R₄ es hidrógeno o fluoro; y R₅ es cloro, fluoro o metilo; sales
farmacéuticamente aceptables de los mismos; y ésteres pro-fármacos
20 **farmacéuticamente aceptables de los mismos.**

Preferidos además son compuestos en donde R es metilo o
etilo; R₁ es fluoro; R₂-R₄ son hidrógeno o fluoro; y R₅ es cloro o
fluoro; sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y ésteres
pro-fármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 **Una modalidad adicional de la invención se refiere a los**

compuestos de la fórmula I en donde R es metilo o etilo, R₁ es fluoro; R₂ es hidrógeno, etoxi o hidroxilo, R₃ es fluoro; y R₄ es fluoro; sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y ésteres pro-fármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Otra modalidad preferida de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I en donde R es metilo; R₁ es fluoro; R₂ es hidrógeno; R₃ es hidrógeno o fluoro; R₄ es hidrógeno; y R₅ es cloro; sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y ésteres pro-fármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Modalidades particulares de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I:

 (a) en donde R es metilo; R₁ es fluoro; R₂ es hidrógeno; R₃ es hidrógeno; R₄ es hidrógeno; y R₅ es cloro; sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y ésteres pro-fármacos farmacéuticamente
15 aceptables de los mismos;

 (b) en donde R es metilo; R₁ es fluoro; R₂ es hidrógeno; R₃ es fluoro; R₄ es hidrógeno; y R₅ es cloro; sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; ésteres pro-fármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

20 (c) en donde R es etilo; R₁ es fluoro; R₂ es fluoro; R₃ es hidrógeno; R₄ es fluoro; y R₅ es fluoro; sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y ésteres pro-fármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos; y

 (d) en donde R es etilo; R₁ es cloro; R₂ es hidrógeno, R₃ es
25 cloro; R₄ es hidrógeno; y R₅ es metilo; sales farmacéuticamente

aceptables de los mismos; y ésteres pro-fármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

Las definiciones generales utilizadas en la presente tienen el siguiente significado dentro del alcance de la presente invención.

5 Los compuestos de la fórmula I son absorbedores de UV y son útiles para bloquear o absorber radiación UV; por ejemplo, para el tratamiento y prevención de quemaduras, por ejemplo, en productos de bronceado.

Los compuestos de la fórmula I puede utilizarse también en
10 aplicaciones oculares que incluyen el tratamiento de trastornos oculares, en particular de trastornos inflamatorios oculares, de dolor ocular incluyendo dolor asociado con cirugía ocular tales como PRK o cirugía de catarata, alergia ocular, de fotofobia de etiología diversa, de presión intraocular elevada (en glaucoma) Inhibiendo la
15 producción de una proteína de respuesta glucocorticoide inducible por enrejado trabecular (TIGR), y de enfermedad del ojo seco.

En un segundo aspecto de la invención también se proporciona una composición farmacéutica para tratamiento de condiciones en mamíferos que son sensibles a inhibición de COX-2
20 que comprende en combinación una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o pro-fármaco de los mismos y una cantidad efectiva de aspirina, para uso simultáneo, secuencial o separado.

Además, la invención proporciona el uso de un compuesto de
25 la fórmula I o una sal o pro-fármaco farmacéuticamente aceptable de

los mismos para la preparación de un medicamento, para uso en combinación con una cantidad efectiva de aspirina para el tratamiento de condiciones en mamíferos que son sensibles a inhibición de COX-2.

5 En aún otra modalidad de este segundo aspecto, la invención proporciona un método para tratar un paciente que sufre de una condición que es sensible a inhibición de COX-2 que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o una sal o pro-fármaco farmacéuticamente aceptable de
10 los mismos en combinación con una cantidad efectiva de una aspirina.

La "cantidad efectiva de aspirina" para uso en este segundo aspecto de la invención incluye aquellas cantidades comúnmente conocidas y utilizadas por médicos cuando se utiliza aspirina como
15 un agente anti-plaqueta. Convenientemente, la "cantidad efectiva de aspirina" está generalmente en el rango de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg, más usualmente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 325 mg por día. Por ejemplo, la composición de este segundo aspecto puede contener 75 mg, 80 mg, 160 mg, 250
20 mg o 325 mg de aspirina.

Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I son preferiblemente sales con bases, convenientemente sales metálicas derivadas de los grupos Ia, Ib, IIa y IIb de la Tabla Periódica de los Elementos, incluyendo sales metálicas álcali por
25 ejemplo, sales de potasio y especialmente sodio, o sales de metal

alcalinotérreo, preferiblemente sales de calcio o magnesio, y también sales de amonio con amoniaco y aminas orgánicas.

Los Agentes de la Invención (a. el inhibidor de COX-2 y la aspirina a dosis bajas o b. el compuesto de la fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos y cantidad efectiva de aspirina) se utilizan preferiblemente en la forma de preparación farmacéutica que contiene la cantidad terapéuticamente efectiva relevante de cada ingrediente activo (ya sea separadamente o en combinación) opcionalmente junto con o en mezcla con portadores farmacéuticamente aceptables, inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, que son adecuados para la administración. El inhibidor de COX-2 y los ingredientes activos de aspirina pueden presentarse en las mismas composiciones farmacéuticas, aunque están preferiblemente en composiciones farmacéuticas separadas. Así, los ingredientes activos pueden administrarse al mismo tiempo (por ejemplo, simultáneamente) o a diferentes tiempos (por ejemplo, secuencialmente) y sobre diferentes periodos de tiempo, que pueden separarse de uno al otro o traslaparse.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser, por ejemplo, composiciones para administración enteral, tales como oral, rectal, inhalación por aerosol o nasal, composiciones para administración parenteral, tales como intravenosa o subcutánea, o composiciones para administración transdérmica (por ejemplo, pasiva o iontoforética).

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas se adaptan

a administración oral o parenteral (especialmente oral). La administración intravenosa y oral, primero y principalmente oral, se considera ser de particular importancia. Preferiblemente, el inhibidor de COX-2 y el ingrediente activo de la aspirina están en forma oral.

5 El modo particular de administración y la dosis pueden seleccionarse por el médico asistente que toma en cuenta las circunstancias del paciente, especialmente edad, peso, estilo de vida, nivel de actividad, etc.

La dosis de los Agentes de la Invención puede depender de
10 varios factores, tales como efectividad y duración de acción del ingrediente activo, modo de administración, especies de sangre caliente, y/o sexo, edad, peso y condición individual del animal de sangre caliente.

Más particularmente, las composiciones farmacéuticas
15 comprenden una cantidad que inhibe la ciclooxigenasa-2 efectiva del inhibidor de COX-2 o compuesto de la fórmula I que está sustancialmente libre de la actividad que inhibe la ciclooxigenasa-1 y de los efectos secundarios atribuidos a la misma.

Los compuestos farmacológicamente activos de la invención
20 son útiles en la fabricación de las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de los mismos en conjunción o mezcla con excipientes o portadores adecuados para aplicación enteral o parenteral. Se prefieren tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con a) diluyentes, por
25 ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o

glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también c) aglutinantes por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes. Las composiciones inyectables son preferiblemente soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y se preparan ventajosamente supositorios a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, pueden también contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Se preparan las composiciones de acuerdo a métodos de mezclado convencional, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1 a 75%, preferiblemente aproximadamente 1 a 50%, del ingrediente activo.

