



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-86712

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO COMPOSICIONES FARMACEUTICAS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL AGIK 31/196

71. SOLICITANTE NOVARTIS AG.

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C., Septiembre 3 - 2004

SS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04066712 00000000 Folios: 50
Fecha (IMP): 2004-09-03 14:24:15
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVOS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056
Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 41513241111 Fax: 41513227532

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: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/02322

Fecha Marzo 6, 2003

Publicación Internacional No. WO 03/074041 A1

Fecha Septiembre 12, 2003

6 TÍTULO (54)

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

7 Clasificación Internacional (51)

A61K 31/196

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de
América

(32) Fecha

Marzo 7, 2002

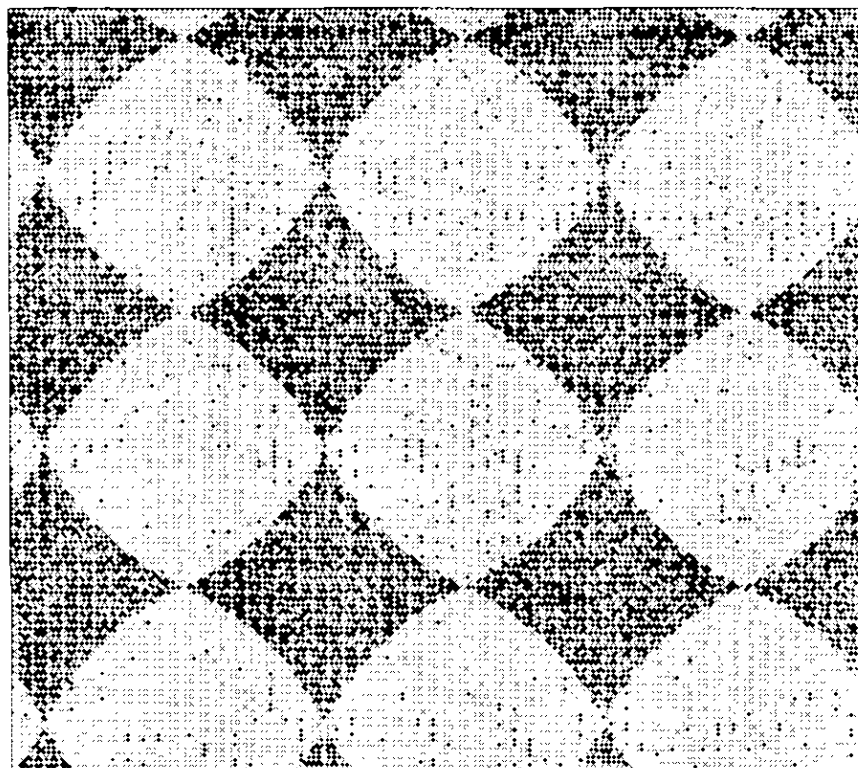
(31) Número de Solicitud
60/362,351

9 Comprobante de pago No. 04 - 65.052

Fecha Agosto 18, 2004

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite 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 accaso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros "Opinión escrita".

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar*

C.C. 39.735.452 DE Usaquén, T.P. 68.228

As. 2711/PCT

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04006712 00000000 Folios: 50
Fecha (UMB): 2004-09-03 14:24:15
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 65,032
FECHA : AGOSTO 18 DE 2004

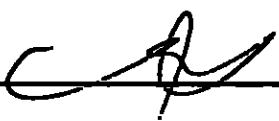
***** COMBIMACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
EBCTOAR UPIVE ASOCIADOS	COMBIMACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	23207647	18/08/2004	8,032,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	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. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **KARNACHI, Anees Abdulquadar**
(34 Nostrand Road, Hillsborough, New Jersey 08844, Estados Unidos de América);
- 2.) **KHALED, Maha, Y.**
(27 Pebbe Beach Drive, Livingston, New Jersey 07039, Estados Unidos de América);
- 3.) **HOLINEJ, Jurij**
(5 Brantwood Terrace, Hackettstown, New Jersey 07840, Estados Unidos de América);
- 4.) **JOSHI, Yatindra**
(38 Walker Drive, Princeton, New Jersey 08540, Estados Unidos de América).

4

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

Clase: A61K 31/196


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

RESUMEN

Se describe un método para tratar un trastorno o condición dependiente de ciclooxigenasa-2, que comprende administrar ácido 5 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético en una cantidad efectiva para tratar dicho trastorno o condición durante aproximadamente 24 horas, comprendiendo administrar oralmente una vez al día a un ser humano, con la necesidad de dicho tratamiento, una o más composiciones farmacéuticas de liberación 10 inmediata comprendiendo ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, y composiciones adecuadas para usarse en tales métodos.

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

DESCRIPCION DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a composiciones para el tratamiento de enfermedades mediadas por ciclooxigenasa-2 y a métodos para estabilizar las composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por ciclooxigenasa-2.

 En particular, esta invención se refiere a composiciones que
10 comprenden ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético.