Las tabletas pueden ser ya sea película recubierta o recubierto entérico de acuerdo a métodos conocidos en la técnica.

Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con portador. Portadores ventajosos incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a

través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de refuerzo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que
5 controla la velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por
10 ejemplo, la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones rociables, por ejemplo, por suministro por aerosol o similares. Tales sistemas de suministro tópicos serán apropiados en particular para aplicación dérmica, por ejemplo para tratamiento de cáncer de la piel, por
15 ejemplo, por uso profiláctico en cremas solares, rocíos de lociones y similares. A este respecto, se observa que los compuestos de la fórmula I son capaces de absorber rayos UV en el rango de 290-320 nm mientras se permite el paso de rayos para bronceado a longitudes de onda elevadas. Estos son así particularmente adecuados para uso
20 en formulaciones tópicas, incluyendo formulaciones cosméticas como se conoce bien en la técnica antes citada. Estas pueden contener solubilizadores, estabilizadores, agentes que mejoran la tonicidad, reguladores y conservadores. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica pueden prepararse por ejemplo como se describe
25 en la patente de E.U.A. 4,784,808. Las formulaciones para

administración ocular pueden prepararse por ejemplo como se describe en las patentes de E.U.A 4,829,088 y 4,960,799.

La dosis del inhibidor de COX-2 administrada es dependiente en las especies de animal de sangre caliente (mamífero), el peso corporal, edad y condición del individuo, y en la forma de administración. Una unidad de dosis para administración oral a un mamífero de aproximadamente 50 a 70 kg puede contener entre aproximadamente 5 y 1000 mg, por ejemplo, 50-800 mg, preferiblemente 100-500 mg del ingrediente activo.

Las formulaciones del inhibidor de COX-2 en forma de unidad de dosis únicas contienen preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 90%, y las formulaciones que no están en forma de unidad de dosis única contienen preferiblemente de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 20% del ingrediente activo. Las formas de unidad de dosis tales como cápsulas, tabletas o grageas contienen por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo.

Las preparaciones farmacéuticas del inhibidor de COX-2 para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de unidad de dosis, tales como grageas, tabletas o cápsulas y también ampulas. Se preparan en una manera conocida *per se*, por ejemplo por medio de procesos de mezclado convencional, granulación, confección, disolvente o liofilización. Por ejemplo, las preparaciones farmacéuticas para administración oral pueden obtenerse combinando el ingrediente activo con portadores sólidos,

cuando sea apropiado granular una mezcla resultante, y procesar la mezcla o granulado, si se desea o es necesario después de la adición de los adjuntos adecuados, en los centros de las tabletas o grageas.

5 Otras preparaciones farmacéuticas oralmente administrables son cápsulas de relleno seco hechas de gelatina, y también suaves, cápsulas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tales como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de relleno seco pueden contener el ingrediente activo en la forma de un granulado, por ejemplo en
10 mezcla con rellenos, tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones, y/o deslizantes, tales como talco o estearato de magnesio, y cuando sea apropiado, estabilizadores. En las cápsulas suaves el ingrediente activo se disuelve preferiblemente o se suspende en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite
15 de parafina o polietilenglicoles líquidos, es posible también para estabilizadores a ser agregados.

Las formulaciones parenterales son especialmente fluidos inyectables que son efectivos en varias formas, tales como intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intradérmica o
20 subcutáneamente. Tales fluidos son preferiblemente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas que pueden prepararse antes de uso, por ejemplo de preparaciones liofilizadas que contienen el ingrediente activo solo o junto con un portador farmacéuticamente aceptable. Las preparaciones farmacéuticas pueden esterilizarse y/o
25 contener adjuntos, por ejemplo, agentes conservadores,

estabilizadores, humectantes, y/o emulsificadores, solubilizadores, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores de pH.

Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva del ingrediente activo con el portador.

- 5 Portadores ventajosos incluyen solventes farmacológicamente aceptables, absorbibles que ayudan al paso a través de la piel del huésped. Característicamente, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de refuerzo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con
- 10 portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para suministrar el ingrediente activo de la piel del huésped en una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

- Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no
- 15 se interpretan como limitaciones de los mismos.

Ejemplos de Formulación

Ejemplo 1

Composición de Tableta granulada húmeda

20	<u>Cantidad por tableta</u>	<u>Ingrediente</u>
	25 mg	Inhibidor de COX-2
	79.7 mg	Celulosa microcristalina
	79.7 mg	Monohidratado de lactosa
	6 mg	Hidroxipropilcelulosa
25	8 mg	Croscarmelosa de sodio

0.6 mg	Óxido de hierro
1 mg	Estearato de magnesio

Las consistencias de dosis de tableta de entre 5 y 125 mg pueden ser adecuadas variando el peso total, y la relación de los primeros tres ingredientes. Generalmente, es preferible mantener una relación de 1:1 para microcristalina celulosa: monohidrato de lactosa.

Ejemplo 2

10 **Composición de tableta granulada húmeda**

Cantidad por tableta Ingrediente

	12.5 mg	Inhibidor de COX-2
	86 mg	Celulosa microcristalina
	86 mg	Monohidrato de lactosa
15	6 mg	Hidroxipropilcelulosa
	8 mg	Croscarmelosa de sodio
	0.6 mg	Óxido de hierro
	1 mg	Estearato de magnesio

20 **Ejemplo 3**

Composición de Tableta granulada húmeda

Cantidad por tableta Ingrediente

	10 mg	Inhibidor de COX-2
	87.2 mg	Celulosa microcristalina
25	87.2 mg	Monohidrato de lactosa

6 mg	Hidroxipropilcelulosa
8 mg	Croscarmelosa de sodio
0.6 mg	Óxido de hierro
1 mg	Estearato de magnesio

5

Ejemplo 4

Composición de tableta granulada húmeda

Cantidad por tableta Ingrediente

	5 mg	Inhibidor de COX-2
10	89.7 mg	Celulosa microcristalina
	89.7 mg	Monohidrato de Lactosa
	6 mg	Hidroxipropilcelulosa
	8 mg	Croscarmelosa de sodio
	0.6 mg	Óxido de hierro
15	1 mg	Estearato de magnesio

Ejemplo 5

Composición de tableta directamente comprimida

Cantidad por tableta Ingrediente

20	25 mg	Inhibidor de COX-2
	106.9 mg	Celulosa microcristalina
	106.9 mg	Anhidrato de Lactosa
	7.5 mg	Croscarmelosa de sodio
	3.7 mg	Estearato de magnesio

25

Las consistencias de dosis de tableta de entre 5 y 125 mg pueden ser adecuadas variando el peso de la tableta total, y la relación de los primeros tres ingredientes. Generalmente, es preferible mantener una relación de 1:1 para celulosa microcristalina; 5 lactosa monohidratada.