 Sorprendentemente se ha encontrado que cuando la sustancia de fármaco de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético se formula en forma sólida, por ejemplo, en la forma de tableta, la estabilidad de la sustancia de fármaco se incrementa aumentando el
15 contenido de humedad de la tableta, dentro de una escala relativamente estrecha, más allá de la cual la estabilidad se reduce. Es decir, ciertos productos de degradación de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético se forman a una velocidad mayor en tabletas más secas, lo cual es un aspecto contrario al
20 comportamiento típico de la sustancia de fármaco. En general, la humedad, en la forma de agua, es dañina para la estabilidad del fármaco, y el empaque para formulaciones farmacéuticas frecuentemente contiene alguna forma de material desecante para reducir al mínimo los niveles de humectación.

25 Esta invención proporciona composiciones para tratar

trastornos o condiciones dependientes de ciclooxigenasa-2, que comprenden ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético. Las composiciones comprenden de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético y tienen un nivel de humedad residual ("LOD") de entre aproximadamente 1.5% y aproximadamente 5%. En ciertas modalidades, una composición que comprenda aproximadamente 200 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético tendrán un LOD de entre aproximadamente 2% y 5%, o de entre aproximadamente 2,1 y aproximadamente 4.5%. En otras modalidades, una composición que comprenda 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético tendrán un LOD de entre aproximadamente 1.5% y aproximadamente 4%, o de entre aproximadamente 1.7% y aproximadamente 3.5%. En ciertas modalidades, las composiciones son tabletas, y en otras modalidades, son tabletas cubiertas con película.

En otro aspecto, la invención proporciona granulaciones secas útiles para hacer composiciones farmacéuticas. Las granulaciones secas pueden comprender ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, celulosa microcristalina, monohidratos de lactosa, croscarmelosa de sodio, en donde el nivel de humedad residual de la granulación es de entre aproximadamente 2.5% y aproximadamente 4.5%. El nivel de humedad residual de la granulación también puede ser de entre aproximadamente 3% y aproximadamente 3.75%, por ejemplo, alrededor de 3.5%. En otro

aspecto, la invención proporciona granulaciones secas que comprenden ácido, croscarmelosa de sodio, y povidona, en donde el nivel de humedad residual de granulación es de entre aproximadamente 1.5% y aproximadamente 4%, por ejemplo, de entre
5 aproximadamente 1.7% y aproximadamente 3.5%, por ejemplo, de entre aproximadamente 2% y aproximadamente 3%, por ejemplo alrededor de 2.5%. Las granulaciones antes mencionadas son útiles para hacer tabletas que contienen, por ejemplo, 100, 200, o 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, dichas
10 tabletas tendrán niveles de humedad residual correspondiendo al nivel en la granulación seca utilizada para hacer la tableta.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para estabilizar ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético en una composición farmacéutica. El método comprende producir una
15 composición farmacéutica sólida que comprenda ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, en donde la producción produce una composición con un nivel de humedad residual ("LOD") de entre aproximadamente 1.5% y aproximadamente 5%. En ciertas modalidades, el método producirá una composición comprendiendo
20 alrededor de 200 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, que tendrá un LOD de entre aproximadamente 2% y 5%, o entre aproximadamente 2.1% y aproximadamente 4.5%. En otras modalidades, el método producirá una composición comprendiendo alrededor de 400 mg de ácido 5-
25 metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético que tendrá un LOD de

entre aproximadamente 1.5% y aproximadamente 4%, o de entre aproximadamente 1.7% y aproximadamente 3.5%. En ciertas modalidades, las composiciones producidas son tabletas, y en otras modalidades son tabletas cubiertas con película.

5 Las composiciones farmacéuticas útiles en la práctica de la invención son para administración oral y son formas de dosis de "liberación inmediata". Es decir, las composiciones farmacéuticas útiles en la práctica de la invención no tendrán ni las características farmocodinámicas de las características físicas de las formas de dosis
10 farmacéuticas de liberación extendida. De esta manera, una composición farmacéutica útil en la práctica de la invención, si está en forma sólida, se desintegrará o se disolverá rápidamente, de preferencia en 1 hora a la administración, y la administración de una composición farmacéutica útil en la práctica de la invención dará
15 como resultado una rápida elevación de la concentración de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético en el plasma de la sangre. Preferiblemente, la concentración de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético en el plasma de la sangre alcanzará un máximo después de 2 a 6 horas de la administración
20 oral y después caerá rápidamente debido a la vida media relativamente corta (3 a 6 horas) del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético.

Las formulaciones de fármaco de liberación no inmediata, las cuales no están dentro del alcance de la presente invención o se
25 utilizan, incluyen, entre otras, formulaciones de liberación retrasada

o de liberación sostenida. Las formulaciones de liberación sostenida se pueden subdividir además en formulaciones de liberación prolongada y de liberación controlada. Los sistemas de liberación retraza son aquellos que utilizan una dosificación repetitiva, intermitente de un fármaco de una o más unidades de liberación inmediata incorporadas en una sola forma de dosis. Ejemplos de formulaciones de liberación retrazadas incluyen tabletas y cápsulas de acción de repetición, y tabletas con capa entérica, en donde la liberación a tiempo se logra a través de una cubierta de barrera. Las formulaciones de liberación retraza no producen o mantienen concentraciones uniformes de fármaco en la plasma de la sangre, sino que más bien producen picos y líneas intermitentes de concentración de un fármaco en el plasma de la sangre, las cuales se encuentran dentro de la escala terapéutica para el fármaco.

Las formulaciones de fármaco de liberación sostenida incluyen formulaciones de fármaco que logran una lenta liberación de un fármaco durante un periodo extendido de tiempo. Si una formulación de liberación sostenida puede mantener una concentración constante de fármaco del plasma de la sangre, se denomina en la presente como una formulación de "liberación controlada". Si no mantiene una concentración constante de fármaco en el plasma de la sangre, pero mantiene la concentración del fármaco en la escala terapéutica durante un periodo más largo que el que podría lograrse con una formulación de liberación inmediata, esta se denomina aquí como una formulación de "liberación prolongada". De esta manera, las

formulaciones de liberación controlada mantienen una concentración pico relativamente constante de fármaco en el plasma de la sangre durante un periodo extendido de tiempo, típicamente de 12 a 24 horas; las composiciones de la presente invención no lo hacen.

5 Típicamente, las formulaciones de dosis oral de liberación sostenida se basan en un sistema de difusión, un sistema de disolución, y un sistema osmótico, o un sistema de intercambio de ión.

En los sistemas de difusión, la velocidad de liberación del
10 fármaco se determina a través de su difusión mediante un polímero insoluble en agua. Existen dos tipos de dispositivos de difusión: Dispositivos de depósito, en los cuales un núcleo del fármaco está rodeado por una membrana polimérica y dispositivos de matriz, en los cuales el fármaco disuelto no dispersado es distribuido
15 uniformemente a través de una matriz polimérica inerte. Los métodos típicos usados para hacer dispositivos de tipo depósito incluyen la microencapsulación de partículas de fármaco y el recubrimiento por presión de tabletas o partículas enteras. En general, las partículas cubiertas mediante microencapsulación forman un sistema en donde
20 el fármaco está contenido en la película de recubrimiento, así como en el núcleo de la microcápsula. Algunos materiales típicamente utilizados como el recubrimiento insoluble en agua, solos o en combinación, son gelatina endurecida, metil o etilcelulosas, polihidroximetacrilato, hidroxipropilcelulosa, acetato de polivinilo, y
25 ceras.

Los dispositivos de matriz típicamente se hacen mezclando el fármaco con el material de matriz y después comprimiendo la mezcla a tabletas. Cuando se utilizan matrices de cera, el fármaco generalmente se dispersa en la cera fundida, que después se
5 congela, se granula y se comprime a núcleos. Los sistemas de matriz típicamente tienen una dosis de apresto del fármaco cubierto en el núcleo de matriz de fármaco. Los tipos principales de materiales utilizados en la preparación de dispositivos de matriz son plásticos insolubles, polímeros hidrofílicos y compuestos grasos. Los
10 materiales plásticos incluyen acrilato de metilo-metacrilato de metilo, cloruro de polivinilo y polietileno. Los polímeros hidrofílicos incluyen metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio. Los compuestos grasos incluyen ceras tales como cera de carnauba y triesterato de glicerilo.

15 Las formulaciones de liberación sostenida de tipo de disolución en su mayoría son ya sea sistemas de disolución encapsulados o sistemas de disolución de matriz. Las formulaciones de disolución encapsuladas pueden ser preparadas ya sea cubriendo partículas o
gránulos de fármaco con espesores variables de polímeros
20 lentamente solubles o a través de microencapsulación. Un método común para la microencapsulación es la coacervación, la cual involucra la adición de una sustancia hidrofílica a una dispersión coloidal. La sustancia hidrofílica, la cual cubre las partículas suspendidas, puede ser seleccionada de una amplia variedad de
25 polímeros naturales y sintéticos incluyendo goma laca, ceras,

almidones, acetato-ftalato de celulosa (o butirato) o polivinilpirrolidona. Una vez que el material de recubrimiento se disuelve, todo el fármaco dentro de la microcápsula está disponible inmediatamente para disolución y absorción, permitiendo que la liberación del fármaco sea controlada ajustando el espesor y la velocidad de disolución del recubrimiento. Si se utilizan 3 o 4 espesores de recubrimiento en las microcápsulas que comprenden la formulación, los fármacos serán liberados a tiempos diferentes, predeterminados para dar un efecto pulsátil, de liberación retrasada. Si emplea un espectro de espesores, se puede lograr una concentración de fármaco más constante en la sangre. Las partículas encapsuladas pueden ser comprimidas a tabletas o colocarse en cápsulas. Las formulaciones de liberación sostenidas de disolución de matriz se pueden hacer preparando partículas comprendiendo el fármaco y partículas de polímero lentamente solubles. Dichas partículas pueden ser preparadas congelando el fármaco con un polímero o cera y congelando por aspersión las partículas o enfriando la mezcla de fármaco-recubrimiento y tamizándola. Alternativamente, se puede utilizar un método de dispersión acuosa, en donde una mezcla de fármaco-polímero es rociada o colocada en agua y se recolectan las partículas resultantes. Las partículas de fármaco-polímero después se comprimen a tabletas.

También se han utilizado formulaciones que se basan en gradientes osmóticos para proporcionar la liberación sostenida del fármaco. Típicamente, dichas formulaciones involucran una

membrana, permeable al agua pero no al fármaco, que rodea un núcleo de fármaco. La membrana tiene una pequeña abertura de suministro. El agua fluye a través de la membrana semipermeable, disuelve el fármaco, el cual después es bombeado fuera de la
5 formulación a través de la abertura de suministro. Los materiales que pueden ser usados como una membrana semipermeable son alcohol polivinílico, poliuretano, acetato de celulosa, etilcelulosa, y cloruro de polivinilo.