Ejemplo 6

Composición de tableta directamente comprimida

	<u>Cantidad por tableta</u>	<u>Ingrediente</u>
10	12.5 mg	Inhibidor de COX-2
	113.2 mg	Celulosa microcristalina
	113.2 mg	Anhidrato de Lactosa
	7.5 mg	Croscarmelosa de sodio
	3.7 mg	Estearato de magnesio

15

Ejemplo 7

Composición de tableta directamente comprimida

	<u>Cantidad por tableta</u>	<u>Ingrediente</u>
	10 mg	Inhibidor de COX-2
20	42.5 mg	Celulosa microcristalina
	42.5 mg	Lactosa anhidratada
	4 mg	Croscarmelosa de sodio
	1 mg	Estearato de magnesio

25

Ejemplo 8

Composición de tableta directamente comprimida

<u>Cantidad por tableta Ingrediente</u>		
5	5 mg	Inhibidor de COX-2
	45 mg	Celulosa microcristalina
	45 mg	Anhidrato de Lactosa
	4 mg	Croscarmelosa de sodio
	1 mg	Estearato de magnesio

10 **Ejemplo 9**

Composición de cápsula de gelatina dura

<u>Cantidad por cápsula Ingrediente</u>		
15	25 mg	Inhibidor de COX-2
	37 mg	Celulosa microcristalina
	37 mg	Anhidrato de Lactosa
	1 mg	Estearato de magnesio
	1 cápsula	Cápsula de gelatina dura

20 Las resistencias de las dosis de la cápsula de entre 1 y 50 mg
pueden ser adecuadas variando el peso de relleno total, y la relación
de los primeros tres ingredientes. Generalmente es preferible
mantener una relación de 1:1 para celulosa microcristalina: lactosa
monohidratada.

Ejemplo 10

Solución oral

	<u>Cantidad por 5 ml</u>	<u>Ingrediente</u>
	50 mg	Inhibidor de COX-2
5	a 5 ml con Óxido de Polietileno 400	

Ejemplo 11

Suspensión oral

	<u>Cantidad por dosis de 5 ml</u>	<u>Ingrediente</u>
10	101 mg	Inhibidor de COX-2
	150 mg	Polivinilpirrolidona

Suspensión oral

	<u>Cantidad por dosis de 5 ml</u>	<u>Ingrediente</u>
	2.5 mg	Monolaurato de polioxietilensorbitán
15	10 mg	Ácido Benzoico
	a 5 ml con solución de sorbitol (70%)	

Las consistencias de dosis de suspensión de entre 1 y 50 mg/5 ml pueden ser adecuadas variando la relación de los primeros dos ingredientes.

Ejemplo 12

Infusión intravenosa

	<u>Cantidad por dosis de 200 ml</u>	<u>Ingrediente</u>
25	1 mg	Inhibidor de COX-2

0.2 mg	Óxido de polietileno 400
1.8 mg	Cloruro de sodio
a 200 ml	Agua Purificada

5 **Ejemplo 13**

Preparación de la Tableta de Combinación

 Las tabletas que contienen 25.0, 50.0 y 100.0 mg, respectivamente, de un antagonista del receptor GP IIb/IIIa y 25 mg del Inhibidor COX-2 se preparan como se ilustra posteriormente:

10 El Cuadro para dosis que contienen de 25-200 mg de aspirina y 25 mg de inhibidor de COX-2

		<u>Cantidad mg</u>		
15	Aspirina	25.0	80.0	200.0
	Inhibidor de COX-2	25.0	25.0	25.0
	Celulosa microcristalina	37.25	100.0	175.0
	Almidón de maíz alimenticio			
	Modificado	37.25	4.25	8.5
	Estearato de magnesio	0.50	0.75	1.5

20

 Ambos compuestos activos, celulosa y una porción del almidón de maíz se mezclan y granulan a una pasta de almidón de maíz al 10%. La granulación resultante se tamiza, seca y mezcla con el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio. La granulación
25 resultante se comprime entonces en tabletas que contienen 25.0,

50.0, y 100.0 mg, respectivamente, del antagonista receptor GP IIb/IIIa por tableta, y 25 mg del inhibidor COX-2, por tableta.

Ejemplo 14

5

Cuadro 1

		Ingrediente	Cantidad por 200 mg de lote de tableta (kg)
		Granulación del Centro	
10		Sustancia del fármaco del ácido 5-metil-2-(1'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético	50**
		Celulosa microcristalina, NF (PH 101)	12.85
		monohidrato de lactosa, NF	11.65
15		Croscarmelosa de sodio, NF	1
		Povidona, USP	4
		Dióxido de titanio, USP	2
		Agua purificada *** USP	20.375
		Fase Extra-granular	
		Celulosa microcristalina NF (PH 102)	13
20		Croscarmelosa de sodio, NF	3
		Dióxido de titanio, USP	2
		Estearato de magnesio, NF	0.5
		Recubrimiento	
		Blanco Opadry	2.801****
		Amarillo Opadry	2.0****
		Rojo Opadry	0.4****
		Negro Opadry	0.0504****
25		Agua Purificada ***, USP	20.758****

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

5 * Removido durante el procesamiento.**

****** Incluye un exceso del 50% para pérdida durante el proceso de recubrimiento.**

El Cuadro 1, anterior, establece la fórmula para un lote de aproximadamente 250,000 tabletas recubiertas con película de liberación inmediata de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)-fenilacético. Para hacer las tabletas, se dispersa dióxido de titanio en agua, seguido por la adición de povidona y se mezcla durante 20 minutos para hacer una suspensión de povidona/dióxido de titanio. La sustancia del fármaco, lactosa, celulosa microcristalina, y

15 Croscarmelosa se mezclan en un mezclador de esfuerzo cortante elevado (por ejemplo, un Collete Gral) durante 5 minutos para formar una mezcla del fármaco. La mezcla del fármaco se granula en el mezclador de esfuerzo cortante elevado con la suspensión de povidona/dióxido de titanio. La suspensión se bombea a una

20 velocidad de 3 kg/minutos en la mezcla de fármaco. La mezcla resultante se mezcla 90 segundos adicionales después de que se agrega toda la suspensión. La granulación húmeda se seca en un secador de lecho fluido, utilizando una temperatura de aire de entrada de 50°C. El objetivo de agua residual es 3.5% (con un rango

25 permisible de 2.5 – 4.5%). La granulación seca se pasa a través de

un tamiz utilizando un molino (oscilador) y un tamiz de malla 30. Las etapas previas se repiten para hacer una segunda granulación.

Se pasa el dióxido de titanio de fase extra granular a través de un tamiz manual de malla 60. Se mezclan las granulaciones secas con la celulosa microcristalina de fase extra granular, croscarmelosa de sodio y dióxido de titanio en un mezclador de armazón doble durante 300 revoluciones para formar una penúltima mezcla. Se pasa el estearato de magnesio a través de un tamiz manual de malla 60 y se mezcla con la penúltima mezcla en un mezclador de armazón doble durante 50 revoluciones para formar una mezcla de tableta. La mezcla de tableta se presenta en tabletas utilizando una prensa para tableta y punzones ovales.

Los polvos de recubrimiento (Opadry) se mezclan con agua purificada para realizar una suspensión de recubrimiento de 15% p/p. Las tabletas son películas recubiertas con la suspensión de recubrimiento en una charola de recubrimiento utilizando una temperatura de aire de entrada de 60°C a 75°C.

El Cuadro 2 establece los contenidos de una tableta recubierta con película de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético.

20

25

Cuadro 2

	Ingrediente	Cantidad teorética [mg]	Función
	Núcleo		
5	Ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético	200	Activo
	Sustancia del fármaco		Sustancia
	Celulosa microcristalina (PH 101)	51.4	Relleno
	Lactosa	46.6	Relleno
	Povidona	16	Aglutinante
10	Dióxido de Titanio	8	Color
	Croscarmelosa de sodio	4	Desintegrante
	Agua purificada*	C.S.	Líquido de granulación
	Fase Extragranular		
	Celulosa microcristalina (PH 102)	52	Relleno
15	Croscarmelosa de sodio	12	Desintegrante
	Dióxido de Titanio	8	Color
	Estearato de Magnesio	2	Lubricante
	Peso del Núcleo	400	
	Recubrimiento		
15	Blanco Opadry (00F18296)	7.4676	Color
	Amarillo Opadry (00F12951)	5.3312	Color
	Rojo Opadry (00F15613)	1.0668	Color
	Negro Opadry (00F17713)	0.1344	Color
	Agua purificada*	C.S.	Solvente de recubrimiento
	Peso Total	414	

*removido durante el procesamiento

20 Además, las formulaciones de tableta pueden contener alcohol 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)benzílico y/o ácido 5-metil-2-(2'-6'-fluoroanilino)benzoico en una cantidad entre aproximadamente 0.01 y 2% en peso, más específicamente entre aproximadamente 0.1 y 1.

El siguiente estudio clínico se lleva a cabo utilizando ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino) fenilacético (COX 189) como 5 inhibidor de COX-2 selectivo.

El estudio se conoce como TARGET Lumiracoxib (Therapeutic COX189 Arthritis Research & Gastrointestinal Event Trial) y consiste de dos partes: El estudio CCOX189 0117 (o COX189 TARGET 1) es la primera parte; el estudio CCOX189 2332 (o COX189 TARGET II) es la segunda parte.

El diseño de ambos estudios es idéntico, la única diferencia es el comparador: naproxeno 500 mg propuesto para estudio CCOX189 0117 e ibuprofeno 800 mg propuesto para estudio CCOX189A2332. Los resultados de ambos estudios se agruparán.

25 52 semanas de estudio de seguridad

		gastrointestinal para demostrar que COX189 (400 mg od) reduce el riesgo de desarrollar úlceras complicadas cuando se compara a NSAIDs (naproxeno, 500 mg bid e ibuprofeno 800 mg tid) en osteoartritis.
5	Objetivos	
	Primario	TARGET I y II COX189:
10		1) Una disminución de al menos 50% de úlceras complicadas (perforaciones, obstrucciones y hemorragias) con COX189 cuando se compara a NSAIDs (naproxen 500 mg bid e ibuprofeno 800 mg tid) en pacientes que no toman dosis bajas de aspirina.
15		2) Una disminución de al menos 44% de úlceras complicadas (perforaciones, obstrucciones y hemorragias) con COX189 cuando se compara a NSAIDs (naproxen 500 mg bid e ibuprofeno 800 mg tid) en la población del paciente global.
20	Secundario	TARGET I y II COX189
25		1) Evalúo cardiovascular y seguridad renal así como la seguridad total y perfil de tolerabilidad de COX189 cuando se compara a NSAIDs (naproxeno 500 mg bid e ibuprofeno

		800 mg tid) en la población de paciente total,
		2) Evaluar la eficacia de COX189 como se
		compara a NSAIDs (naproxeno 500 mg bid e
		ibuprofeno 800 mg tid) en la población del
5		paciente global
	Diseño	Grupo Paralelo PG, Comparador Activo AC
		Controlado, Multicentro MC, Paciente fuera
		OP, estratificado Aleatorizado RS, Doble
		Imitación, Doblemente Ciego DBDD
10	Incl./excl.	<u>Criterios de Inclusión:</u>
	Criterio	- Edad: 50 y arriba (sin límite superior)
		- Para pacientes OA: Pacientes con OA
		primarios en cualquiera de las siguientes
15		uniones con síntomas por al menos 3 meses
		son elegibles: cadera, rodilla, o mano de
		acuerdo a criterio ACR, espina, cervical o
		lumbar (confirmado por rayos X; con
		ausencia de síntomas radicales).
		- Estado <i>H.pylori</i> positivo o negativo elegible,
20		prueba de serología para entrar, los
		investigadores permanecerán ciegos al
		estado <i>H. pylori</i> hasta el final del estudio.
		- Tomando o requiriendo aspirina (75 mg –
25		100 mg) para prevención secundaria o
		primaria cardiovascular. Los pacientes

deben estar en dosis estables tres meses antes de entrar al estudio.

- 5
- Con una evaluación de dolor de base lineal (escala Likert) en la articulación afectada (referida como la articulación TARGET que es la articulación más afectada; más dolorosa) de moderada, severa o extrema.
- 10
- Requiriendo terapia de NSAIDS para tratamiento de OA a pesar de si o no son tratamiento actualmente recibidos. Los pacientes esperarán requerir tratamiento de NSAID por al menos 12 meses.
- 15
- Los pacientes quienes fueron incluidos en cualquier prueba COX189 previa se permiten entrar a este estudio (los pacientes pueden participar únicamente en el TARGET I o II).

Criterio de exclusión:

- 20
- Los siguientes pacientes serán excluidos:
- Con las siguientes condiciones de artritis secundaria: artritis séptica, enfermedad de la articulación
- 25
- inflamatoria, gota, episodios recurrentes

- de pseudogota, enfermedad de Paget, fractura articular del hueso, ocronosis, acromegalia, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, osteocondromatosis primaria, trastornos heredables (por ejemplo hiper movilidad), mutaciones genéticas de colágeno
- 5
- Si la condición es ACTIVE, entonces el paciente debe excluirse
- 10
- Si el paciente tiene historia de estas condiciones, entonces el paciente debe únicamente excluirse si la articulación TARGET se afecta.
- 15
- Con otras enfermedades reumáticas, incluyendo, pero no limitándose a gota no controlada (artritis de gota aguda dentro de los últimos 3 meses), episodios recurrentes de pseudogota (condrocalcinosis sin
- 20
- síntomas de pseudogota se permite), fibromialgia primaria (se permite la fibromialgia secundaria en articulaciones diferentes de la articulación TARGET si, en la opinión del investigador no
- 25
- interferirá con la evaluación del dolor del

	paciente), lupus eritematosos sistémico, espondilitis anquilosa, polimiositis o dermatomiositis, síndromes vasculíticos, escleroderma, artritis por psoriasis, artritis reactiva, fiebre reumática activa, síndrome de Sjogren, enfermedad del tejido conectivo mezclado, síndrome de Behcet y artritis reumatoide.
5	
	- Enfermedad de úlcera péptica activa dentro de 30 días de tamización del estudio.
10	
	- Historia de POBs. - Quien tiene cualquier cirugía gástrica previa (por ejemplo, resección o vagotomía) con la excepción de una simple sutura de una úlcera.
15	
	- Con una historia de enfermedad del intestino inflamatorio (por ejemplo, colitis ulcerativa o enfermedad de Crohns) o malignidades del tracto GI superior. Con diverticulosis complicada. Con una historia de diátesis de hemorragia. - Con evidencia hepática (ALT, AST >1.5 x ULN, renal (creatinina de suero >1.25 x ULN), bilirrubina total >1.2 ULN o
20	
25	

trastornos de coagulación sanguínea (es decir, hemofilia) o anemia (hemoglobina menor de 20 g/L debajo del límite inferior de lo normal).

5

- Quienes actualmente toman Inhibidores de bomba de protón o misoprostol. Los pacientes no deben limpiarse para entrar al estudio.