Las formulaciones de liberación inmediata útiles en la práctica
10 de la invención están destinadas para uso oral y pueden ser preparadas de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas de liberación inmediata. Dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes
15 edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservadores con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetecibles. Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, los cuales son adecuados para la fabricación
20 de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación o de desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes de unión, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia, y agentes
25 lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o

talco. Los excipientes no pueden ser polímeros o ceras solubles en agua, insolubles en agua, o permeables en agua, en donde dichos polímeros o ceras solubles en agua, insolubles en agua o permeables en agua están presentes en una cantidad suficiente para impartir una propiedad de liberación sostenida a la formulación. En una modalidad muy preferida, la composición farmacéutica de liberación inmediata es una tableta.

Se ha encontrado sorprendentemente que el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético experimenta una variedad de procedimientos de degradación cuando se formula como formas de dosis sólidas, por ejemplo, tabletas. Las tabletas con alrededor de 200 mg del agente activo preferiblemente tienen un LOD de 3.5%, con una escala deseable de entre aproximadamente 2.1 y aproximadamente 4.5%. El 65% de las tabletas cargadas con fármaco con aproximadamente 400 mg del ingrediente activo preferiblemente tienen un LOD de aproximadamente 2.5%, con una escala deseable de entre aproximadamente 1.7% y aproximadamente 3.5%. Inesperadamente se ha encontrado que si el LOD en las tabletas se mantiene dentro de los parámetros antes mencionados, el agente activo, es decir, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, es más químicamente estable.

Sorprendentemente, se ha encontrado que las escalas establecidas anteriormente son la ventana óptima de LOD entre dos diferentes trayectorias a través de las cuales el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético se degrada, es decir, una

trayectoria oxidante y una trayectoria cíclica. Las composiciones y métodos de la invención proporcionan composiciones farmacéuticas sólidas para administración oral, que comprenden ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético con niveles mínimos de productos de degradación totales.

Los niveles de dosis oral para ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético son del orden de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 1200 mg por paciente por día. En una modalidad preferida, la cantidad de efectiva es de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 800 mg. En una modalidad muy preferida, la cantidad efectiva es de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 mg. En una modalidad aún más preferida, la cantidad efectiva es de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400 mg. En la modalidad muy preferida, la cantidad efectiva es de aproximadamente 400 mg.

La cantidad de fármaco que puede ser combinada con los materiales de vehículo para producir una sola forma de dosis variará dependiendo del tamaño y peso del receptor, la composición del cuerpo del receptor, y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada para administración oral por receptores seres humanos puede contener de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 1200 mg del agente mezclado con una cantidad apropiada y conveniente del material de vehículo, que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de la composición total. Las formas de unidad de dosis típicamente pueden

contener fármaco en cantidades de 50, 100, 200, 300, 400, 600 u 800 mg. En una modalidad, la composición farmacéutica de liberación inmediata comprende de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 1200 mg del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético. En una modalidad preferida, la composición farmacéutica de liberación inmediata comprende de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 600 mg del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético. En una modalidad más preferida, la composición farmacéutica de liberación inmediata comprende de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 400 mg del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético. En la modalidad muy preferida, la composición farmacéutica de liberación inmediata comprende aproximadamente 400 mg del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético. En una modalidad particular, la composición de liberación inmediata comprende una cápsula o tableta. En otra modalidad, la formulación farmacéutica de liberación inmediata comprende una tableta cubierta con película.

Típicamente, las composiciones de la invención comprenden ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético a un nivel de carga de fármaco de 50% a 90% en peso basándose en el peso de la composición.

En un aspecto particular, esta invención proporciona una tableta de liberación inmediata comprendiendo alrededor de 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, en donde la tableta comprende de entre aproximadamente 60% y

aproximadamente 70% del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético en peso. La tableta de liberación inmediata puede comprender alrededor de 65% de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético en peso. En otro aspecto la invención
5 proporciona una tableta de liberación inmediata comprendiendo alrededor de 200 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, en donde la tableta comprende alrededor de 50% de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético en peso.

10 Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente dependerá de una variedad de factores, incluyendo la edad, el peso del cuerpo, salud en general sexo, dieta, tiempo de administración velocidad de excreción, combinación de fármaco y el tipo y severidad de la enfermedad particular que
15 experimenta terapia. Para muchos pacientes, una escala de dosis de una vez al día de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 1200 mg por día, o de ente aproximadamente 200 y aproximadamente 400 mg por día, es indicada.

La invención proporciona, en un aspecto adicional, una tableta
20 altamente comprimida con una alta carga de fármaco. La tableta puede ser pequeña en dimensión, por ejemplo, con un diámetro de 10 a 20 mm, preferiblemente de 15 a 20, muy preferiblemente de 17 a 18 mm, un anchura de 5 a 10 mm, de preferencia de 6.5 a 7.5 mm. El espesor de la tableta es de aproximadamente 4 a 8 mm, de
25 preferencia de 4.5 a 6.5 mm, muy preferiblemente de 5.0 mm. Se

utilizan fuerzas de compresión de entre 10 a 20 kilo Newtons para preparar la tableta comprimida. Los beneficios de esta alta carga de fármaco incluyen biodisponibilidad mejorada, características de liberación y condescendencia.