10

- Quienes están tomando sucralfato. Los pacientes pueden limpiarse para entrar al estudio. El periodo de limpieza debe ser al menos un mes antes del tamizado.

15

- Quienes están actualmente en y dosis elevadas de los antagonistas del receptor H₂ (H₂RA) por ejemplo ≥ 40 mg/día de famotidina o dosis media (por ejemplo, ≥ 20 mg pero < 40 mg/día de famotidina). Dosis baja (por ejemplo > 20 mg/día de famotidina o equivalente) puede no detenerse para entrar a la prueba, si es al menos 4 semanas antes de la entrada al estudio.

20

25

- Quienes tienen una historia cardiovascular de:

- Enfermedad del corazón coronaria con evidencia ECG de isquemia miocárdial silente
- Falla del corazón congestiva con síntomas en reposo o con actividad mínima (NYHA clase III-IV).
- Angina inestable incluyendo:
 - Angina gradualmente incrementada: episodios de angina incrementando en frecuencia
 - Angina en reposo y con esfuerzo excesivo mínimo incluyendo angina decúbita (sin estimulación)
 - Angina nocturna (angina en la noche)
 - Angina variante (angina Prinzmetal)
- Quienes tuvieron uno de los siguientes acontecimientos cardiovasculares ocurridos dentro de 6 meses anteriores al tamizado:
 - Infarto al miocardio o apoplejía
 - Implantación de bypass en arteria coronaria experimentada o revascularización coronaria invasiva
 - Angina de nuevo ataque

5		- Quienes tienen enfermedad cardiovascular o cerebrovascular isquémica y no en dosis bajas (75-100 mg/día) ASA (ver Suplemento 3b para una lista de condiciones). - Con anormalidades cardiorítmicas (fibrilación atrial, fibrilación ventricular, palpitación atrial, taquicardia ventricular (detectada en ECG de base lineal).
10		- Quienes están tomando anticoagulantes (por ejemplo, warfarina, heparina en peso molecular bajo) y agentes de agregación anti-plaqueta (excepto aspirina a dosis bajas de 75 mg – 100 mg/día para cardioprotección).
15	Medicamentos	
	Concomitantes	- se permiten antiácidos si se toman no más de dos veces por semana para suplemento de calcio únicamente, pero el uso regular debe detenerse en el tamizado. Un mismo antiácido debe utilizar por campo.
20		
	Dosis/Régimen	COX189: 400 mg od. Comparador: naproxeno 500 mg bid e ibuprofeno 800 mg tid.
25		Acatamiento: un paciente debe considerarse obediente para consumo de medicamento

		de estudio si él/ella toma 75% de dosis diarias planeadas. Esto también significa que un paciente puede en obediencia con el protocolo estar fuera del fármaco del estudio para un máximo de 25% sin consecutivamente de su tiempo bajo tratamiento de fármaco del estudio. Un sistema de respuesta de voz interactivo (IVRS) se utilizará en todos los países.
5		
10		Trabjará a través de líneas libres bajas en la mayoría de los idiomas, con línea de ayuda (en algunos idiomas) como respaldo. Ambos estarán disponibles 24 horas al día, 7 días por semana.
15	Duración de Tratamiento Duración repetida	1-semana de tamizado + 52 semanas de tratamiento + 4 semanas repetidas. La prueba (COX189 TARGET II y II) se detendrá cuando 156 acontecimientos esperados se confirmen o cuando 52
20		semanas de tratamiento hayan sido logradas para todos los pacientes en los estudios combinados. TODOS LOS PACIENTES DESCENDENTES SERÁN REPETIDOS
25		- Todos los pacientes serán

Periodo de **39 semanas**

Reclutamiento

20

25

	Eficacia de	En todas las visitas excepto Visita 1 y
	Valoraciones	Visita 3
5		- El paciente (durante la última semana) y evaluaciones del investigador de la actividad de la enfermedad utilizando una escala Likert: muy bien, bien, aceptable, pobre y muy pobre.
10		- Evaluación de dolor del paciente (durante las últimas 24 horas), utilizando una escala Likert: ninguno, medio, moderado, severo, extremo.
	Seguridad	(ninguna endoscopia establecida)
		Evaluaciones:
15		- Úlceras complicadas del tracto GI superior detectadas por síntomas clínicos o hallazgos (no por endoscopia establecida)
		- Infarto al miocardio, apoplejía y muertes cardiovasculares
20		- Revisión de cegado central de documentación clínica para casos sospechosos de úlceras complicadas y casos cardiovasculares seleccionados (infarto al miocardio, apoplejía y muerte cardiovascular)
25		para categorizarlos de

acuerdo a definiciones pre-específicas.
Esta revisión se realizará por un Comité
de Seguridad GI independiente dispuesto
por el gastroenterólogo y epidemiólogo y
5 por un Comité de Seguridad
Cerebrovascular y Cardiovascular
dispuesto por 3 cardiólogos y 2
neurólogos. Este comité definirá los
procedimientos para valoración y evaluar
10 todos los casos sospechosos a partir del
estudio TARGET con Lumiracoxib.

- Signos vitales, peso, ECG en la
base lineal y fin del estudio. Todos los
ECGs serán revisados por lectura central.
- 15 - Químicas de suero, hematología, a
través de un laboratorio central para
todos los países, realizados en todas las
visitas esperadas 2 y 6.
- Evaluaciones farmacogenéticas si
20 el paciente lo consiente.

PK	Ninguno
PD	Ninguno

25

Lista de exámenes

Los medicamentos concomitantes anteriores, casos adversos y casos adversos serios se recolectarán utilizando formas estándares.

Horario de visita:

- 5
- Visita 1: Tamizado
- Visita 2: Base lineal (aleatorización)
- Visita 3: 4 semanas(más o menos 4 días)
- Visita 4: 13 semanas (más o menos 2 semanas)
- Visita 5: 20 semanas (más o menos 2 semanas)
- 10
- Visita 6: 26 semanas (más o menos 2 semanas)
- Visita 7: 39 semanas (más o menos 2 semanas)
- Visita 8: 52 semanas (más o menos 2 semanas), o discontinuación temprana
- 15
- Repetición:** por una llamada telefónica a 4 semanas después de la discontinuación para repetición en casos gastrointestinales serios y para casos cardiovasculares seleccionados (infarto al miocardio, apoplejía y muerte cardiovascular)
- 20
- Acerca del número de pacientes:**
- La aleatorización se estratificará por grupo de edad (<65, 65 a 74, >74) y por el uso de aspirina a dosis bajas por un sistema IVRS (4,524 usuarios ASA (aproximadamente 24%) y 14,148 usuarios sin ASA (aproximadamente 76%).

25

Métodos Estadísticos

La prueba se diseñó para demostrar que una diferencia significativa en las curvas de tiempo a acontecimiento en úlceras complicadas del tracto gastrointestinal superior cuando se compara a NSAIDs (naproxeno e ibuprofeno). Para el punto final principal una prueba de probabilidad máxima exponencial de igualdad de curvas de tiempo a acontecimiento con un nivel significativo de un lado de 0.025 se realizará. Un modelo arriesgado proporcional de Cox se utilizará para comparar el riesgo relativo entre los dos grupos de tratamiento. Las co-variables incluidas en este modelo serán el indicador del grupo de tratamiento y el estrato de edad e historia anterior de POBs.