5 A continuación se presenta una descripción a manera de ejemplo solamente, de las composiciones de la invención.

EJEMPLO 1

Preparación de Formulaciones

10

CUADRO 1

15

Ingrediente		Cantidad por 200 mg de lote de tableta (kg)
Granulación de núcleo		
Sustancia de fármaco de ácido		50**
5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético		
Celulosa microcristalina, NF (pH 101)		12.85
20	Monohidrato de lactosa, NF	11.65
	Croscarmelosa de sodio, NF	1
	Povidona, USP	4
	Dióxido de titanio, USP	2
	Agua, purificada ***, USP	20.375
25	Fase Extra Granular	
	Celulosa microcristalina, NF (pH 102)	13
	Croscarmelosa de sodio, NF	3

	Dióxido de titanio, USP	2
	Estearato de magnesio, NF	0.5
5	Recubrimiento	
	Blanco de Opadry	2.801****
	Amarillo de Opadry	2.0****
	Rojo de Opadry	0.4****
	Negro de Opadry	0.0504****
10	Agua, purificada *** USP	20.758

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

- 15 *** Removida durante procesamiento.
- **** Incluyen un exceso del 50% para pérdida durante el procedimiento de recubrimiento.

El Cuadro 1 anterior, establece la fórmula para un lote de aproximadamente 250,000. tableteas cubiertas con película, de liberación inmediata de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético. Para hacer las tabletas, el dióxido de titanio se dispersó en agua, seguido por la adición de povidona y mezclado durante 20 minutos para hacer una suspensión de povidona/dióxido de titanio. La sustancia de fármaco, lactosa, 25 celulosa microcristalina y croscarmelosa se mezclaron en un mezclador de alto esfuerzo cortante (por ejemplo, un Collette Gral) durante 5 minutos para formar una mezcla de fármaco. La mezcla de

fármaco se granuló en un mezclador de alto esfuerzo cortante con la suspensión de povidona/dióxido de titanio. La suspensión se bombeo a una velocidad de 3 kg/minuto hacia la mezcla de fármaco. La mezcla resultante se mezcló durante 90 segundos adicionales
5 después de que toda la suspensión se agregó. La granulación húmeda se secó en un secador de lecho de fluido, utilizando una temperatura de aire de entrada de 50°C para formar una granulación seca. El objetivo del agua residual en la granulación seca es de 3.5% (con una escala aceptable de 2.1-4.5%). La granulación seca se hizo
10 pasar a través de un tamiz utilizando un molino (oscilador) y un tamiz de 30 mallas. Los pasos previos se repitieron para hacer una segunda granulación seca.

El dióxido de titanio de la fase extra-granular se hizo pasar a través de un tamiz manual de 60 mallas. Las granulaciones secas se
15 mezclaron con la celulosa microcristalina de fase extra-granular, croscarmelosa de sodio y dióxido de titanio en un mezclador de doble coraza durante 300 revoluciones para formar una penúltima mezcla. Se hizo pasar estearato de magnesio a través de un tamiz manual de 60 mallas y se mezcló con la penúltima mezcla en un
20 mezclador de doble coraza durante 50 revoluciones para formar una mezcla formadora de tableta. La mezcla formadora de tableta se prensó en tabletas utilizando una prensa de tabletas y punzones ovalados.

Los polvos de recubrimiento (Opadry) se mezclaron con agua
25 purificada para hacer una suspensión de recubrimiento de 15% p/p.

Las tabletas se cubrieron con película con la suspensión de recubrimiento en una charola de recubrimiento utilizando una temperatura de entrada de aire de 60°C a 75°C. El Cuadro 2 establece los contenidos de una tableta cubierta con película de 200 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético.

CUADRO 2

	Ingrediente	Cantidad teórica (mg)	Función
10	Núcleo		
	Sustancia de fármaco de ácido	200	sustancia
	5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético		activa
15	Celulosa microcristalina (pH 101)	51.4	llenador
	Lactosa	46.6	llenador
	Povidona	16	aglutinante
	Dióxido de titanio	8	color
	Croscarmelosa de sodio	4	desitengrante
20	Agua, purificada *	Q. S.	líquido de granulación
	Fase extra-granular		
	Celulosa microcristalina (pH 102)	52	llenador
	Croscarmelosa de sodio	12	desintegrante
25	Dióxido de titanio	8	color
	Estearato de magnesio	2	lubricante
	Peso de núcleo	400	

Recubrimiento

	Blanco de opadry (00F18296)	7.4676	color
	Amarillo de opadry (00F18296)	5.3312	color
	Rojo de opadry (00F15613)	1.0668	color
5	Negro de opadry (00F17713)	0.1344	color
	Agua, purificada *	C. S.	Solvente de recubrimiento
10	Peso total	414	

* removida durante el procesamiento

Una tableta con 400 mg de sustancia de fármaco puede ser formulada como sigue:

15

CUADRO 3

400 mg de composición de formulación

20	% p/p	Ingrediente	Mg/dosis	kg/lote
		Granulación		
	65.04	Sustancia de fármaco	400.00	20.00
	2.15	Croscarmelosa de sodio, NF (Ac-Di-Sol)	13.22	0.661
25	6.60	Povidona K30, USP	40.59	2.029
	18.12	Agua purificada, USP*	Cs	Cs
		Mezcla		
	23.56	Mezcla microcristalina, NF (Avicel pH 102)	144.90	6.066

2.15	Croscarmelosa de sodio, NF (Ac-Di-Sol)	13.22	0.553
0.50	Estearato de magnesio, NF (fuente vegetal)	3.07	0.128
5	Recubrimiento de película		
84.46	Opadry, blanco global 00F18296	15.2028	0.296637
14.03	Opadry, rojo global 00F15613	2.5254	0.049275
1.51	Opadry, negro global 00F17713	0.2718	0.005303
	Agua purificada, USP*	Cs	1.990218
10	Peso de Tableta Cubierta con Película		
		633.00	

* No aparece en el producto final. El porcentaje de agua agregada utilizada para granulación con base en el peso seco de la sustancia de fármaco y croscarmelosa de sodio.