El cálculo del tamaño de la muestra se basa en las siguientes suposiciones:

- Un tiempo de repetición individual máximo (duración del tratamiento) es un año.
- La velocidad de separación se espera ser igual a través de los grupos de tratamiento. Se asume una velocidad de separación total de 0.511/año (=probabilidad de 6% que un paciente está aún en la prueba después de un año; si que ningún acontecimiento suceda). Otras pruebas realizadas mostraron una velocidad de separación elevada después del inicio del tratamiento individual en lugar de la duración del conducto de la prueba. Por lo tanto, se espera que 13% de los pacientes enrolados se retiren durante el primer mes, 6% para

el segundo mes, 6% para el tercer mes 3% para los meses 4-6 y 1% para los últimos 6 meses del tratamiento individual respectivamente.

- Para POBS en el grupo de pacientes que no están en aspirina de dosis bajas y tratados con NSAIDs, se espera una velocidad de 5 Incidencia total de 1.30% en pacientes RA y OA (=velocidad arriesgada de 0.013%/año).
- Para POBs en el grupo de pacientes que están en aspirina de dosis baja y tratados con NSAIDs, se espera una velocidad de 10 incidencia total de 2.50% de pacientes RA y OA (=velocidad arriesgada de 0.025%/año).
- Para el análisis principal, la potencia será de 90% para detectar una reducción del 50% en la velocidad de incidencia de úlceras complicadas (relación arriesgada de 0.50 para COX189 15 contra NSAIDs) en la población TARGET COX189 de pacientes que no toman aspirina a dosis bajas. La potencia será de 95% para detectar un 44% de reducción en la velocidad de incidencia de úlceras complicadas (relación arriesgada de 0.44 para COX189 20 contra NSAIDs) en la población TARGET COX189.

Al utilizar un método de Lachin y Foulkes generalizado, se 20 requiere un tamaño de muestra de 18,672 pacientes (9,336 en ambos grupos de tratamiento) para observar 156 acontecimientos de GI serios (56 en el grupo de tratamiento COX189 y 100 en el grupo NSAIDs) en la población TARGET COX189.

No. de Centros	Más de 400 sitios para cada sub-estudio
25	(COX189 0117 & CCOX189A2332)

CSOs TARGET

**Airedador del mundo:
América/Europa/Asia**

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de condiciones en mamíferos, que son sensibles a inhibición de COX-2, que comprende en combinación una cantidad efectiva de un inhibidor de COX-2 y aspirina a dosis baja, para uso simultáneo, secuencial o separado.

2. El uso de un inhibidor de COX-2 para la preparación de un medicamento, para uso en combinación con aspirina a dosis baja para el tratamiento de condiciones en mamíferos que son sensibles a la inhibición de COX-2.

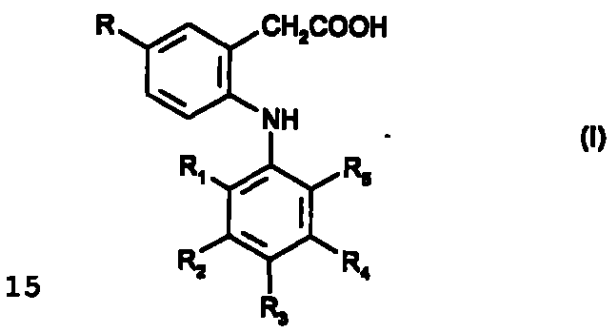
3. Un método para tratar un paciente que sufre de una condición que es sensible a inhibición de COX-2, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un inhibidor de COX-2 en combinación con aspirina a dosis baja.

4. El uso de aspirina a dosis baja para tratar síndrome de isquemia coronaria, trombosis, tromboembolismo, oclusión trombótica y reoclusión, ataque isquémico transitorio, y primero o subsecuente ataque trombótico, en un paciente que tiene la condición, cuando la aspirina a dosis baja se administra en combinación con una cantidad efectiva de un inhibidor de COX-2.

5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dosis de aspirina es una dosis en el rango de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 10 mg o menos (por ejemplo al menos aproximadamente 5 mg) por día.

6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el inhibidor de COX-2 es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o cualquier hidrato seleccionado del mismo a partir de ²rofecoxib, etoricoxib, ³celecoxib (Celebrex), ⁴valdecoxib, parecoxib, Vloxx, o un inhibidor de COX-2 derivado del ácido 5-alkil-2-arylaminofenilacético, por ejemplo COX189.

10 7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la cual el inhibidor de COX-2 es un compuesto de la fórmula I



en donde:

- R es metilo o etilo;
- R_1 es cloro o fluoro;
- R_2 es hidrógeno o fluoro;
- 20 R_3 es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi o hidroxil;
- R_4 es hidrógeno o fluoro; y
- R_5 es cloro, fluoro, trifluorometilo o metilo;
- una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o ésteres
- 25 pro-fármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Una composición farmacéutica para tratamiento de condiciones en mamíferos que son sensibles a inhibición de COX-2 que comprende en combinación una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de la misma como se define anteriormente y una cantidad efectiva de aspirina, para uso simultáneo, secuencial o separado.

9. El uso de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o pro-fármaco del mismo, para la preparación de un medicamento, para uso en combinación con una cantidad efectiva de aspirina para el tratamiento de condiciones en mamíferos que son sensibles a inhibición de COX-2.

10. Un método para tratar un paciente que sufre de una condición que es sensible a inhibición de COX-2, y comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o pro-fármaco del mismo en combinación con una cantidad efectiva de aspirina.

11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la cual la dosis de aspirina es una dosis en el rango de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg, más usualmente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 325 mg por día.

PCT

REQUEST

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

For receiving Office use only	
International Application No.	PCT/EP 02 / 11380
International Filing Date	10 OCT 2002 (10.10.2002)
Name of receiving Office and "PCT International Application"	
EUROPEAN PATENT OFFICE	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) 4-32108A	

Box No. I TITLE OF INVENTION COX-2 INHIBITOR COMBINATIONS	
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 Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 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.) GROS, Florent 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)	
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.) GIMONA, Alberto St. Alban Anlage 27 4052 Basel CH	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: IT	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	
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	
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	
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	
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, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ 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, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, 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, SK Slovakia, 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, GQ Equatorial 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)

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

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

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

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

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:

Continuation of Box No. II

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

- (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:

Continuation of Box No. III

Novartis Pharma GmbH. is applicant for AT (Austria) only.

- (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.

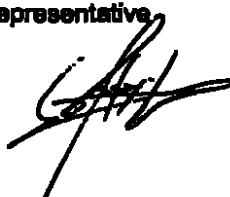
2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:		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):		Number of items
(a) the following number of sheets in paper form:				
request (including declaration sheets)	: 6	1. ☒ fee calculation sheet	:	1
description (excluding sequence listing part)	: 26	2. ☒ original separate power of attorney	:	1
claims	: 3	3. ☐ original general power of attorney	:	
abstract	: 1	4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 38671	:	1
drawings	: 0	5. ☐ statement explaining lack of signature	:	
Sub-total number of sheets	: 36	6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1)	:	1
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	7. ☐ translation of international application into (language):	:	
Total number of sheets	: 36	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:	
(b) sequence listing part of description filed in computer readable form		9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))	:	
(i) ☐ only (under Section 801(a)(i))		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	:	
(ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))		(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	:	
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):		(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:		

Box No. X 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 request).