Las tabletas se formularon mezclando primero el aglutinante de polivinilpirrolidona con agua, seguido por la adición de la sustancia de fármaco y croscarmelosa de sodio a la solución de povidona. Esta mezcla se granuló en un mezclador de Gral. La granulación resultante se secó en un secador de lecho de fluido para producir una granulación seca con un LOD de aproximadamente 2.5%, con una escala aceptable de 1.7% a 3.5%, y se tamizó a través de un tamiz de oscilación de 18 mallas. La celulosa microcristalina (Avicel pH-102, NF) se mezcló con croscarmelosa de sodio y la mezcla resultante se tamizó a través de un tamiz de 18 mallas. La mezcla

tamizada se mezcló con la granulación seca tamizada de polivinilpirrolidona, sustancia de fármaco, y croscarmelosa de sodio. La mezcla resultante después se mezcló con estearato de magnesio que se había tamizado a través de un tamiz de 18 mallas. La mezcla
5 resultante después se comprimió en una prensa formadora de tabletas.

Todas las patentes, solicitudes de patente, y otras publicaciones presentadas aquí se incorporan aquí expresamente por referencia en su totalidad. En caso de un conflicto entre la presente
10 especificación y el material incorporado por referencia, la presente especificación esta bajo control.

REIVINDICACIONES

1.- Una composición farmacéutica sólida para tratar un trastorno o condición dependiente de ciclooxigenasa-2, que
5 comprende de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, en donde los niveles de humedad residual de dicha composición están dentro de aproximadamente 1.5% y aproximadamente 5%.

2.- La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la
10 reivindicación 1, que comprende aproximadamente 200 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, en donde el nivel de humedad residual de dicha composición es de entre aproximadamente 2% y aproximadamente 5%.

3.- La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la
15 reivindicación 2, en donde el nivel de humedad residual de dicha composición es de entre aproximadamente 2.1% y aproximadamente 4.5%.

4.- La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la
reivindicación 3, en donde el nivel de humedad residual de dicha
20 composición es de aproximadamente 3.5%.

5.- La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la
reivindicación 1, que comprende aproximadamente 400 mg de ácido
5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, en donde el nivel
residual de dicha composición es de entre aproximadamente 1.5% y
25 aproximadamente 4%.

6.- La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende aproximadamente 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, en donde el nivel residual de dicha composición es de entre aproximadamente 1.7% y 5 aproximadamente 3.5%.

7.- La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el nivel de humedad residual de dicha composición es de aproximadamente 2.5%.

8.- La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la 10 reivindicación 3, en donde dicha composición es una tableta.

9.- La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicha composición es una tableta.

10.- La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicha composición es una tableta.

15 11.- La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicha composición es una tableta.

12.- Un método para estabilizar ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético en una composición farmacéutica sólida, que comprende producir una composición farmacéutica sólida que 20 comprende ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, en donde dicha composición tiene un nivel de humedad residual de entre aproximadamente 1.5% y aproximadamente 5%.

13.- El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la composición farmacéutica sólida comprende alrededor 200 mg de 25 ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, y en donde el

nivel de humedad residual de dicha composición es de entre aproximadamente 2% y aproximadamente 5%.

14.- El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la composición farmacéutica sólida comprende alrededor 200 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, y en donde el nivel de humedad residual de dicha composición es de entre aproximadamente 2.1% y aproximadamente 4.5%.

15.- El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica sólida comprende alrededor 200 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, y en donde el nivel de humedad residual de dicha composición es de entre aproximadamente 3% y aproximadamente 4%.

16.- El método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la composición farmacéutica sólida comprende alrededor de 200 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, y en donde el nivel de humedad residual de dicha composición es de aproximadamente 3.5%.

17.- El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la composición farmacéutica sólida comprende aproximadamente 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, en donde el nivel de humedad de dicha composición es de entre aproximadamente 1.5% y aproximadamente 4%.

18.- El método de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la composición farmacéutica sólida comprende aproximadamente 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, en donde

el nivel de humedad de dicha composición es de entre aproximadamente 1.7% y aproximadamente 3.5%.

19.- El método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la composición farmacéutica sólida comprende aproximadamente 400
5 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, en donde el nivel de humedad de dicha composición es de entre aproximadamente 2% y aproximadamente 3%.

20.- El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la composición farmacéutica sólida comprende alrededor de 400 mg
10 de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, y en donde el nivel de humedad de dicha composición es de aproximadamente 2.5%.