In the name of the applicants
The representative


09.10.2002

GROS, Florent AV 38671

For receiving Office use only		2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
1. Date of actual receipt of the purported international application:	10 OCT 2002 (10.10.02)	
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:

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización de la Propiedad Intelectual Mundial
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
24 de Abril del 2003 (10.04.2003)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/033001 A1

PCT

(51) Clasificación de Patente Inter.: A61K 31/60 // (A61K 31/60, 31:415) (A61K 31/60, 31:365) (A61K 31/60, 31:42)

(74) Agente: GROS, Florent, et al.: NOVARTIS AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).

(21) Número de Solicitud Inter.: PCT/EP02/11380

(22) Fecha de Presentación Inter.: 10 de Octubre del 2002 (10.10.2002)

(25) Idioma de Presentación:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(81) Estados Designados (*nacional*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(30) Datos de Prioridad:

0124459.9 11 de Octubre del 2001 (11.10.2001)

GB

(84) Estados Designados (*regional*): patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CZ, CY, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

(71) Solicitante (*para todos los Estados designados excepto AT, US*): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

Publicada:

- Con informe de búsqueda internacional

- Antes del término del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones y para volver a publicar en caso de recibir las enmiendas.

(71) Solicitante (*sólo para AT*): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventores: y

(75) Inventores/Solicitantes (*sólo para US*): GIMONA, Alberto [IT/CH]; St. Alban Anlage 27, CH-4052 Basel (CH).

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, hacer referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: COMBINACIONES QUE COMPRENDEN INHIBIDORES DE COX-2 Y ASPIRINA

(57) Resumen:

Se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de condiciones en mamíferos que son sensibles a inhibición de COX-2 que comprende en combinación un inhibidor de COX-2 y aspirina a dosis baja para uso simultáneo, secuencial o separado.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 April 2003 (24.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/033001 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 31/60
// (A61K 31/60, 31:415) (A61K 31/60, 31:365) (A61K 31/60, 31:42)

(21) International Application Number: PCT/EP02/11380

(23) International Filing Date: 10 October 2002 (10.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0124459.9 11 October 2001 (11.10.2001) GB

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1235 Vienna (AT).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): GIMONA, Alberto [IT/CH]; St. Alban Anlage 27, CH-4052 Basel (CH).
- (74) Agent: GROS, Florent; 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

WO 03/033001 A1

(54) Title: COMBINATIONS COMPRISING COX-2 INHIBITORS AND ASPIRIN

(57) Abstract: A pharmaceutical composition is provided for treatment of conditions in mammals which are responsive to COX-2 inhibition which comprises in combination a COX-2 inhibitor and low-dose aspirin for simultaneous, sequential or separate use.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-32108A	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 02/ 11380	International filing date (day/month/year) 10/10/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 11/10/2001
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 8 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:

COMBINATIONS COMPRISING COX-2 INHIBITORS AND ASPIRIN

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 02/11380

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/60 //(A61K31/60,31:415),(A61K31/60,31:365),(A61K31/60,31:42)

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)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GREENBERG H E ET AL: "A new cyclooxygenase-2 inhibitor, rofecoxib (VIOXX), did not alter the antiplatelet effects of low-dose aspirin in healthy volunteers." JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY. UNITED STATES DEC 2000, vol. 40, no. 12 Pt 2, December 2000 (2000-12), pages 1509-1515, XP009004997 ISSN: 0091-2700	1-6
Y	the whole document --- -/-	7-11

☒ 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.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 February 2003

Date of mailing of the international search report

28/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Greif, G

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CATELLA-LAWSON F ET AL: "Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity." THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE. UNITED STATES 19 FEB 2001, vol. 110 Suppl 3A, 19 February 2001 (2001-02-19), pages 28S-32S, XP002229819 ISSN: 0002-9343	1-6
Y	the whole document	1-11
X	WO 01 41761 A (NADKARNI SREEKANT ;DESAI SUBHASH (US); KONTNY MARK J (US); PHARMAC) 14 June 2001 (2001-06-14) page 1, line 3-13 page 6, line 14 -page 9, line 25 page 10, line 19-24, AND, 26-27	1-3,6
P,X	WO 02 17896 A (PATTEN PETER VAN) 7 March 2002 (2002-03-07) page 4, line 1 -page 6, line 12; claims 1-22; example 3	1-4,6
Y	WO 99 11605 A (NOVARTIS AG) 11 March 1999 (1999-03-11) abstract page 1, line 2-7 page 2, line 3 -page 5, line 3 page 20, paragraph 3 claims 1-3,5,6	7-11
Y	WO 01 56573 A (NAYLOR ALAN ;GLAXOSMITHKLINE (GB); MANGEL ALLEN WAYNE (US)) 9 August 2001 (2001-08-09) page 1, line 2 -page 6, line 9	1-11
Y	HAWKEY C J: "COX-2 inhibitors" LANCET, XX, XX, vol. 353, no. 9149, 23 January 1999 (1999-01-23), pages 307-314, XP004265889 ISSN: 0140-6736 p.310, COX-2 agents, see especially p. 312, right column, 3rd paragraph	1-11
Y	MARNETT L J ET AL: "Cyclooxygenase 2 inhibitors: discovery, selectivity and the future" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB, vol. 20, no. 11, 1 November 1999 (1999-11-01), pages 465-469, XP004182942 ISSN: 0165-6147 the whole document	1-11
	— — — — — -/-	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HIRSH J ET AL: "The sixth (2000) ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. American College of Chest Physicians." CHEST. UNITED STATES JAN 2001, vol. 119, no. 1 Suppl, January 2001 (2001-01), pages 1S-2S, XP002229820 ISSN: 0012-3692 the whole document	1-11

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-5, 8-10 (partially)

The subject-matter of present claims 1-5 and 8-10 is defined by means of the following functional feature:
"COX-2 inhibitor".

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

The search has been carried out, based on the functional feature per se as well as the examples given in the application.

It is further pointed out that the substantive examination can only be carried out to the same extent as the search

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/11380

64

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 3, 4 and 10 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1-5, 8-10 (partially)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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 02/11380

65

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0141761	A	14-06-2001	AU 1805901 A 18-06-2001
		AU 1930301 A 18-06-2001	
		AU 1931001 A 18-06-2001	
		AU 1931101 A 18-06-2001	
		AU 2041201 A 18-06-2001	
		AU 750978 B2 01-08-2002	
		AU 2057101 A 18-06-2001	
		BG 105808 A 30-09-2002	
		BG 105873 A 30-04-2002	
		BR 0008058 A 26-03-2002	
		BR 0008059 A 26-03-2002	
		BR 0008060 A 05-02-2002	
		BR 0008088 A 09-04-2002	
		CA 2362673 A1 14-06-2001	
		CA 2362675 A1 14-06-2001	
		CN 1376146 T 23-10-2002	
		CN 1379669 T 13-11-2002	
		CZ 20012875 A3 13-02-2002	
		CZ 20013162 A3 12-06-2002	
		CZ 20013163 A3 12-06-2002	
		CZ 20013210 A3 13-03-2002	
		EE 200100414 A 16-12-2002	
		EE 200100419 A 16-12-2002	
		EP 1175214 A2 30-01-2002	
		EP 1165072 A2 02-01-2002	
		EP 1150959 A1 07-11-2001	
		EP 1150960 A1 07-11-2001	
		HR 20010582 A1 31-08-2002	
		HR 20010589 A1 31-08-2002	
		HU 0200409 A2 29-06-2002	
		HU 0200580 A2 28-11-2002	
		HU 0201450 A2 28-12-2002	
		NO 20013855 A 05-10-2001	
		NO 20013858 A 08-10-2001	
		NO 20013859 A 08-10-2001	
		NO 20013868 A 03-10-2001	
		NZ 513960 A 28-09-2001	
		NZ 513963 A 28-09-2001	
		NZ 513964 A 28-09-2001	
		NZ 514059 A 28-09-2001	
		PL 349223 A1 01-07-2002	
		PL 349224 A1 01-07-2002	
		SK 11522001 A3 09-05-2002	
		SK 12672001 A3 04-04-2002	
		SK 12682001 A3 02-07-2002	
		SK 12692001 A3 04-04-2002	
		TR 200102297 T1 21-03-2002	
		WO 0141536 A2 14-06-2001	
		WO 0141761 A2 14-06-2001	
		WO 0141762 A2 14-06-2001	
WO 0217896	A	07-03-2002	AU 8533401 A 13-03-2002
			WO 0217896 A2 07-03-2002
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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/11380