21.- Una granulación seca que comprende ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, celulosa microcristalina,
15 monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio, en donde el nivel de humedad residual de dicha granulación es de entre aproximadamente 2.5% y aproximadamente 4.5%.

22.- La granulación seca de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el nivel de humedad residual de dicha granulación es de
20 entre aproximadamente 3% y aproximadamente 3.75%.

23.- La granulación seca de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el nivel residual de dicha granulación es de aproximadamente 3.5%.

24.- Una granulación seca que comprende ácido 5-metil-2-(2'-
25 cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, croscarmelosa de sodio, povidona,

en donde el nivel de humedad residual de dicha granulación es de entre aproximadamente 1.5% y aproximadamente 4%.

25.- La granulación seca de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el nivel de humedad residual de dicha granulación es de
5 entre aproximadamente 1.7% y aproximadamente 3.5%.

26.- La granulación seca de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el nivel de humedad residual de dicha granulación es de aproximadamente 2% y aproximadamente 3%.

27.- La granulación seca de acuerdo con la reivindicación 26,
10 en donde el nivel de humedad residual de dicha granulación es de aproximadamente 2.5%.

28.- Una composición farmacéutica sólida que comprende la granulación seca de la reivindicación 21.

29.- Una composición farmacéutica sólida que comprende la
15 granulación seca de la reivindicación 22.

30.- Una composición farmacéutica sólida que comprende la granulación seca de la reivindicación 25.

31.- Una composición farmacéutica sólida que comprende la granulación seca de la reivindicación 26.

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.	PO/EP 0 3 / 0 2 3 2 2 ✓
International Filing Date	0 6 . 0 3 . 2 0 0 3 0 6 MAR 2003 ✓
EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION Name of receiving Office and "PCT International Application"	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) 4 -32394A/USN	

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

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

This person is:

- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
INState (that is, country) of residence:
US

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☒ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

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

This person is:

- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
USState (that is, country) of residence:
US

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☒ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

HOLINEJ, Jurij
5 Brantwood Terrace
Hackettstown, NJ 07840
US

This person is:

- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
USState (that is, country) of residence:
US

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☒ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

JOSHI, Yatindra
38 Walker Drive
Princeton, NJ 08540
US

This person is:

- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
USState (that is, country) of residence:
US

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☒ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

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 ⁴ HU Hungary ⁵ RO Romania
- ☒ 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, SI Slovenia, 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 | ☒ SC Seychelles |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☐ SD Sudan |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SE Sweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ 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 | ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☒ FI Finland | ☒ MX Mexico | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ MZ Mozambique | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ GD Grenada | ☐ NO Norway | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GE Georgia | | ☐ ZM Zambia |
| ☒ GH Ghana | | ☒ ZW Zimbabwe |

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

- ☒ NI Nicaragua (from 6 March 2003) ☐
- ☐

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(1) 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. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 07 March 2002 ✓ (07.03.02)	60/362,351 ✓	US ✓		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | | |
|---|--|---|--|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : | |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : | |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : | |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : | |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : | |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) in paper form, the following number of sheets:

request (including declaration sheets) : 6
 description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) : 14
 claims : 5
 abstract : 1
 drawings : 1

Sub-total number of sheets : 26

sequence listings :

tables related thereto :

(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)

Total number of sheets : 26

(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))(i) ☐ sequence listings(ii) ☐ tables related thereto(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii))(i) ☐ sequence listings(ii) ☐ tables related thereto

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the

☐ sequence listings:☐ tables related thereto:

(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)

This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):

- | | Number of items |
|---|-----------------|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 1 |
| 2. ☐ original separate power of attorney | : |
| 3. ☐ original general power of attorney | : |
| 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36871 + 48171 | 2 |
| 5. ☐ statement explaining lack of signature | : |
| 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) | 1 |
| 7. ☐ translation of international application into (language): | : |
| 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material | : |
| 9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers) | : |
| (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application): | : |
| (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter | : |
| (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column | : |
| 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers) | : |
| (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) | : |
| (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) | : |
| (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column | : |
| 11. ☐ other (specify): | : |

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application:

English

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

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

25.02.2003

GROS, Florent AV 36871 + 48171

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:

06 MAR 2003

(06.03.03)

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 11(2):

5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /

6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

2. Drawings:

☐ received:☐ not received:

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 September 2003 (12.09.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/074041 A1

- (31) International Patent Classification⁷: A61K 31/196, 9/20

(21) International Application Number: PCT/EP03/02322

(22) International Filing Date: 6 March 2003 (06.03.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/362,351 7 March 2002 (07.03.2002) US

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

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH (AT/AT); Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): KARNACHI, Anees Abdulquader (IN/US); 34 Nostrand Road, Hillsborough, NJ 08844 (US). KHALED, Maha, Y. (US/US); 27 Pebble Beach Drive, Livingston, NJ 07039 (US). HOLINEI, Jurij (US/US); 5 Brantwood Terrace, Hackensack, NJ 07840 (US). JOSHI, Yatindra (US/US); 38 Walker Drive, Princeton, NJ 08540 (US).

(74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (national): AR, 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, NL, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

Published:
— with international search report

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



WO 03/074041 A1

- (54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
- (57) Abstract: A method of treating a cyclooxygenase-2 dependent disorder or condition comprising administering 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid in an amount effective to treat such a disorder or condition for about 24 hours, comprising administering orally once a day to a human in need of such treatment one or more immediate release pharmaceutical compositions comprising 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenylacetic acid, and compositions suitable for use in such methods.

05.08.2003
4 -32394A/USN
Patrick E. Crawley

VT
PCT
EP03/02322

36

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Attn. Gros, Florent
CH-4002 Basel
SWITZERLAND

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

Corporate Intellectual Property

(PCT Rule 44.1)

05. Juni 2003

APPL.	M/D	F/L	PS	Copy	Date of mailing (day/month/year)
-------	-----	-----	----	------	-------------------------------------

05/06/2003

Applicant's or agent's file reference

4 -32394A/USN

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/EP 03/ 02322

International filing date

(day/month/year) 06/03/2003

Applicant

NOVARTIS AG

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

Filing of amendments and statement under Article 19:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau.

If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Authorized officer

Natalia Morancho Alcaine

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

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

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

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

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

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

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

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

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

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

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

How?

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

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

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

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

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

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

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

40

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4 -32394A/USN	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/ 02322	International filing date (day/month/year) 06/03/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/03/2002
Applicant NOVARTIS AG		

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

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



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

1. Basis of the report

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



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

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



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



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



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

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

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

4. With regard to the title,

the text is approved as submitted by the applicant.



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

SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING LUMIRACOXIB

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.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/196 A61K9/20

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, L	WO 03 020261 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); BATEMAN SIMON DAVI) 13 March 2003 (2003-03-13) L: priority page 4, line 22 -page 16, line 6; claims	1-31
P, X	WO 02 20090 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); GIMONA ALBERTO (CH) 14 March 2002 (2002-03-14) page 9, line 14 -page 14, line 9 page 17, line 16 -page 24, line 16; claims	1-31
A	WO 99 11605 A (NOVARTIS AG) 11 March 1999 (1999-03-11) page 19, line 7-24	1-31

☐ 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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 May 2003

Date of mailing of the international search report

05/06/2003

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. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Venturini, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02322

43

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03020261	A	13-03-2003	WO 03020261 A1	13-03-2003
WO 0220090	A	14-03-2002	AU 1390002 A	22-03-2002
			WO 0220090 A2	14-03-2002
			NO 20031095 A	10-03-2003
			US 2002061932 A1	23-05-2002
WO 9911605	A	11-03-1999	AT 237580 T	15-05-2003
			AU 743371 B2	24-01-2002
			AU 9534098 A	22-03-1999
			BR 9812010 A	12-12-2000
			CN 1268112 T	27-09-2000
			DE 69813570 D1	22-05-2003
			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

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 -32394A/USN	
International application No. PCT/EP 03/02322	International filing date (day/month/year) 08 March 2003 (08.03.03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 07 March 2002 (07.03.02)	
Title of invention SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING LUMIRACOXIB			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 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 name; 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 name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) KARNACHI, Anees Abdulquadar 34 Nostrand Road Hillsborough, NJ 08844 US			
State (that is, country) of nationality: IN		State (that is, country) of residence: US	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP 03/02322

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

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

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

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

State (that is, country) of nationality:
US

State (that is, country) of residence:
US

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

HOLINEJ, Jurij
5 Brantwood Terrace
Hackettstown, NJ 07840
US

State (that is, country) of nationality:
US

State (that is, country) of residence:
US

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

JOSHI, Yatindra
38 Walker Drive
Princeton, NJ 08540
US

State (that is, country) of nationality:
US

State (that is, country) of residence:
US

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

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

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

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☐ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☒ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

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

GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
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:

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 listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☒ other (specify): copy of general authorization 46171 |

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



13.06.2003

GRUBB, Philip AV 36671 + 46171

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:

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property

13. Aug. 2003

APPL M/D F/L PS Copy:

PCT

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

GRUBB, Philip
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 11/08/2003

Applicant's or agent's file reference
4 -32394A/USN

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP 03/02322

International filing date (day/month/year)
06/03/2003

Priority date (day/month/year)
07/03/2002

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.

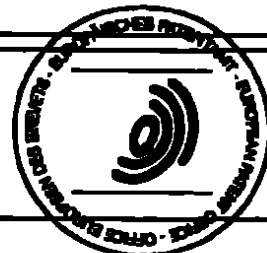
Name and mailing address of the IPEA/



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 -32394A/USN	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 03/ 02322	International filing date (day/month/year) 06/03/2003	Priority date (day/month/year) 07/03/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/196		
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 17/06/2003	Date of completion of this report 06/08/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 eprmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer SEEGERT K Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No.PCT/ EP 03/ 02322

I. Basis of the report

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

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

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

51

RAD: 04-86712

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 Secv: 0 Seac: 0			

Presencia		Codigo	Nombre
1	5376	ESCOBAR URIBE JIMENA	
2	267	ESCOBAR URIBE IGNACIO	

Encontrados (1/1) registro(s)			

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripción de la invención	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ☒	INCOMPLETA ()	()

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

ESQUEMA DE TRAZADO ()	
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	() ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	() ()
Representación gráfica del esquema de trazado	() ()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	() ()
COMPLETA ()	INCOMPLETA () ()

Firma Responsable



Fecha



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
NOVARTIS AG.

Oficio N° 000037

ASUNTO:	Radicación N°	04-86712
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/02322
	Fecha inicio fase nacional	07/10/2004
	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).
- El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular unica 5.2.9).

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, 11.7.2004