66

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9911605	A	WO 9911605 A1	11-03-1999
		EP 1007505 A1	14-06-2000
		JP 2001514244 T	11-09-2001
		NO 20000943 A	25-02-2000
		NZ 502669 A	01-02-2002
		PL 338357 A1	23-10-2000
		RU 2186762 C2	10-08-2002
		SK 2472000 A3	12-09-2000
		TR 200000447 T2	21-07-2000
		US 6291523 B1	18-09-2001
		US 2002183391 A1	05-12-2002
		US 6310099 B1	30-10-2001
		US 2002013369 A1	31-01-2002
		ZA 9807785 A	01-03-1999
		HU 0002514 A2	28-12-2000
WO 0156573	A	AU 3039501 A	14-08-2001
	09-08-2001	EP 1259239 A2	27-11-2002
		WO 0156573 A1	09-08-2001

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 4-32108A	
International application No. PCT/EP 02/11380	International filing date (day/month/year) 10 October 2002 (10.10.02)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 11 October 2001 (11.10.01)	
Title of invention COMBINATIONS COMPRISING COX-2 INHIBITORS AND ASPIRIN			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11	
		Facsimile No. +4161 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	
Name and address: (Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH 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 names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) GIMONA, Alberto St. Alban Anlage 27 4052 Basel CH			
State (that is, country) of nationality: IT		State (that is, country) of residence: CH	
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Sheet No. .2

International application No.
PCT/EP 02/11380

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.

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.

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

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 check-box 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:

Sheet No. .3.

International application No.
PCT/EP 02/11380

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 |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

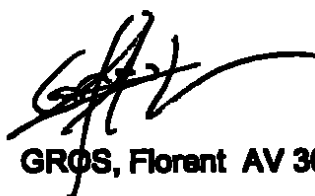
The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☒ other (specify): copy of general authorization 48171 |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

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



11.03.2002

GROS, Florent AV 38671 + 48171

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. | |

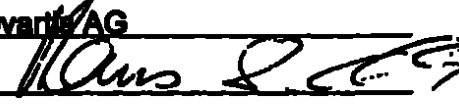
For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP 02/11380		For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference 4-32108A		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 150.--	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):
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPEAs)			
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.		IPEA/ EP	
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.		Deposit Account No.: 2811 0031	
		Date: 11.03.2003	
		Name: Novartis AG	
		Signature: 	

PATENT COOPERATION TREATY

130 71

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

Corporate Intellectual Property

16 Juli 2003

PCT

To:

**GROS, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
SUISSE**

APPL.	M/D	F/L	PS	Copy:
-------	-----	-----	----	-------

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

14/07/2003

Applicant's or agent's file reference

4-32108A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP 02/ 11380

International filing date (day/month/year)

10/10/2002

Priority date (day/month/year)

11/10/2001

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.

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

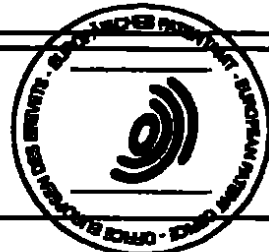
Name and mailing address of the IPEA/



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

Authorized officer

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



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 4-32108A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 02/ 11380	International filing date (day/month/year) 10/10/2002	Priority date (day/month/year) 11/10/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/60		
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 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13/03/2003	Date of completion of this report 09/07/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tlx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer F RSTER W K Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.PCT/EP 02/ 11380

I. Basis of the report

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

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

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

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

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

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

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

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

Corporate Intellectual Property
WRITTEN OPINION

28 April 2003
(PCT Rule 66)

APPL. MD FL PS Copy:

Date of mailing
(day/month/year)

24/04/2003

Applicant's or agent's file reference
4-32108A

REPLY DUE

within 2 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/EP 02/ 11380

International filing date (day/month/year)

10/10/2002

Priority date (day/month/year)

11/10/2001

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

A61K31/60

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 documents 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 66.8 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 66.4bis. 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 69.2 is: 11/02/2004

Name and mailing address of the IPEA/

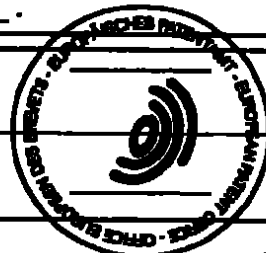


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+49-89) 2399 2828



WRITTEN OPINION

International application No PCT/EP 02/ 11380

I. Basis of the opinion

The basis of this written opinion is the application as originally filed.

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

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

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

1. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:
2. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).
3. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

Indicación de que se solicita la concesión de una patente
 Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud
 Descripción de la invención
 Dibujos de ser estos pertinentes.
 Comprobante de Pago de las tasas establecidas

USUARIO RADICADOR

() ()

() ()

() ()

() ()

() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial
 Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño
 Comprobante de pago de las tasas establecidas

() ()

() ()

() ()

() ()

() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado
 Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 Representación gráfica del esquema de trazado
 Comprobante de pago de las tasas establecidas

() ()

() ()

() ()

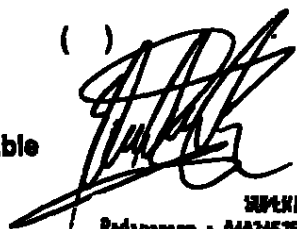
() ()

() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

Firma Responsable



SUPERINTENDENCIA Y COORDINACIÓN

Radicación : 04024535 00000000

Folios: 75

Fecha (GEB) 2004-04-15 14:06:52

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Fecha

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

SISTEMA DE REGISTRO

Fecha 21/05/2004

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Numero : 17398

Fecha : 16/04/1997

Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.)

Pais : CH SUIZA

Ciudad : 3 BASILEA

Represent: S Sustituir: S Desistir: S

No. Radicacion: 97 19953 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0

Inscencia Codigo Ctr

Nombre

1 5376 ESCOBAR URIBE JIMENA

2 267 ESCOBAR URIBE IGNACIO

Encontrados (1/1) registro(s)



2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Jimena Escobar Uribe
Apoderada
Novartis.

Oficio N° 05379

ASUNTO:	Radicación N°	04-34535
	Solicitud Internacional	PCT/EP2002/11380
	Fecha inicio fase nacional	11/05/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k Decisión 486).

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

24 Jun. 2004



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

~~100/90/12~~

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia