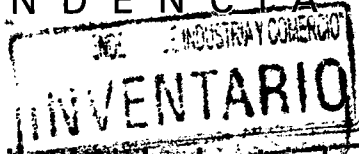


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

Organización CSA Ltda

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD



PATENTE DE INVENCION

11/7/10

07-62874

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

"FORMULACION DE ACECLOFENACO PARENTERAL, LIQUIDA, NO ACIOSA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 9/08; 32/119

71. SOLICITANTE

VENUS REMEDIES LIMITED

DOMICILIO

PANCHKULA - INDIA

74. APODERADO

JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

22. BOGOTÁ, D. C.,

(FORMA P-10)

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

SOLICITUD DE: PATENTE EN COLOMBIA

①

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **VENUS REMEDIES LIMITED**

Dirección: **S.C.O. 39, Sector 26, Madhya Marg, Chandigarh 160 019 - IN**
Nacionalidad o Domicilio: **India**

Lugar de Constitución: **Panchkula - India**

Teléfono:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número ☐ Cual ☐

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO (74)**

Nombre: **JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR**

Dirección: **Cr. 17 No. 88-23 Of. 205**

Teléfono: **655.77.95** Fax: **621.25.42**

E-mail: **info@reyes-abogados.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número **79.152.473** TPA **44655**

④

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: **CHAUDHARY Manu**

Dirección: **51-52, Industrial Area, Phase-1, Panchkula 134 113, Haryana - IN**

Nacionalidad o Domicilio: **India**

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/IN2005/000339**

Fecha **19 de octubre de 2005**

Publicación Internacional No. **WO 2006/054315 A1**

Fecha **26 de mayo de 2006**

⑥

Título (54)

FORMULACIÓN DE ACECLOFENACO PARENTERAL, LÍQUIDA, NO ACUOSA

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/08 ; 31/19

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

INDIA

(32) Fecha

22.11.2004

(31) Número de Solicitud

2332/DEL/2004

⑨

Comprobante de pago No.

**07-49.115
07-49.116
07-49.898**

Fecha

**Junio 20 de 2003
Junio 20 de 2003
Junio 21 de 2003**

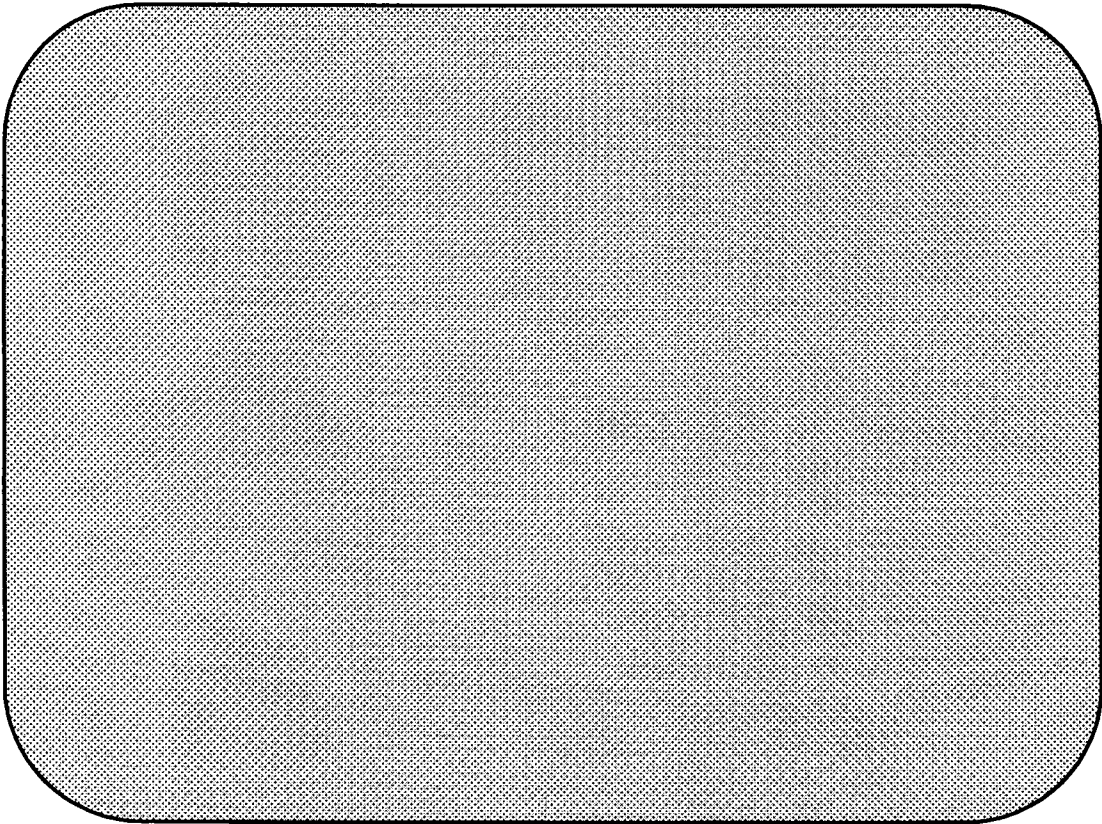
2

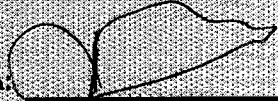
8	PRIORIDAD: SI ☒ NO ☐	País de origen	No. de Solicitud	Fecha
		INDIA	2332/DEL/2004	22.11.2004
	PRIORIDAD DE EXPOSICIONES SI ☐ NO ☐	Nombre de la exposición	Lugar de Celebración	Fecha

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación (más de 150)
- ☒ Comprobante de pago de la tasa por concepto reivindicación de prioridad
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Artes finales 12 x 12 cm, 2 ejemplares
- ☒ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Certificado de registro en el caso del artículo 6° quinquies del Convenio de París
- ☐ Autorizaciones requeridas según los artículos 135 y 136 de la Decisión 486
- ☐ Reglamento de uso, si es el caso (marcas de certificación, colectivas y denominaciones de origen)
- ☐ Designación de zona geográfica, si es el caso (denominaciones de origen)
- ☐ Reseña de calidades, reputación y características de los productos, (denominaciones de origen)
- ☐ Designacion de zona geográfica, si es el caso (denominaciones de origen)
- ☐ Copia de estatutos del solicitante, si es el caso (marcas colectivas, de certificación, denominaciones de origen)
- ☐ Lista de integrantes, si es el caso (marcas colectivas o de certificación)

11 REPRODUCCIÓN DEL SIGNO A REGISTRAR



12	NOMBRE: JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR	FIRMA: 
		C.C.79.152.473 T.P.44655

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

CONSULADO DE COLOMBIA
NUEVA DELHI

No.52/2007

LA SUSCRITA CONSEJERA ENCARGADA DE LAS
FUNCIONES CONSULARES ANTE LA EMBAJADA DE COLOMBIA EN NUEVA
DELHI, INDIA,
VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

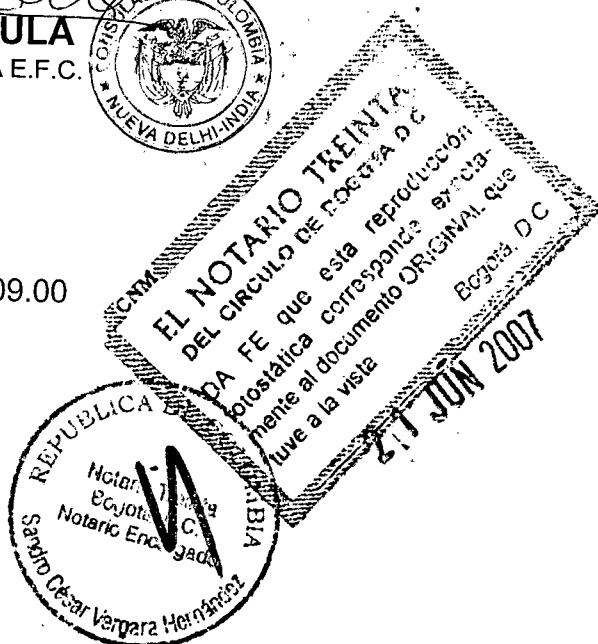
QUE EL SEÑOR SHEKHAR YADAV, OFICIAL REGIONAL (OI) DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE INDIA, QUIEN AUTENTICO LA FIRMA DEL SEÑOR RAJIVE GOEL DE LA EMPRESA VENUS REMEDIES LTD. FIRMANTE DEL PRESENTE DOCUMENTO, EJERCIÓ EN LA FECHA LAS FUNCIONES INDICADAS Y SU FIRMA CORRESPONDE A LA REGISTRADA EN ESTE CONSULADO; QUE LA EMPRESA VENUS REMEDIES LTD. ESTA CONSTITUIDA DE ACUERDO CON LAS LEYES DE INDIA Y CUMPLE SU OBJETO CONFORME A LAS MISMAS (SEGÚN DECLARACION NOTARIAL ADJUNTA AL DOCUMENTO), DOMICILIADA EN PANCHKULA, INDIA; QUE EL SEÑOR RAJIVE GOEL DE LA EMPRESA ARRIBA MENCIONADA, ESTA FACULTADO PARA FIRMAR EL PRESENTE DOCUMENTO.

DADO EN NUEVA DELHI A LOS QUINCE DIAS (15) DEL MES DE JUNIO DE DOS MIL SIETE (2007).


OLGA BULA
CONSEJERA E.F.C.



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y
DERECHOS CONSULARES: US \$109.00
(Ciento nueve Dólares Americanos)



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JUN 21 P 1:00

JCB
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

618442

600 Bula
COTA PARA ADELANTAR EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



REYES & REYES
A B O G A D O S



POWER OF ATTORNEY

PODER

Be it known that I/we the undersigned, acting on behalf of **VENUS REMEDIES LIMITED**, a corporation incorporated in Panchkula, 134113-IN, India, do hereby grant to **JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR**, CC 79152473 and TPA 44655 and/or **JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR**, CC 80419709 and TPA 92189 (CSJ), a full and sufficient Power of Attorney to ask before the national patent and trademark authorities of Colombia for the issuance, maintenance, and renewal of Patents and Trademarks, to which end they shall be empowered to take all necessary steps before the said authorities for the object stated, to file applications, claim foreign priorities, file PCT national phase applications, make protests, declaration and oppositions, enter appeals and objections, pay taxes, receive documents, accept transfers, withdraw applications, recover any sums of money and do all and whatsoever shall be necessary before any judicial or administrative authorities, with power also to appoint a substitute hereunder, in the terms of section 70 of Colombian Civil Procedures Code (CPC).

Conste que el/los abajo firmantes, actuando en nombre y representación de **VENUS REMEDIES LIMITED**, sociedad constituida y domiciliada en Panchkula, 134113-IN, India, otorga (n) a **JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR**, CC 79152473 y TPA 44655 y/o **JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR**, CC 80419709 y TPA 92189 (CSJ), poder especial, amplio y suficiente para solicitar en su nombre y representación, ante las autoridades nacionales competentes en la República de Colombia, la obtención, manutención y renovación de patentes y marcas de todas los tipos y clases, a cuyo efecto lo (s) faculta (n) para realizar ante las autoridades administrativas, o judiciales todas las gestiones inherentes o necesarias para dar cabal cumplimiento al objeto de este poder, en especial para presentar solicitudes, invocar prioridades, presentar solicitudes de fase nacional PCT, presentar documentos y declaraciones, oposiciones, apelaciones, reclamos y demandas, pagar tasas, recibir documentos, aceptar transferencias, desistir y recibir, así como para sustituir el presente mandato, además de las facultades señaladas por el artículo 70 del C.P.C.

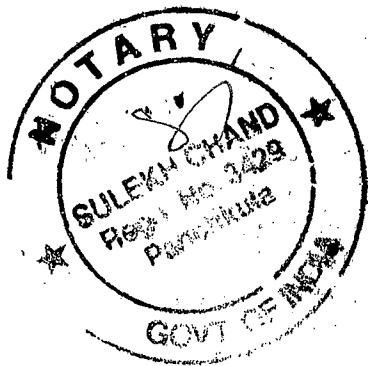
Done and signed at
PANCHKULA

Date: May 25th, 07

Dado y firmado en
PANCHKULA

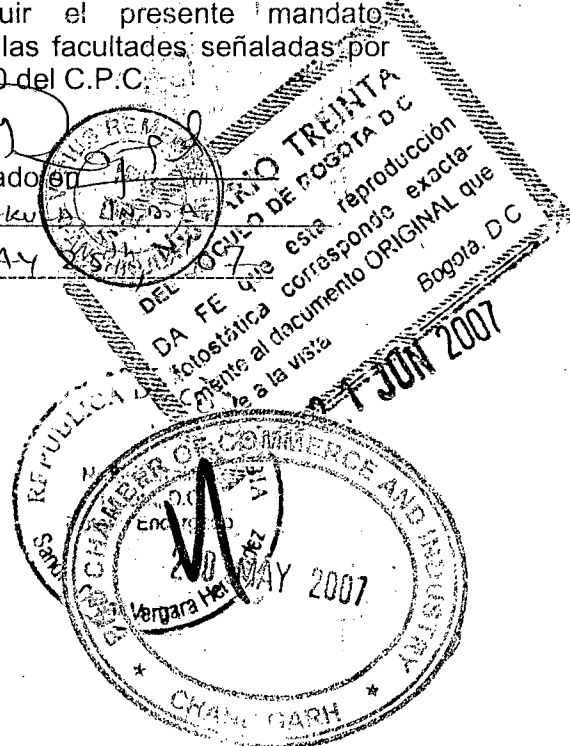
Fecha:

MAY 25th



ATTESTED

R.C. PANCHKULA
Asstt. Resident Director
PHD Chamber of Commerce and Industry
#107/18-A, Chandigarh



ATTESTED AS IDENTIFIED

NOTARY PUBLIC
PANCHKULA (HRY)

I know Deponent/Executant who has put his Signatures/Thumb in my presence on

12 8 MAY 2007

12 8 MAY 2007

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE US\$ 9⁼
PAGADOS DERECHOS CONSULARES US\$ 15⁼

**CONSULADO DE COLOMBIA
NUEVA DELHI**

No. 1486/07

El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA
que el señor Shekhar Yadav
que autoriza el presente documento, ejerce
legalmente en la fecha allí expresada las
funciones de Ministro de Comercio Exterior
y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que usa y
acostumbra en sus actos oficiales.

El Cónsul no asume responsabilidad alguna
por el contenido del documento.



[Signature]
OLGA BOLA
Consul de Colombia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

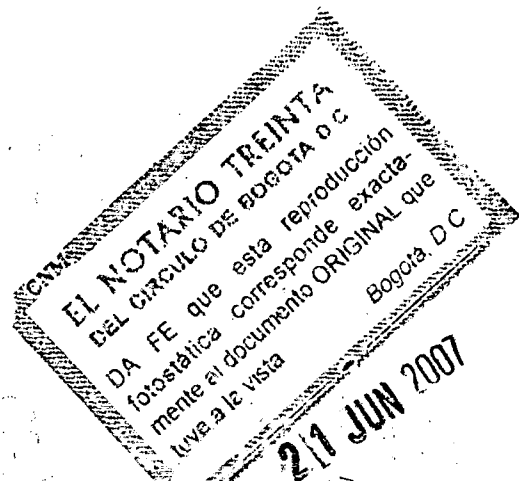
2007 JUN 21 P 1:00

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

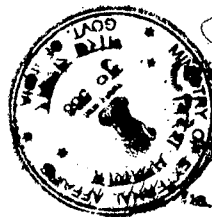
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

618443

[Signature]
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



30 MAY 2007



[Signature]
Shekhar Yadav / SHEKHAR YADAV
Section Officer (CPV)
CPV Division
Ministry of External Affairs, N. Delhi

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 May 2006 (26.05.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/054315 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/08 (2006.01) A61K 47/00 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01) C07C 229/42 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01) C07C 57/38 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IN2005/000339

(22) International Filing Date: 19 October 2005 (19.10.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

2332/DEL/2004 22 November 2004 (22.11.2004) IN

(71) Applicant (for all designated States except US): **VENUS REMEDIES LIMITED** [IN/IN]; S.C.O. 39, Sector 26, Madhya Marg, Chandigarh 160 019 (IN).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **CHAUDHARY, Manu** [IN/IN]; 51-52, Industrial Area, Phase-1, Panchkula 134 113, Haryana (IN).

(74) Agent: **DUBEY, Rajkumar**; Dubey & Partners - Advocates, 310 New Delhi House, 27 Barakhamba Road, New Delhi 110 001 (IN).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

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



WO 2006/054315 A1

(54) Title: NONAQUEOUS LIQUID PARENTERAL ACECLOFENAC FORMULATION

(57) Abstract: A nonaqueous liquid parenterally deliverable pharmaceutical formulation, and more particularly a nonaqueous liquid parenteral Aceclofenac formulation comprising the selective NSAID Aceclofenac, is disclosed. A process of preparing Aceclofenac formulation, the therapeutic dosage form and storage of dose, and the method of treating a subject having a condition or a disorder wherein treatment with NSAID is indicated, are also disclosed. Diclofenac formed by conversion of Aceclofenac is solubilized by the nonaqueous solubilizer(s), which are substantially inert with respect to such conversion. The composition has Aceclofenac salt stabilizing means for inhibiting precipitation of Aceclofenac. The compositions disclosed in the present invention are stable upon storage at room temperature and at refrigerated temperatures. Compositions disclosed in the present invention, whether ready-to-use or requiring dilution prior to administration, can be prepared by inexpensive processes disclosed herein.

Title:**NON AQUEOUS LIQUID PARENTERAL ACECLOFENAC FORMULATION****FIELD OF INVENTION**

5

The present invention generally relates to nonaqueous liquid parenterally deliverable pharmaceutical formulation and more particularly to nonaqueous liquid parenteral Aceclofenac formulation comprising the selective NSAID Aceclofenac and still more particularly to pharmaceutically acceptable salts of Aceclofenac. The invention also relates to a process of preparing Aceclofenac formulation, the therapeutic dosage form and storage of dose, and the method of treating a subject having a condition or a disorder wherein treatment with NSAID is indicated.

15

BACKGROUND OF INVENTION

The non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) has a wide range and it is available both in non-prescription and prescription mode. The major groups of NSAID are as follows:

20

- a. Salicyclic acid group: aspirin (acetyl salicyclic acid), Choline magnesium trisalicylate, diflunisal and salsalate.
- b. Propionic acid group: fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, and oxaprozin.
- 25 c. Acetic and acid group: diclofenac, aceclofenac, indomethacin, sulindac, and tolmetin.
- d. Enolic acid group: meloxicam and piroxicam.
- e. Fenamic acid group: meclofenamate and mefenamic acid.
- f. Naphthylalkenone group: nabumetone.
- 30 g. Pyarnocarboxylic acid group: etodalac.
- h. Pyrrole group: Keterolac.
- i. COX-2 inhibitor group: Celecoxib, valdecoxib and rofecoxib.

Some of different NSAIDs are available in one or more forms like tablets, injections, and dry powder for injection form. The present invention relates to "ready to use injection of aceclofenac."

- 5 The disadvantages of other NSAIDs as compared to the present invention are given below.
- 1) Dry powder injectable NSAID needs to be lyophilized and then reconstituted before use. The process is costly and cumbersome.
 - 10 2) Injection form is more advantageous over oral form as serum concentration of oral NSAID is lesser because of intestinal metabolism of the drug.
 - 3) Serum concentration of oral NSAID is unpredictable.
 - 4) The frequency of administration of oral NSAID is higher.
 - 15 5) Diclofenac has more side-effects than Aceclofenac.
 - 6) NSAID's injections such as indometacin have lesser tolerability than Aceclofenac.
 - 7) Ketoprofen is less stable than Aceclofenac.
- 20 Parenteral drug formulations have become a very important component in the arsenal of available drug delivery options, particularly for drugs having analgesic effect. Parenteral routes of administration, including subcutaneous, intramuscular and intravenous injection, offer numerous benefits over oral delivery in particular situations, for a wide variety of drugs. For example,
- 25 parenteral administration of a drug typically results in attainment of a therapeutically effective blood serum concentration of the drug in a shorter time than is achievable by oral administration. This is especially true of intravenous injection, whereby the drug is placed directly in the bloodstream. Parenteral administration can also result in more predictable blood serum concentrations of
- 30 a drug, because losses in the gastrointestinal tract due to metabolism, binding to food and other causes are eliminated. For similar reasons, parenteral administration often permits dose reduction. Parenteral administration is generally the preferred method of drug delivery in emergency situations, and is also useful in treating subjects who are uncooperative, unconscious, or

otherwise unable or unwilling to accept oral medication, and where a faster relief is required in lesser time, specially in acute and chronic painful condition.

If a parenteral drug formulation is to be prepared, it is preferable from patient
5 convenience and safety standpoints that such a formulation be a ready-to-use
formulation, i.e. one that does not require dilution or mixing immediately prior to
use (as opposed to a reconstitutable formulation). Ready-to-use and dilutable
liquid parenteral formulations can also be advantageous from a manufacturing
standpoint by avoiding expensive lyophilization and/or other similar
10 manufacturing steps.

Aceclofenac is a phenyl acetic acid derivative which inhibits interleukin1 β -
induced prostaglandin E2 production but has poor COX-I inhibitor effect in oral
form. This formulation converts it to the Diclofenac, the COX-I and COX-II
15 inhibitor, following administration to a subject, itself shows enhanced inhibitory
activity against both COX-1 and COX-2.

Because Diclofenac has very poor gastrointestinal (GI) tolerability, it is not
particularly well suited for formulation. By contrast, because of the better GI
20 tolerability of aceclofenac and lesser side effects than diclofenac, Aceclofenac
has been proposed by the inventor for liquid formulation.

Unfortunately, attempts to formulate Aceclofenac as a ready-to-use solution for
injection have heretofore been complicated by the fact that Aceclofenac, when
25 in solution and especially in presence of certain excipients, is unstable, and
undergoes degradation which may precipitate out making injection unsuitable
for use.

One potential solution to this problem is to provide a dry reconstitutable
30 Aceclofenac formulation which is mixed with a liquid vehicle just prior to
administration but this too is not stable for longer period. However, in many
situations it is particularly advantageous to provide a liquid formulation, more
especially a ready-to-use formulation, as indicated above.

If a liquid parenterally deliverable formulation of Aceclofenac or a pharmaceutically acceptable salt thereof, particularly such a formulation that is ready-to-use, that is storage stable at room temperature could be prepared, a significant advance in treatment of COX-2 mediated conditions and disorders would result. This would be especially true for such conditions and disorders characterized by or accompanied by pain, particularly where rapid onset of pain relief is desired (as, for example, in migraine and other forms of acute and/or severe pain).

10

US Patent application publication no. 20040180961 of Lee, Beom-Jin, et al discuss the composition and preparation method for bioavailable oral Aceclofenac dosage forms. The composition contains water-insoluble Aceclofenac, a polymeric base and a surfactant. It is stated that the oral preparation according to this invention has excellent solubility in gastrointestinal tract, thereby improving dissolution rate and thus bioavailability, as well as rapid dispersion and dissolution properties in gastrointestinal tract. In addition, when being orally administered in an amount much smaller than the conventional preparation, the oral preparation is therapeutically effective, thus minimizing gastrointestinal disorder.

20

G Pasero et al, in their paper "A multi-centre, double-blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis" of *Current Medical Research Opinion*, (1995), 13, 305, discuss the effectiveness of aceclofenac in detail, as given below:

25

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease of the joint space which involves synovial proliferation and cartilage destruction. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are considered to be the first-line symptomatic treatment for RA. Since most patients require chronic NSAID therapy it is important for an NSAID to be well tolerated in addition to being effective. Indeed, the threat of serious gastro-intestinal complications is a major concern of long-term NSAID therapy.

30

Aceclofenac is a new NSAID of the phenylacetic acid class of NSAIDs (2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenylacetoxyacetic acid), which has been shown to exhibit good analgesic, antipyretic and anti-inflammatory efficacy in several animal models of acute and chronic inflammation. Although maintaining a similar pharmacodynamic profile to that of indomethacin and diclofenac, aceclofenac has shown better gastric tolerance when compared to other NSAIDs. In rodents, the acute gastric ulcerogenic activity of aceclofenac was found to be 2-, 4- and 7-fold less than naproxen, diclofenac or indomethacin, respectively. Indeed the therapeutic index for aceclofenac was reported to be four times greater than that of diclofenac, a well-established NSAID in clinical use.

Short-term clinical studies have demonstrated the efficacy of aceclofenac in pain relief following dental extraction and episiotomy and in the chronic treatment of rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis. Furthermore, two studies have demonstrated that aceclofenac is at least as effective as ketoprofen and better tolerated, in terms of fewer drop-outs, in the long-term treatment of RA. In some comparative studies in joint diseases, there was a tendency for aceclofenac to be better tolerated than diclofenac or ketoprofen, with fewer patients being withdrawn from treatment due to gastric intolerance.

This long-term comparative study of aceclofenac and diclofenac in RA has confirmed that the therapeutic efficacy of aceclofenac is comparable to that of diclofenac, a well-established NSAID, in the treatment of rheumatoid arthritis. During the study, both drugs improved the degree of pain, as indicated by the VAS and the Ritchie Index. The fact that, at baseline, both these variables were significantly greater in the aceclofenac than in the diclofenac group suggests that the RA disease may have been more severe in the aceclofenac group and that the efficacy of this drug may have been somewhat greater, since there was no difference between the groups after 6 months. This possibility is supported by the fact that aceclofenac tended to be more effective than diclofenac in improving the Ritchie Index and grip strength. In a previous 3 month study in RA, aceclofenac was found to be significantly more effective than ketoprofen, both with regard to the Ritchie Index and morning stiffness.

The main disadvantage of long-term therapy with NSAIDs is the risk of gastro-intestinal disturbances. NSAIDs carry a greater risk of inducing upper gastro-intestinal bleeding than simple analgesics, though the risk is dependent on the dose and is highest in patients who have previously suffered bleeding episodes. Ibuprofen and diclofenac have recently been shown to be the NSAIDs, of those most frequently used, which have the lowest risk of causing upper gastro-intestinal bleeding. Any NSAID which, therefore, has comparable or better gastro-intestinal tolerability than these two drugs is likely to be well accepted for long-term therapy of RA. Preclinical studies demonstrated that aceclofenac not only has a superior therapeutic activity but also a more favourable ulcerogenic index than diclofenac, phenylbutazone or indomethacin. Furthermore, results of previous comparative clinical trials with ketoprofen showed that aceclofenac, while being similar in terms of therapeutic efficacy, demonstrates a better safety and tolerability profile. In the present study, aceclofenac was also well tolerated by patients, the incidence of gastro-intestinal intolerance tending to be lower in the aceclofenac group (13%) than in the diclofenac group (17%). These findings not only confirm the results of previous studies in RA demonstrating the good tolerability of the drug, they also support earlier findings in healthy volunteers showing that aceclofenac tended to be more tolerable than diclofenac in terms of gastro-intestinal blood loss.

Gonzalez-Alvaro et al, in their paper " Aceclofenac, a new nonsteroidal anti-inflammatory drug, decreases the expression and function of some adhesion molecules on human neutrophils" of J Rheumatol. 1996 Apr;23(4):723-9, discuss the effects of Aceclofenac as given below:

Aceclofenac induced a dramatic decrease of L-selectin expression, whereas a moderate and slight decrement of CD43 and ICAM-3 expression was also observed. In contrast, the expression of other adhesion molecules by neutrophils was unaffected (CD11a, CD31, CD44) or slightly increased (CD11b). Cell adhesion assays, performed under nonstatic conditions, revealed that aceclofenac significantly diminished the L-selectin dependent neutrophil adhesion to endothelial cells. Neutrophil aggregation induced with anti-CD43

Mab was also significantly inhibited by aceclofenac. CONCLUSION. Aceclofenac had a faster and more potent effect than the other NSAID studied, mainly on the expression of cell adhesion molecules. This new NSAID efficiently interferes with neutrophil adhesion to endothelium and this effect may represent an additional relevant mechanism in its anti-inflammatory activity.

Grau M. et al, in their paper " Pharmacology of the potent new non-steroidal anti-inflammatory agent aceclofenac" of Arzneimittelforschung. 1991 Dec; 41(12):1265-76 state about Aceclofenac as under:

10 Aceclofenac (2-[(2,6-dichlorophenyl) amine]phenylacetoxyacetic acid; CAS 89796-99-6) is a new orally effective non-steroidal anti-inflammatory agent of the phenylacetic acid group which showed remarkable anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic properties. Hence, aceclofenac possesses a potent
15 inhibitory activity in several models of acute and chronic inflammation in rodents, and resembles indometacin and diclofenac in its pharmacodynamic profile, being superior to naproxen and phenylbutazone. In addition, aceclofenac was found to be highly active against sodium urate-induced synovitis in dogs and adjuvant-induced polyarthritis in rats, both prophylactically
20 and therapeutically. The analgesic effect of aceclofenac on the pain elicited by chemical and mechanical stimuli was nearly equal to or slightly better than that of indometacin and diclofenac. Fever induced by brewer's yeast injection in rats was also markedly suppressed by aceclofenac. In contrast, the acute gastric ulcerogenic activity of aceclofenac was about 2, 4 and 7-fold lesser than that of
25 naproxen, diclofenac, or indometacin, respectively. As a consequence of its high anti-inflammatory activity and lower potential for gastric damage aceclofenac exhibited the most favourable therapeutic ratio in comparison with indometacin, diclofenac, naproxen, and phenylbutazone. These data indicate that aceclofenac could be a potent anti-inflammatory and analgesic agent with a
30 wide margin of safety in clinical practice.

Grau M. et al, in their paper, "The pharmacological profile of aceclofenac, a new nonsteroidal anti-inflammatory and analgesic drug" of Agents Actions Supplement 1991, state about Aceclofenac as follows:

Aceclofenac is a new phenylacetic acid derivative provided with marked anti-inflammatory, antiarthritic, analgesic and antipyretic activities in animal experimental models. While maintaining its potency Aceclofenac demonstrates
5 better gastric tolerance and consequently offers greater potential security than other highly active agents such as Indomethacin and Diclofenac.

Schattenkirchner et al, in their paper "A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac
10 resinate in patients with acute low back pain" of Clinical Rheumatology, 2003 May, discuss Aceclofenac as under:

In conclusion, non-inferiority of the analgesic efficacy of aceclofenac compared with diclofenac resinate was demonstrated in patients with localised,
15 uncomplicated acute lumbosacral pain. For the reduction in pain levels from baseline there was also evidence for superiority of aceclofenac compared with diclofenac resinate in terms of statistical significance, although this difference was not considered clinically relevant. The results also showed a trend towards a better safety and tolerability profile of aceclofenac over diclofenac resinate
20 from a clinical point of view.

Hence in view of the above discussions there is a perceived need for development of Aceclofenac in stable injection form and a method of preparing the same injection and also a method of treating a subject having a condition or
25 disorder wherein a very urgent treatment with a NSAID is indicated, this very urgent treatment being given by administering Aceclofenac in an injection form.

Objects and advantages of the invention

30 Accordingly, the objects and advantages of the present invention are described as below:

An object of the present invention is to provide Aceclofenac in ready-to-use injection form.

35

Other object of the present invention is to provide a formulation which is convenient to use and stable for much longer time as compared to dry powder aceclofenac injection.

- 5 Another object of the present invention is to provide Aceclofenac injection so that effective therapeutic concentration in serum is obtained in shorter time and lesser dose than oral NSAID.

- 10 Yet another object of the present invention is to provide Aceclofenac injection so that serum concentration is more accurately predictable than oral NSAID, because intestinal metabolism of the drug is not involved.

Still another object of the present invention is to provide Aceclofenac injection when giving oral dose to patient is not possible.

15

Further object of the present invention is to provide Aceclofenac injection which has better safety and tolerability profile as compared to Diclofenac from the clinical point of view.

- 20 Yet further object of the present invention is to provide Aceclofenac injection which has safer, faster and more potent effects than some of other NSAIDs.

Still further object of the present invention is to provide Aceclofenac injection which has lesser side-effects than Diclofenac, the closest NSAID injection.

25

Another object of the present invention is to provide NSAID liquid parenteral formulation that does not require dilution or mixing or reconstitution immediately prior to use.

- 30 Yet another object of the present invention is to provide a NSAID ready-to-use liquid parenteral formulation which is storage-stable at room temperature.

- Further object of the present invention is to develop a process for preparing liquid parenteral NSAID formulation which will avoid use of expensive
35 lyophilization and/or other similar manufacturing steps.

Still further object of the present invention is to provide a method of treating a subject having a condition or disorder wherein a very urgent treatment with NSAID is indicated.

5 **DESCRIPTION OF INVENTION**

According to its most preferred embodiment, the present invention provides a nonaqueous liquid parenteral Aceclofenac formulation, capable of pharmaceutical application. The present invention comprises Aceclofenac
10 component in a form of non-water-soluble Aceclofenac salt in a solubilized and/or dissolved form in a solvent liquid, wherein the solvent liquid comprises;

- a. a nonaqueous solubilizer component effective to stabilize Aceclofenac and also Diclofenac that forms by conversion of Aceclofenac thereto,
15 the nonaqueous solubilized component being substantially inert with respect to this conversion; and
- b. an Aceclofenac salt stabilizer component effective to inhibit precipitation of Aceclofenac free acid.

20 The nonaqueous solubilizer component and the Aceclofenac salt stabilizer component are same or alternatively, different.

When the Aceclofenac formulation is stored in a closed sealed airtight container, which is maintained at 30 °C for a period of 180 days, the
25 Aceclofenac constitutes at least about 98 % by weight of Aceclofenac free acid, of the total amount of formulation.

The Aceclofenac formulation alternatively comprises additional one or more salicylic acid derivative(s) and nonaqueous solubilizer components, the
30 additional nonaqueous stabilizer components being substantially inert.

The Aceclofenac salt of the present invention comprises a phenyl acetic acid derivative with anti-inflammatory analgesic properties similar to those of Diclofenac.

35

In the Aceclofenac formulation of this invention, the Aceclofenac expressed as free acid is present in an amount in the range from about 1 mg/ml to about 400 mg/ml, preferably from about 1mg/ml to about 300 mg/ml and more preferably from about 10 mg/ml to about 50 mg/ml of the formulation.

5

The Aceclofenac salt stabilizer component comprises an oxygen limiting means for limiting the effective exposure of the Aceclofenac formulation to oxygen, wherein the oxygen limiting means comprises one or more antioxidants which are selected from the group consisting of butylated hydroxyanisole, propyl
10 gallate and butylated hydroxytoluene. The total amount of antioxidants is in the range from about 0.001% to about 5% by weight of the solvent liquid. The oxygen limiting means further comprises an inert gas limited microatmosphere in contact with the Aceclofenac formulation.

15 The salicylic acid derivative component of the present invention helps to stabilize the injection and improve efficiency. The component is in the range of 1% to 500% of aceclofenac, preferably, 50% to 250% of aceclofenac and more preferably 75% to 150% of aceclofenac.

20 The nonaqueous solubilizer component for this Aceclofenac formulation is selected from the group consisting of propylene glycol, polyethylene glycol and optional ethanol, or alternatively, any two of these or all three of these.

When propylene glycol is used in this invention, the concentration of propylene
25 glycol is more than 7% by weight of the solvent liquid formed by mixture of nonaqueous solubilizer component and Aceclofenac salt stabilizer component. Alternatively the concentration is in the range from about 7% to about 70%.

When polyethylene glycol is used, the concentration thereof is from about 35%
30 to about 95%, preferably above 30% by weight of the solvent liquid. The polyethylene glycol has an average molecular weight ranging from about 200 to about 1000 and preferably from about 300 to about 800.

When optional ethanol is used, the concentration thereof is in the range from about 1% to about 30% by weight of the solvent liquid.

When Benzyl alcohol is used as preservative, the concentration thereof is in
5 the range from about 0.1% to about 4%.

Compositions of the invention can be provided at a Aceclofenac concentration suitable for parenteral delivery without mixing and/or dilution immediately prior to administration (i.e., "ready-to-use"), yet such compositions are surprisingly
10 stable upon storage at room temperature and at refrigerated temperatures. Compositions of the invention, whether ready-to-use or requiring dilution prior to administration, can be prepared by processes that avoid the need for an expensive and time consuming lyophilization step. Other features of this invention will be in part apparent and in part pointed out hereinafter.

15 According to its another embodiment, the present invention provides a process for preparing a nonaqueous liquid parenteral Aceclofenac formulation for pharmaceutical application, which process comprises of the steps of;

20 (A) Combining in specific order and mixing:

- a. Aceclofenac component in a form of non-water-soluble Aceclofenac salt,
- b. A non aqueous solubilizer component effective to stabilize aceclofenac and diclofenac that forms by conversion of aceclofenac thereto, the
25 non-aqueous solubilizer component being substantially inert with respect to this conversion,
- c. An aceclofenac salt stabilizer component such as salicylic acid derivatives and the optional Aceclofenac salt stabilizer component comprising oxygen limiting factors,
- 30 d. An optional ethanol component,
- e. A Benzyl alcohol component.

(B) Solubilizing and/or dissolving aceclofenac salt in the solvent liquid formed by mixture of the components at (b), (c), (d) and (e) above, whereby, upon the

storage of the non-aqueous liquid parenteral aceclofenac formulation in a close container maintained at 30 °C for a period of 180 days, the aceclofenac constitutes at least about 98 % by weight of the total amount of the aceclofenac formulation, expressed as Aceclofenac free acid, in the formulation.

5 Alternatively, in this process, the aceclofenac salt stabilizer component of step (c) above comprises one or more stabilizing agents selected from the group consisting of pH controlling means, antioxidants, propylene glycol and polyethylene glycol. At least one of the non aqueous solubilizer component and
10 the aceclofenac salt stabilizer component is propylene glycol. The concentration of propylene glycol is more than 7 % by weight of the aceclofenac formulation.

The different components used in this process invention satisfy the same condition as described under description of the most preferred embodiment of
15 this invention.

According to yet another embodiment of the present invention is provided a pharmaceutically effective dosage of the non aqueous liquid parenteral aceclofenac formulation, wherein the aceclofenac salt is present at a suitable
20 concentration for parenteral administration without further dilution. The required amount of dosage is provided in a sealed airtight container which is selected from the group consisting of a vial, and ampoule, a syringe, a packet, a pouch and an auto-injector. The interior space of the sealed airtight container comprises a fill volume occupied by the aceclofenac formulation and a
25 headspace volume occupied by an inert-gas-limited micro-atmosphere, which micro-atmosphere comprises essentially of one or more inert gases selected from the group consisting of noble gases and nitrogen, such that the ratio of the fill volume to headspace volume is not less than 1:1.

30 When the nitrogen is used, the headspace volume has a nitrogen volume of not more than about 5% so as to replace oxygen in the headspace volume.

The aceclofenac salt is present in the sealed container in an amount corresponding to single unit dose when the sealed airtight container is

preferably a glass ampoule. Alternatively, the amount of the Aceclofenac salt in the sealed airtight container is corresponding to 1 to 20 unit doses.

The Aceclofenac salt is preferably Aceclofenac sodium, which is filled
5 aseptically under inert gas blanket.

According to its a further embodiment, the present invention provides a method of treating a subject having a condition or disorder wherein a treatment with NSAID is indicated, which method comprises parenterally administering a
10 therapeutically effective amount of the nonaqueous liquid parenteral Aceclofenac formulation.

Therapeutic use of Compositions of the Invention:

15 Compositions of the invention are useful in treatment and prevention of a very wide range of disorders mediated by-COX-2, including but not restricted to disorders characterized by inflammation, pain and/or fever. Such compositions are especially useful as anti-inflammatory agents, such as in treatment of arthritis, with the additional benefit of having significantly less harmful side
20 effects than compositions of conventional NSAIDs. In particular, compositions of the invention have reduced potential for gastrointestinal toxicity and gastrointestinal irritation, including upper gastrointestinal ulceration and bleeding, by comparison with compositions of conventional NSAIDs.

25 Contemplated compositions are useful to treat a variety of arthritic disorders, including but not limited to rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies particularly ankylosing spondalosis, osteoarthritis, systemic lupus erythematosus and juvenile arthritis.

30 Such compositions are useful in treatment of pain and inflammation caused by asthma, bronchitis, menstrual cramps, preterm labor, tendonitis, bursitis, allergic neuritis, cytomegalovirus infection, apoptosis including HIV-induced apoptosis, lumbago, skin-related conditions such as psoriasis, eczema, acne, burns, dermatitis and ultraviolet radiation damage including sunburn, and post-

operative inflammation including that following ophthalmic surgery such as cataract surgery or refractive surgery.

Such compositions are useful in treating pain and inflammation in such diseases
5 as migraine headaches, periarteritis, thyroiditis, aplastic anemia, Hodgkin's
disease, scleroderma, rheumatic fever, type 1 diabetes, neuromuscular junction
disease including myasthenia gravis, white matter disease including multiple
sclerosis, sarcoidosis, nephrotic syndrome, Behcet's syndrome, polymyositis,
gingivitis, nephritis, hypersensitivity, swelling occurring after injury including
10 brain edema, myocardial ischemia, and the like.

Such compositions are useful in treatment of pain and inflammation caused by
ophthalmic disorders, including without limitation inflammatory disorders such
as endophthalmitis, episcleritis, retinitis, iriditis, cyclitis, choroiditis, keratitis,
15 conjunctivitis and blepharitis, inflammatory disorders of more than one part of
the eye, e.g., retinochoroiditis, iridocyclitis, iridocyclochoroiditis (also known as
uveitis), keratoconjunctivitis, blepharoconjunctivitis, etc.; other COX-2 mediated
retinopathies; ocular photophobia; acute trauma of any tissue of the eye
including postsurgical trauma, e.g., following cataract or corneal transplant
20 surgery; postsurgical ocular inflammation; intraoperative miosis; ocular, for
example retinal, neovascularization including that following injury or infection;
macular degeneration; cystoid macular edema; retrolental fibroplasia;
neovascular glaucoma; and ocular pain.

25 Such compositions are useful in treatment of pain caused by pulmonary
inflammation, such as that associated with viral infections and cystic fibrosis,
and in bone resorption such as that associated with osteoporosis.

Such compositions are useful for treatment of pain and inflammation caused by
30 certain central nervous system disorders, such as cortical dementias including
Alzheimer's disease, neurodegeneration, and central nervous system damage
resulting from stroke, ischemia and trauma. The term "treatment" in the present
context includes partial or total inhibition of dementias, including Alzheimer's

disease, vascular dementia, multi-infarct dementia, pre-senile dementia, alcoholic dementia and senile dementia.

Such compositions are useful in treatment of pain and inflammation caused by
5 allergic rhinitis, respiratory distress syndrome, endotoxin shock syndrome and liver disease.

Such compositions are useful in treatment of pain, including but not limited to postoperative pain, dental pain, muscular pain, and pain resulting from cancer.
10 For example, such compositions are useful for relief of pain, fever and inflammation in a variety of conditions including rheumatic fever, influenza and other viral infections including common cold, low back and neck pain, dysmenorrhea, headache, toothache, sprains and strains, myositis, neuralgia, synovitis, arthritis, including rheumatoid arthritis, degenerative joint diseases
15 (osteoarthritis), gout and ankylosing spondylitis, bursitis, burns, and trauma following surgical and dental procedures.

Such compositions are useful for treating and preventing inflammation-related cardiovascular disorders, including vascular diseases, coronary artery disease,
20 aneurysm, vascular rejection, arteriosclerosis, atherosclerosis including cardiac transplant atherosclerosis, myocardial infarction, embolism, stroke, thrombosis including venous thrombosis, angina including unstable angina, coronary plaque inflammation, bacterial-induced inflammation including Chlamydia-induced inflammation, viral induced inflammation, and inflammation associated with
25 surgical procedures such as vascular grafting including coronary artery bypass surgery, revascularization procedures including angioplasty, stent placement, endarterectomy, or other invasive procedures involving arteries, veins and capillaries.

30 Such compositions are useful in treatment of pain and inflammation caused by angiogenesis-related disorders in a subject, for example to inhibit tumor angiogenesis. Such compositions are useful in treatment of neoplasia, including metastasis; ophthalmological conditions such as corneal graft rejection, ocular

neovascularization, retinal neovascularization including neovascularization following injury or infection, diabetic retinopathy, macular degeneration, retrolental fibroplasia and neovascular glaucoma; ulcerative diseases such as gastric ulcer; pathological, but non-malignant, conditions such as hemangiomas, including infantile hemangiomas, angiofibroma of the nasopharynx and avascular necrosis of bone; and disorders of the female- reproductive system such as endometriosis.

Such compositions are useful in prevention and treatment of pain and inflammation caused by benign and malignant tumors and neoplasia including cancer, such as colorectal cancer, brain cancer, bone cancer, epithelial cell-derived neoplasia (epithelial carcinoma) such as basal cell carcinoma, adenocarcinoma, gastrointestinal cancer such as lip cancer, mouth cancer, esophageal cancer, small bowel cancer, stomach cancer, colon cancer, liver cancer, bladder cancer, pancreas cancer, ovary cancer, cervical cancer, lung cancer, breast cancer, skin cancer such as squamous cell and basal cell cancers, prostate cancer, renal cell carcinoma, and other known cancers that effect epithelial cells throughout the body. Neoplasias for which compositions of the invention are contemplated to be particularly useful are gastrointestinal cancer, Barrett's esophagus, liver cancer, bladder cancer, pancreatic cancer, ovarian cancer, prostate cancer, cervical cancer, lung cancer, breast cancer and skin cancer. Such compositions can also be used to treat fibrosis that occurs with radiation therapy. Such compositions can be used to treat subjects having adenomatous polyps, including those with familial adenomatous polyposis (FAP). Additionally, such compositions can be used to prevent polyps from forming in subjects at risk of FAP.

Such compositions inhibit prostanoid-induced smooth muscle contraction by inhibiting synthesis of contractile prostanoids and hence can be of use in treatment of pain caused by dysmenorrhea, premature labor, asthma and eosinophil-related disorders. They also can be of use for decreasing bone loss particularly in postmenopausal women (i.e., treatment of osteoporosis), and for treatment of pain caused by glaucoma.

Preferred uses for compositions of the present invention are for treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis, for pain management generally (particularly post-oral surgery pain, post-general surgery pain, post-orthopedic surgery pain, and acute flares of osteoarthritis), for prevention and treatment of
5 headache.

Besides being useful for human treatment, compositions of the invention are useful for veterinary treatment of companion animals, exotic animals, farm animals, and the like, particularly mammals. More particularly, compositions of
10 the invention are useful for treatment of COX-2 mediated disorders in horses, dogs and cats.

The present invention is further directed to a therapeutic method of treating a condition or disorder where treatment with a COX-2 inhibitory drug is indicated,
15 the method comprising parenteral administration of a composition of the invention to a subject in need thereof. The dosage regimen to prevent, give relief from, or ameliorate the condition or disorder preferably corresponds to once-a-day or twice-a-day treatment, but can be modified in accordance with a variety of factors. These include the type, age, weight, sex, diet and medical
20 condition of the subject and the nature and severity of the disorder. Thus, the dosage regimen actually employed can vary widely and can therefore deviate from the preferred dosage regimens set forth herein.

Initial treatment can begin with a dose regimen as indicated herein. Treatment is
25 generally continued as necessary over a period of several weeks to several months or years until the condition or disorder has been controlled or eliminated. Subjects undergoing treatment with a composition of the invention can be routinely monitored by any of the methods well known in the art to determine effectiveness of therapy.

30 Continuous analysis of data from such monitoring permits modification of the treatment regimen during therapy so that optimally effective doses are administered at any point in time, and so that the duration of treatment can be determined. In this way, the treatment regimen and dosing schedule can be

rationally modified over the course of therapy so that the lowest amount of the composition exhibiting satisfactory effectiveness is administered, and so that administration is continued only for so long as is necessary to successfully treat the condition or disorder.

5

The term "parenteral administration" herein encompasses injection of a composition by means other than through the gastrointestinal tract such as into or through the skin of a subject, and includes intramuscular administration. Any known device useful for parenteral injection of drugs can be used to effect such administration.

10

The term "effective dose" herein means a dose that is deemed to be effective for a medical purpose (e.g. prophylactic or therapeutic) and will vary depending upon many factors. Such non-limiting factors include route and frequency of administration and medical purpose.

15

The term "unit dose" herein means an amount of Aceclofenac being suitable for delivery in a single administration event.

20

Thus according to an embodiment of the present invention, a method is provided for treatment of a COX-2 mediated disorder in a human subject comprising parenterally administering a composition as described herein to the subject at a Aceclofenac dosage equal to a therapeutically effective dosage of Diclofenac.

25

Preferably, the Aceclofenac salt is administered in a daily dosage amount of about 1 mg to about 300 mg. More preferred daily dosage amounts are about 10 mg to about 250 mg, more preferably about 30 mg to about 200 mg, and still more preferably about 50 mg to about 150 mg, for example about 100 mg or about 150 mg, aceclofenac.

30

The present compositions can be used in combination therapies with opioids and other analgesics, including narcotic analgesics, Mu receptor antagonists, Kappa receptor antagonists, non-narcotic (i.e. non-addictive) analgesics,

monoamine uptake inhibitors, adenosine regulating agents, cannabinoid derivatives, Substance P antagonists, neurokinin-1 receptor antagonists with dose adjustments.

- 5 Preferred combination therapies comprise use of a composition of the invention with one or more compounds selected from acetaminophen, .epsilon.-acetamidocaproic acid, acetaminophen, acetaminosalol, acetanilide, acetylsalicylic acid, S-adenosylmethionine, alclometacin, alfentanil, allylprodine, alminoprofen, aloxiprin, alphaprodine, aluminum
- 10 bis(acetylsalicylate), amfenac, amino chlorthenoxazin, 3-amino-4-hydroxybutyric acid, 2-amino-4-picoline, aminopropyl, aminopyrine, amixetrine, ammonium salicylate, ampiroxicam, amtolmetin guacil, anileridine, antipyrine, antipyrine salicylate, antrafenine, apazone, aspirin, balsalazide, bendazac, benorylate, benoxaprofen, benzpiperylon, benzydamine, benzylmorphine, berberine,
- 15 bermoprofen, bezitramide, .alpha.-bisabolol, bromfenac, p-bromoacetanilide, 5-bromosalicylic acid acetate, bromosaligenin, bucetin, buclocic acid, bucolome, bufexamac, bumadizon, buprenorphine, butacetin, butibufen, butorphanol, calcium acetylsalicylate, carbamazepine, carbiphen, carprofen, carsalam, chlorobutanol, chlorthenoxazin, choline salicylate, cinchophen, cinmetacin,
- 20 ciramadol, clidanac, clometacin, clonitazene, clonixin, clopirac, clove, codeine, codeine methyl bromide, codeine phosphate, codeine sulfate, cropropamide, crotethamide, desomorphine, dexoxadol, dextromoramide, dezocine, diampromide, diclofenac, difenamizole, difenpiramide, diflunisal, dihydrocodeine, dihydrocodeinone enol acetate, dihydromorphine,
- 25 dihydroxyaluminum acetylsalicylate, dimenoxadol, dimepheptanol, dimethylthiambutene, dioxaphetyl butyrate, dipipanone, dipyracetyl, dipyrone, ditazol, droxicam, emorfazone, enfenamnic acid, eprizole, eptazocine, etanercept, etersalate, ethenzamide, ethoheptazine, ethoxazene, ethylmethylthiambutene, ethylmorphine, etodolac, etofenamate, etonitazene,
- 30 eugenol, felbinac, fenbufen, fenclozic acid, fendosal, fenoprofen, fentanyl, fentiazac, fepradinol, feprazone, floctafenine, flufenamic acid, flunoxaprofen, fluoresone, flupirtine, fluproquazone, flurbiprofen, fosfosal, gentisic acid, glafenine, glucametacin, glycol salicylate, guaiazulene, hydrocodone,

hydromorphone, hydroxypethidine, ibufenac, ibuprofen, ibuproxam, imidazole
 salicylate, indomethacin, indoprofen, infliximab, interleukin-10, isofezolac,
 isoladol, isomethadone, isonixin, isoxepac, isoxicam, ketobemidone, ketoprofen,
 ketorolac, p-lactophenetide, lefetamine, levorphanol, lexipafant, lofentanil,
 5 lonazolac, lomoxicam, loxoprofen, lysine acetylsalicylate, magnesium
 acetylsalicylate, meclofenamic acid, mefenamic acid, meperidine, meptazinol,
 mesalamine, metazocine, methadone, methotrimprazine, metiazinic acid,
 metofoline, metopon, mofebutazone, mofezolac, morazone, morphine,
 morphine hydrochloride, morphine sulfate, morpholine salicylate, myrophine,
 10 nabumetone, nalbuphine, 1-naphthyl salicylate, naproxen, narceine, nefopam,
 nicomorphine, nifenazone, niflumic acid, nimesulide, 5'-nitro-2'-
 propoxyacetanilide, norlevorphanol, normethadone, normorphine, norpipanone,
 olsalazine, opium, oxaceprol, oxametacine, oxaprozim, oxycodone,
 oxymorphone, oxyphenbutazone, papaveretum, paranyline, parsalimide,
 15 pentazocine, perisoxal, phenacetin, phenadoxone, phenazocine,
 phenazopyridine hydrochloride, phenocoll, phenoperidine, phenopyrazone,
 phenyl acetylsalicylate, phenylbutazone, phenyl salicylate, phenyramidol,
 piketoprofen, piminodine, pipebuzone, piperylone, pirazolac, piritramide,
 piroxicam, pirprofen, pranoprofen, proglumetacin, proheptazine, promedol,
 20 propacetamol, propiram, propoxyphene, propyphenazone, proquazone,
 protizinic acid, ramifenazone, remifentanil, rimazolium metilsulfate,
 salacetamnine, salicin, salicylamide, salicylamide o-acetic acid, salicylsulfuric
 acid, salsalate, salverine, simetride, sodium salicylate, sufentanil, sulfasalazine,
 sulindac, superoxide dismutase, suprofen, suxibuzone, talniflumate, tenidap,
 25 tenoxicam, terofenamate, tetrandrine, thiazolinobutazone, tiaprofenic acid,
 tiaramide, tilidine, tinoridine, tolfenamic acid, tolmetin, tramadol, tropesin,
 viminol, xenbucin, ximoprofen, zaltoprofen, ziconotide and zomepirac (see The
 Merck Index, 13th Edition (2001), Therapeutic Category and Biological Activity
 Index, lists therein headed "Analgesic", "Anti-inflammatory" and "Antipyretic").

30

In view of the detailed foregoing description of the present invention, it will be
 apparent to a person skilled in the art that the present invention basically
 comprises the following items:

1. A nonaqueous liquid parenteral Aceclofenac formulation, capable of pharmaceutical application, comprising an Aceclofenac component in a form of a non-water-soluble Aceclofenac salt, in a solubilized and / or dissolved form in a solvent liquid wherein said solvent liquid comprises;
 - 5 a) a nonaqueous solubilizer component effective to stabilize Aceclofenac and Diclofenac that forms by conversion of Aceclofenac thereto, said nonaqueous solubilizer component being substantially inert with respect to said conversion ; and
 - 10 b) an Aceclofenac salt stabilizer component effective to inhibit precipitation of Aceclofenac free acid.
2. The Aceclofenac formulation of Item 1, wherein said formulation when stored in a closed sealed airtight container, which is maintained at 30 °C for a period of 180 days, Aceclofenac, expressed as Aceclofenac-free acid, constitutes at least about 98 % of the total amount of said
15 formulation.
3. The Aceclofenac formulation of Item 1, wherein said nonaqueous solubilizer component and said Aceclofenac salt stabilizer component
20 are same or alternatively, different.
4. The Aceclofenac formulation of Item 1, wherein said formulation further comprises one or more salicylic acid derivatives as stabilizer component and other optional Aceclofenac salt stabilizer component comprising
25 oxygen limiting means.
5. The Aceclofenac formulation of Item 1, wherein said formulation further comprises additional one or more nonaqueous solubilizer components, effective to stabilize said Aceclofenac and said Diclofenac that
30 forms by conversion of said Aceclofenac thereto, said additional nonaqueous solubilizer components being substantially inert with respect to said conversion.

6. The Aceclofenac formulation of Item 1, wherein said Aceclofenac salt comprises a phenyl acetic acid derivative with anti-inflammatory analgesic properties similar to those of said Diclofenac.
- 5 7. The Aceclofenac formulation of Item 1, wherein said Aceclofenac expressed as free acid, is present in an amount ranging from about 1 mg/ml to about 400 mg/ml, preferably from about 1 mg/ml to 300 mg/ml and more preferably from 10 mg/ml to 50 mg/ml of said formulation.
- 10 8. The Aceclofenac formulation of any of Items 1 and 5, wherein said nonaqueous solubilizer component is selected from the group consisting of polyethylene glycol, polyethylene glycol and optional ethanol.
- 15 9. The Aceclofenac formulation of any of Items 1 and 5 wherein said nonaqueous solubilizer component is selected from the group consisting of propylene glycol and optional ethanol.
- 20 10. The Aceclofenac formulation of any of Items 1 and 5 wherein said nonaqueous solubilizer component is selected from the group consisting of propylene glycol and polyethylene glycol.
11. The Aceclofenac formulation of any of claims 1 and 5, wherein Benzyl alcohol is used as a preservative.
- 25 12. The Aceclofenac formulation of any of Items 8 and 10, wherein concentration of said propylene glycol is more than 7 % , by weight of said solvent liquid of claim 1 which is formed by mixture of said nonaqueous solubilizer component and said Aceclofenac salt stabilizer component.
- 30 13. The Aceclofenac formulation of any of Items 8 and 10, wherein concentration of said propylene glycol is within the range from about 7 % to about 70 % by weight of said solvent liquid of claim 1 which is formed

by mixture of said nonaqueous solubilizer component and said Aceclofenac salt stabilizer component.

14. The Aceclofenac formulation of any of Items 8, 9 and 10, wherein
5 concentration of said polyethylene glycol is within range from about 35 %
to about 95 %, preferably above 30 % by weight of said solvent liquid of
Item 1, which is formed by mixture of said nonaqueous solubilizer
component and said Aceclofenac salt stabilizer component, and wherein
said polyethylene glycol has an average molecular weight within range
10 from about 200 to about 1000 and preferably within range from about
300 to about 800.
15. The Aceclofenac formulation of Item 11, wherein concentration of said
Benzyl alcohol is in the range from about 0.1% to about 4% by weight of
15 said solvent liquid of Item 1.
16. The Aceclofenac formulation of Item 4, wherein concentration of said
salicylic acid derivatives is within range from about 1% to about 500%,
preferably from about 50% to about 250% and more preferably from
20 about 75% to about 150% by weight of said Aceclofenac salt of Item 1.
17. The Aceclofenac formulation of any of Items 8 and 9, wherein
concentration of said optional ethanol is within range from about 1 % to
about 30 % by weight of said solvent liquid of claim 1, which is formed by
25 mixture of said nonaqueous solubilizer component and said Aceclofenac
salt stabilizer component.
18. The Aceclofenac formulation of any of Items 1, 3 and 4, wherein said
Aceclofenac salt stabilizer component comprises an oxygen limiting
30 means for limiting the effective exposure of said Aceclofenac formulation
to oxygen, wherein said means comprises one or more antioxidants
which are selected from the group consisting of butylated hydroxyanisole
, propyl gallate and butylated hydroxytoluence, the total amount of said
antioxidant being within the range from about 0.001 % to about 5 % by
35 weight of said solvent liquid, and wherein said means further comprises

an inert gas limited atmosphere in contact with said Aceclofenac formulation.

- 5 19. The Aceclofenac formulation of Item 1, wherein a pharmaceutically effective dosage thereof includes said Aceclofenac salt at a suitable concentration for parenteral administration without further dilution.
- 10 20. The Aceclofenac formulation of Item 19 wherein required amount of said effective dosage is provided in a sealed airtight container which is selected from the group consisting of a vial, an ampoule, a syringe, a packet, a pouch and an auto – injector.
- 15 21. The Aceclofenac formulation of Item 20, wherein interior space of said sealed airtight container comprises a fill volume occupied by said Aceclofenac formulation and a headspace volume occupied by and inert – gas – limited microatmosphere, which microatmosphere comprises essentially of one or more inert gases selected from the group consisting of noble gases and nitrogen such that the ratio of said fill volume to said headspace volume is not less than 1:1.
- 20 22. The Aceclofenac formulation of claim 21, wherein said inert gas of nitrogen in said headspace volume has a nitrogen volume of not more than 5 %, so as to replace oxygen in said headspace volume.
- 25 23. The Aceclofenac formulation of Item 19, wherein said Aceclofenac salt is present in an amount corresponding to single unit dose, wherein said sealed airtight container of any of Items 20 and 21 is preferably a glass ampoule.
- 30 24. The Aceclofenac formulation of Item 19 wherein said Aceclofenac salt is present in an amount corresponding to any of single 1 to 20 unit doses.
25. The Aceclofenac formulation of Item 19 wherein said Aceclofenac salt is Aceclofenac Sodium, which is filled aseptically under inert gas blanket.

26. A process for preparing a nonaqueous liquid parenteral Aceclofenac formulation for pharmaceutical application, which process comprises the steps of :
- 5 (A) combining in specific order and mixing :
- (a) an Aceclofenac component in a form of non – water – soluble Aceclofenac salt,
- (b) a nonaqueous solubilizer component effective to stabilize Aceclofenac and Diclofenac that forms by conversion of Aceclofenac thereto, said nonaqueous solubilizer component being substantially inert with respect to said conversion,
- 10 (c) an Aceclofenac salt stabilizer component such as salicylic acid derivatives and optional Aceclofenac salt stabilizer component comprising oxygen limiting factors,
- 15 (d) an optional ethanol component, and
- (e) a Benzyl alcohol component,
- (B) solubilizing and/or dissolving Aceclofenac salt in the solvent liquid formed by mixture of the components of (b), (c), (d), and (e) above of step (A), whereby, upon storage of said nonaqueous liquid parenteral Aceclofenac formulation in a closed container maintained at 30 °C for a period of 180 days , said Aceclofenac constitutes at least about 98 % by weight of said Aceclofenac formulation, expressed as said Aceclofenac free acid in said formulation.
- 25 27. The process of Item 26, wherein said Aceclofenac salt stabilizer component of step (c) of step (A), comprises one or more stabilizing agents selected from the group consisting of pH controlling means, antioxidants, propylene glycol and polyethylene glycol.
- 30 28. The process of Item 26, wherein at least one of said non aqueous solubilizer component and said Aceclofenac salt stabilizer component is polyethylene glycol.

29. The process of Item 27, wherein concentration of said propylene glycol is more than 7 % by weight of said formulation.
30. A method of treating a subject having a condition or disorder wherein a treatment with NSAID is indicated, which method comprises parenterally administering a therapeutically effective amount of said nonaqueous liquid parenteral Aceclofenac formulation of Item 1.
31. A method of Item 30 wherein said disorder is COX-2 mediated and wherein said therapeutically effective amount is a daily dosage of about 1 mg per day to about 300 mg per day, preferably of about 10 mg per day to about 250 mg per day, more preferably of about 30 mg per day to about 200 mg per day, still more preferably of about 50 mg per day to about 150 mg per day.

While the above description contains many specificities, these should not be construed as limitation in re scope of the invention, but rather as an exemplification of the preferred embodiments thereof. Many other variations are possible. Accordingly, the scope of the invention should be determined not by the embodiments illustrated, but by the appended claims and their legal equivalents.

We claim:

1. A nonaqueous liquid parenteral Aceclofenac formulation, capable of pharmaceutical application, comprising an Aceclofenac component in a form of a non-water-soluble Aceclofenac salt, in a solubilized and / or dissolved form in a solvent liquid wherein said solvent liquid comprises;
 - a) a nonaqueous solubilizer component effective to stabilize Aceclofenac and Diclofenac that forms by conversion of Aceclofenac thereto, said nonaqueous solubilizer component being substantially inert with respect to said conversion ; and
 - b) an Aceclofenac salt stabilizer component effective to inhibit precipitation of Aceclofenac free acid.
2. The Aceclofenac formulation of Claim 1, wherein said formulation when stored in a closed sealed airtight container, which is maintained at 30 °C for a period of 180 days, Aceclofenac, expressed as Aceclofenac-free acid, constitutes at least about 98 % of the total amount of said formulation.
3. The Aceclofenac formulation of Claim 1, wherein said nonaqueous solubilizer component and said Aceclofenac salt stabilizer component are same or alternatively, different.
4. The Aceclofenac formulation of Claim 1, wherein said formulation further comprises one or more salicylic acid derivatives as stabilizer component and other optional Aceclofenac salt stabilizer component comprising oxygen limiting means.
5. The Aceclofenac formulation of Claim 1, wherein said formulation further comprises additional one or more nonaqueous solubilizer components, effective to stabilize said Aceclofenac and said Diclofenac that forms by conversion of said Aceclofenac thereto, said additional nonaqueous solubilizer components being substantially inert with respect to said conversion.

6. The Aceclofenac formulation of Claim 1, wherein said Aceclofenac salt comprises a phenyl acetic acid derivative with anti-inflammatory analgesic properties similar to those of said Diclofenac.
- 5 7. The Aceclofenac formulation of Claim 1, wherein said Aceclofenac expressed as free acid, is present in an amount ranging from about 1 mg/ml to about 400 mg/ml, preferably from about 1 mg/ml to 300 mg/ml and more preferably from 10 mg/ml to 50 mg/ml of said formulation.
- 10 8. The Aceclofenac formulation of any of Claims 1 and 5, wherein said nonaqueous solubilizer component is selected from the group consisting of polyethylene glycol, polyethylene glycol and optional ethanol.
- 15 9. The Aceclofenac formulation of any of Claims 1 and 5 wherein said nonaqueous solubilizer component is selected from the group consisting of propylene glycol and optional ethanol.
- 20 10. The Aceclofenac formulation of any of Claims 1 and 5 wherein said nonaqueous solubilizer component is selected from the group consisting of propylene glycol and polyethylene glycol.
- 25 11. The Aceclofenac formulation of any of claims 1 and 5, wherein Benzyl alcohol is used as a preservative.
- 30 12. The Aceclofenac formulation of any of Claims 8 and 10, wherein concentration of said propylene glycol is more than 7 %, by weight of said solvent liquid of claim 1 which is formed by mixture of said nonaqueous solubilizer component and said Aceclofenac salt stabilizer component.
13. The Aceclofenac formulation of any of Claims 8 and 10, wherein concentration of said propylene glycol is within the range from about 7 % to about 70 % by weight of said solvent liquid of claim 1 which is formed

35

by mixture of said nonaqueous solubilizer component and said Aceclofenac salt stabilizer component.

14. The Aceclofenac formulation of any of Claims 8, 9 and 10, wherein
5 concentration of said polyethylene glycol is within range from about 35 %
to about 95 %, preferably above 30 % by weight of said solvent liquid of
Claim 1, which is formed by mixture of said nonaqueous solubilizer
component and said Aceclofenac salt stabilizer component, and wherein
10 said polyethylene glycol has an average molecular weight within range
from about 200 to about 1000 and preferably within range from about
300 to about 800.
15. The Aceclofenac formulation of Claim 11, wherein concentration of said
Benzyl alcohol is in the range from about 0.1% to about 4% by weight of
15 said solvent liquid of Claim 1.
16. The Aceclofenac formulation of Claim 4, wherein concentration of said
salicylic acid derivatives is within range from about 1% to about 500%,
preferably from about 50% to about 250% and more preferably from
20 about 75% to about 150% by weight of said Aceclofenac salt of Claim 1.
17. The Aceclofenac formulation of any of Claims 8 and 9, wherein
concentration of said optional ethanol is within range from about 1 % to
about 30 % by weight of said solvent liquid of claim 1, which is formed by
25 mixture of said nonaqueous solubilizer component and said Aceclofenac
salt stabilizer component.
18. The Aceclofenac formulation of any of Claims 1, 3 and 4, wherein said
Aceclofenac salt stabilizer component comprises an oxygen limiting
30 means for limiting the effective exposure of said Aceclofenac formulation
to oxygen, wherein said means comprises one or more antioxidants
which are selected from the group consisting of butylated hydroxyanisole
, propyl gallate and butylated hydroxytoluence, the total amount of said
antioxidant being within the range from about 0.001 % to about 5 % by

weight of said solvent liquid, and wherein said means further comprises an inert gas limited atmosphere in contact with said Aceclofenac formulation.

19. The Aceclofenac formulation of Claim 1, wherein a pharmaceutically effective dosage thereof includes said Aceclofenac salt at a suitable concentration for parenteral administration without further dilution.
20. The Aceclofenac formulation of Claim 19 wherein required amount of said effective dosage is provided in a sealed airtight container which is selected from the group consisting of a vial, an ampoule, a syringe, a packet, a pouch and an auto – injector.
21. The Aceclofenac formulation of Claim 20, wherein interior space of said sealed airtight container comprises a fill volume occupied by said Aceclofenac formulation and a headspace volume occupied by an inert – gas – limited microatmosphere, which microatmosphere comprises essentially of one or more inert gases selected from the group consisting of noble gases and nitrogen such that the ratio of said fill volume to said headspace volume is not less than 1:1.
22. The Aceclofenac formulation of claim 21, wherein said inert gas of nitrogen in said headspace volume has a nitrogen volume of not more than 5 %, so as to replace oxygen in said headspace volume.
23. The Aceclofenac formulation of Claim 19, wherein said Aceclofenac salt is present in an amount corresponding to single unit dose, wherein said sealed airtight container of any of Claims 20 and 21 is preferably a glass ampoule.
24. The Aceclofenac formulation of Claim 19 wherein said Aceclofenac salt is present in an amount corresponding to any of single 1 to 20 unit doses.
25. The Aceclofenac formulation of Claim 19 wherein said Aceclofenac salt is Aceclofenac Sodium, which is filled aseptically under inert gas blanket.
26. A process for preparing a nonaqueous liquid parenteral Aceclofenac formulation for pharmaceutical application, which process comprises the steps of :
(A) combining in specific order and mixing :
(a) an Aceclofenac component in a form of non – water – soluble

Aceclofenac salt,

- (b) a nonaqueous solubilizer component effective to stabilize Aceclofenac and Diclofenac that forms by conversion of Aceclofenac thereto, said nonaqueous solubilizer component being substantially inert with respect to said conversion,
- (c) an Aceclofenac salt stabilizer component such as salicylic acid derivatives and optional Aceclofenac salt stabilizer component comprising oxygen limiting factors,
- (d) an optional ethanol component, and
- (e) a Benzyl alcohol component,

(B) solubilizing and/or dissolving Aceclofenac salt in the solvent liquid formed by mixture of the components of (b), (c), (d), and (e) above of step (A), whereby, upon storage of said nonaqueous liquid parenteral Aceclofenac formulation in a closed container maintained at 30 °C for a period of 180 days, said Aceclofenac constitutes at least about 98 % by weight of said Aceclofenac formulation, expressed as said Aceclofenac free acid in said formulation.

27. The process of Claim 26, wherein said Aceclofenac salt stabilizer component of step (c) of step (A), comprises one or more stabilizing agents selected from the group consisting of pH controlling means, antioxidants, propylene glycol and polyethylene glycol.
28. The process of Claim 26, wherein at least one of said non aqueous solubilizer component and said Aceclofenac salt stabilizer component is polyethylene glycol.
29. The process of Claim 27, wherein concentration of said propylene glycol is more than 7 % by weight of said formulation.
30. A method of treating a subject having a condition or disorder wherein a treatment with NSAID is indicated, which method comprises parenterally administering a therapeutically effective amount of said nonaqueous liquid parenteral Aceclofenac formulation of Claim 1.

31. A method of Claim 30 wherein said disorder is COX-2 mediated and wherein said therapeutically effective amount is a daily dosage of about 1 mg per day to about 300 mg per day, preferably of about 10 mg per day to about 250 mg per day, more preferably of about 30 mg per day to about 200 mg per day, still more preferably of about 50 mg per day to about 150 mg per day.
32. A non aqueous liquid parenteral Aceclofenac formulation, capable of pharmaceutical applications, substantially as herein described and illustrated.
33. A process for preparing a non aqueous liquid parenteral Aceclofenac formulation for pharmaceutical application substantially as herein described and illustrated.
34. A method of treating the subject having a condition or disorder wherein a treatment with NSAID is indicated substantially as herein described and illustrated.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IN2005/000339

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/08 A61K31/19 A61K31/216 A61K47/00 C07C229/42
C07C57/38

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)
A61K C07C

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, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	EP 1 591 441 A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD) 2 November 2005 (2005-11-02) paragraphs [0053], [0062], [0069], [0077]	1-30
A	EP 1 231 209 A (SPECIALIZED PHARMACEUTICAL RESEARCH LTD. CO) 14 August 2002 (2002-08-14) paragraphs [0028], [0086], [0091], [0099]	1-30
A	US 2004/180961 A1 (LEE BEOM-JIN ET AL) 16 September 2004 (2004-09-16) cited in the application paragraphs [0001], [0002], [0015], [0027]	1-30
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

29 March 2006

Date of mailing of the international search report

05/04/2006

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. 31 551 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kardas-Llorens, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IN2005/000339

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ALONSO M J ET AL: "Aceclofenac-loaded poly(epsilon-caprolactone) nanocapsules. Effect of coadjuvants on morphometrical properties and drug entrapment" BOLLETTINO CHIMICO FARMACEUTICO, SOCIETA EDITORIALE FARMACEUTICA, MILANO, IT, vol. 139, no. 3, 2000, pages 114-119, XP002976061 ISSN: 0006-6648 the whole document -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IN2005/000339

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: 32-34
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 30 and 31 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 32-34
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 30 and 31 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 32-34

The present claims 32-34 are drafted in such a way that the claims as a whole are not in compliance with the provisions of clarity and conciseness of Article 6 PCT, due to the wording "substantially as herein described and illustrated" which renders the subject-matter of said claims unclear.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IN2005/000339

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1591441	A	02-11-2005	AU 2004209496 A1	19-08-2004
			BR 0407258 A	31-01-2006
			CA 2515516 A1	19-08-2004
			WO 2004069788 A1	19-08-2004
EP 1231209	A	14-08-2002	NONE	
US 2004180961	A1	16-09-2004	CN 1543359 A	03-11-2004
			EP 1409023 A1	21-04-2004
			JP 2004536108 T	02-12-2004
			WO 03004060 A1	16-01-2003
			KR 2003003500 A	10-01-2003

PATENT COOPERATION TREATY

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

TO:

PCT

DUREY, Rakesh
DUREY & PARTNERS ADVOCATES
9th New Delhi House
27, Barakhamba Road
New Delhi 110001
INDIA

NOTIFICATION OF TRANSMISSION OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing: 26 03 2007
Priority month/year: 26 03 2007

International application number:

DOI/PIND/MH/

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No. PCT/IN2005/000339 International filing date (priority date) 19 10 2005 Priority date (as claimed) 22 11 2004

Applicant:
Venus Remedies Limited

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority has transmitted the international preliminary report on patentability 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.

REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (e.g. 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, the applicant must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability in 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 the International 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 invention is patentable or not (see Article 33(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements of enabling disclosure, clarity and support for the claims.

1. The address and mailing address of the international examining authority



European Patent Office
D-80268 Munich
Tel.: +49 89 2369-1100 Fax: +49 89 2369-4465

Authorized Office:

Hick, Nora

Tel.: +49 89 2369-1100



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

International application reference

PCT/JP2005/000339

FOR FURTHER ACTION

See Form PCT/ISA 430

International filing date (day/month/year)

19.10.2005

International filing date (day/month/year)

19.10.2005

Priority date (day/month/year)

22.11.2004

International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC

H01A 61K9/08

Applicant

Venus Remedies Limited

1. This report is the international preliminary examination report established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.

2. The REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

The report is also accompanied by ANNEXES comprising:

a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 0 sheets as follows:

☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.15 and Section 302 of the Administrative Instructions);

☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. 1 and the Supplemental Box;

b. ☐ sent to the International Bureau only a total of indicate type and number of electronic carriers containing sequence listing and/or tables related thereto in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box according to Sequence Listing (see Section 302 of the Administrative Instructions).

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

☐ Box No. 1 Basis of the report

☐ Box No. 3 Priority

☐ Box No. 4 Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

☐ Box No. 5 Lack of unity of invention

☐ Box No. 6 Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

☐ Box No. 7 Certain documents cited

☐ Box No. VIII Certain defects in the international application

☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of publication of the demand

2006/03/18

Date of completion of this report

26.03.2007

The undersigned, an official of the International Preliminary Examining Authority:

Authorized official



European Patent Office

Case Office Munich

Tel: +49 89 2399-101 x 523656 (internal)

Fax: +49 89 2399-4410

Kardas-Llorens, Eyüp

Telephone No. +90 85 2389-8552



INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IN2005/000339

Box No. 1 Basis of the report

With regard to the **language**, this report is based on

- ☐ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

As originally filed

Claims, Numbers

As originally filed

Received on 09.10.2006 with letter of 07.10.2006

Sequence listing and/or any related table(s) see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c))

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

AMENDED CLAIMS

received by the International Bureau on 23 May 2006 (23.05.06)

6. The Aceclofenac formulation of Claim 1, wherein said Aceclofenac salt comprises a phenyl acetic acid derivative with anti-inflammatory analgesic properties similar to those of said Diclofenac.
7. The Aceclofenac formulation of Claim 1, wherein said Aceclofenac expressed as free acid, is present in an amount ranging from about 1 mg/ml to about 400 mg/ml, preferably from about 1 mg/ml to 300 mg/ml and more preferably from 10 mg/ml to 50 mg/ml of said formulation.
8. The Aceclofenac formulation of any of Claims 1 and 5, wherein said nonaqueous solubilizer component is selected from the group consisting of propylene glycol, polyethylene glycol and optional ethanol.
9. The Aceclofenac formulation of any of Claims 1 and 5 wherein said nonaqueous solubilizer component is selected from the group consisting of polyethylene glycol and optional ethanol.
10. The Aceclofenac formulation of any of Claims 1 and 5 wherein said nonaqueous solubilizer component is selected from the group consisting of propylene glycol and polyethylene glycol.
11. The Aceclofenac formulation of any of claims 1 and 5, wherein Benzyl alcohol is used as a preservative.
12. The Aceclofenac formulation of any of Claims 8 and 10, wherein concentration of said propylene glycol is more than 7 %, by weight of said solvent liquid of claim 1 which is formed by mixture of said nonaqueous solubilizer component and said Aceclofenac salt stabilizer component.
13. The Aceclofenac formulation of any of Claims 8 and 10, wherein concentration of said propylene glycol is within the range from about 7 % to about 70 % by weight of said solvent liquid of claim 1 which is formed

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual

Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

26 de mayo de 2006 (26.05.2006)



(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2006/054315 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

A61K 9/08 (2006.01) A61K 47/00 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01) C07C 229/42 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01) C07C 57/38 (2006.01)

AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/IN2005/000339

(22) Fecha de Presentación Internacional:

19 de octubre de 2005 (19.10.2005)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:

2332/DEL/2004 22 de noviembre de 2004 (22.11.2004) IN

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción
de US): VENUS REMEDIES LIMITED [IN/IN]; S.C.O. 39,
Sector 26, Madhya Marg, Chandigarh 160 019 (IN).

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
CHAUDHARY, Manu [IN/IN]; 51-52, Industrial Area, Phase-1,
Panchkula 134 113, Haryana (IN).

(74) Agente: DUBEY, Rajkumar; Dubey & Partners - Advocates,
310 New Delhi House, 27 Barakhamba Road, New Delhi 110
001 (IN).

(81) Países designados (a menos que se indique lo contrario para
cada clase de protección disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU,

(84) Países designados (a menos que se indique lo contrario
para cada clase de protección disponible): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasíatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

— de la condición de inventor (Regla 4.17(iv))

Publicado:

— con informe internacional de búsqueda
— antes del vencimiento del tiempo límite para modificar las
reivindicaciones y para volverse a publicar en el caso de
recibo de modificaciones

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a las
"Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al
comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

(54) Título: FORMULACIÓN DE ACECLOFENACO PARENTERAL, LÍQUIDA, NO ACUOSA

(57) Extracto: Se divulga una formulación farmacéutica, susceptible de administración parenteral, líquida, no acuosa y, más particularmente, una formulación de aceclofenaco parenteral, líquida, no acuosa, que contiene el anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) aceclofenaco. Se divulgan asimismo un proceso para preparar la formulación de aceclofenaco, la presentación terapéutica y almacenamiento de la dosis, y el método de tratar un sujeto con una enfermedad o trastorno, en donde es indicado el tratamiento con el AINE. El diclofenaco, formado por la conversión de aceclofenaco, se solubiliza por el(los) solubilizante(s) no acuoso(s), los cuales son sustancialmente inertes con respecto a dicha conversión. La composición contiene un medio estabilizante de la sal de aceclofenaco para inhibir la precipitación del aceclofenaco. Las composiciones divulgadas en la presente invención son estables luego del almacenamiento a temperatura ambiente y a temperaturas refrigeradas. Las composiciones divulgadas en la presente invención, ya sea en forma listas para aplicar o ya sea que requieran dilución antes de la administración, pueden prepararse por procesos no costosos divulgados en esta solicitud.



WO 2006/054315 A1

Título:**FORMULACIÓN DE ACECLOFENACO PARENTERAL, LÍQUIDA, NO ACUOSA****CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere generalmente a una formulación farmacéutica administrable parenteralmente, líquida, no acuosa y, más particularmente, a una formulación de aceclofenaco parenteral, líquida, no acuosa, que comprende el aceclofenaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) selectivo y, aún más particularmente, a sales farmacéuticamente aceptables de aceclofenaco. La invención se refiere igualmente a un proceso para preparar la formulación de aceclofenaco, a la presentación farmacéutica terapéutica y al almacenamiento de la dosis, y al método de tratar un sujeto que padece una enfermedad o trastorno, en donde el tratamiento con AINE es indicado.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) abarcan una amplia gama y se hallan disponibles con fórmula médica, como sin ella. Los principales grupos de AINE son los siguientes:

- a. Grupo de ácido salicílico: aspirina (ácido acetilsalicílico), trisalicilato de magnesio de colina, diflunisal y salsalato.
- b. Grupo de ácido propiónico: fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno y oxaprozina.
- c. Grupo de ácido acético: diclofenaco, aceclofenaco, indometacina, sulindac y tolmetina.
- d. Grupo de ácido enólico: meloxicam y piroxicam.
- e. Grupo de ácido fenámico: meclofenamato y ácido mefenámico.

- f. Grupo naftilalquenona: nabumetona.
- g. Grupo de ácido piarnocarboxílico: etodalac.
- h. Grupo pirrol: keterolac.
- i. Grupo inhibidor de COX-2: Celecoxib, valdecoxib y rofecoxib.

Algunos de los diferentes AINE se encuentran disponibles en una o más presentaciones como tabletas, inyecciones y polvo seco para inyección. La presente invención se refiere a una "inyección de aceclofenaco lista para aplicar."

Las desventajas de otros AINE, comparados con la presente invención, se incluyen a continuación.

- 1) El AINE inyectable en polvo necesita liofilizarse y luego reconstituirse antes de usarlo. El proceso es costoso y engorroso.
- 2) La presentación en inyección es más ventajosa que la presentación oral ya que la concentración sérica del AINE oral es menor, debido al metabolismo intestinal del medicamento.
- 3) La concentración sérica del AINE oral es impredecible.
- 4) La frecuencia de administración del AINE oral es más alta.
- 5) El diclofenaco tiene más efectos secundarios que el aceclofenaco.
- 6) Las inyecciones de un AINE, tal como indometacina, tienen menor tolerabilidad que el aceclofenaco.
- 7) El ketoprofeno es menos estable que el aceclofenaco.

Las formulaciones de fármacos parenterales han llegado a ser un componente muy importante en el arsenal de opciones disponibles para la administración de fármacos, particularmente para medicamentos que poseen un efecto analgésico. Las vías parenterales de administración, incluidas la inyección subcutánea, intramuscular e intravenosa, ofrecen numerosos beneficios sobre la administración

oral en situaciones particulares, para una extensa variedad de fármacos. Por ejemplo, la administración parenteral de un medicamento resulta típicamente en la obtención de una concentración en el suero sanguíneo terapéuticamente efectiva del medicamento en un tiempo más corto del que se obtiene por administración oral. Esto es especialmente cierto de la inyección intravenosa, mediante la cual el fármaco se pone directamente en el torrente sanguíneo. En igual forma, la administración parenteral puede resultar en concentraciones más predecibles de un medicamento en el suero sanguíneo, porque se eliminan pérdidas en el tubo digestivo debidas al metabolismo, unión a los alimentos y otras causas. Por razones similares, a menudo la administración parenteral permite la reducción de la dosis. Por lo general, la administración parenteral es el método preferido de aplicación de un fármaco en situaciones de emergencia, y es también útil en tratar sujetos reacios a cooperar, en estado de inconsciencia, o incapacitados en alguna otra forma o que se niegan a aceptar la medicación oral, y en situaciones donde se requiere un alivio más rápido en menor tiempo, especialmente en una enfermedad de dolor agudo y crónico.

Si hay que preparar una formulación de medicamento parenteral, desde los puntos de vista de la conveniencia y seguridad del paciente, es preferible que tal formulación sea una formulación lista para aplicar, es decir, una que no requiera diluirla o mezclarla inmediatamente antes de usarla (por oposición a una formulación reconstituible). Las formulaciones parenterales líquidas listas para aplicar y diluibles pueden ser también ventajosas desde un punto de vista de la producción al evitar los costosos pasos de liofilización y/o demás pasos similares de fabricación.

El aceclofenaco es un derivado del ácido fenilacético que inhibe la producción de prostaglandina E2 inducida por la interleucina 1 β , pero tiene un escaso poder inhibidor de COX-I en presentación oral. Esta formulación lo convierte en el

diclofenaco, el inhibidor de COX-I y COX-II, luego de la administración a un sujeto, el cual muestra una actividad inhibidora mejorada contra COX-1 y contra COX-2.

Debido a que el diclofenaco tiene una tolerabilidad gastrointestinal (GI) muy baja, no se adapta particularmente bien para formulación. En contraste, debido a la mayor tolerabilidad GI del aceclofenaco y a los menores efectos secundarios que el diclofenaco, el inventor ha propuesto el aceclofenaco para formulación líquida.

Desafortunadamente, hasta la fecha, los intentos por formular aceclofenaco como una solución para inyección lista para aplicar se han complicado por el hecho de que el aceclofenaco, cuando está en solución y, especialmente en la presencia de ciertos excipientes, es inestable y experimenta degradación, puede precipitarse, haciendo la inyección inapropiada para su uso.

Una solución potencial a este problema es proveer una formulación de aceclofenaco reconstituible seca, que se mezcla con un vehículo líquido justo antes de la administración, pero ésta tampoco es estable durante un período más prolongado. No obstante, en muchas situaciones, es particularmente ventajoso proveer una formulación líquida, más especialmente, una formulación lista para aplicar, como ya se indicó.

Si pudiera prepararse una formulación líquida de aceclofenaco, administrable parenteralmente, o su sal farmacéuticamente aceptable, en particular una formulación lista para aplicar, que sea estable al almacenamiento a temperatura ambiente, resultaría un avance significativo en el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por COX-2. Esto sería especialmente cierto para aquellas enfermedades y trastornos caracterizados o acompañados por dolor, particularmente donde se desea la aparición rápida del alivio del dolor (como, por ejemplo, en la migraña y otras formas de dolor agudo y/o severo).

La publicación de la solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 20040180961 de Lee, Beom-Jin, *et al* discute la composición y el método de preparación para presentaciones farmacéuticas biodisponibles orales de aceclofenaco. La composición contiene aceclofenaco insoluble en agua, una base polimérica y un tensoactivo. Se afirma que la preparación oral de acuerdo con esta invención posee una excelente solubilidad en el tubo digestivo, mejorando en esa forma la velocidad de disolución y, en consecuencia, la biodisponibilidad, así como las propiedades de dispersión y disolución rápida en el tubo digestivo. Adicionalmente, cuando se administra oralmente en una cantidad mucho más pequeña que la preparación convencional, la preparación oral es terapéuticamente efectiva, minimizando por consiguiente el trastorno gastrointestinal.

G Pasero *et al*, en su artículo "A multi-centre, double-blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis" de *Current Medical Research Opinion*, (1995), 13, 305, 25 discuten la efectividad del aceclofenaco en detalle, como se consigna a continuación:

La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad inflamatoria crónica del espacio de la articulación, que implica la proliferación sinovial y la destrucción del cartilago. Se considera que los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen el tratamiento sintomático de primera línea para la RA. Puesto que la mayoría de los pacientes requieren terapia AINE crónica, es importante que un AINE sea bien tolerado, además de ser efectivo. De hecho, la amenaza de complicaciones gastrointestinales serias es una preocupación importante de la terapia de AINE a largo plazo.

El aceclofenaco es un AINE novedoso de la clase de los AINE a base de ácido

fenilacético (ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenilacetoxiacético), que ha demostrado exhibir una excelente eficacia analgésica, antipirética y anti-inflamatoria en varios modelos animales de inflamación aguda y crónica. Aunque manteniendo un perfil farmacodinámico similar al de la indometacina y el diclofenaco, el aceclofenaco ha mostrado mejor tolerancia gástrica cuando se compara con otros AINE. En roedores, se ha descubierto que la actividad ulcerógena gástrica aguda del aceclofenaco es de 2, 4 y 7 veces menos que el naproxeno, diclofenaco o indometacina, respectivamente. En efecto, se informó que el índice terapéutico para el aceclofenaco era cuatro veces superior al del diclofenaco, un AINE bien consolidado en uso clínico.

Estudios clínicos a corto plazo han demostrado la eficacia del aceclofenaco en el alivio del dolor luego de la extracción de dientes y episiotomía, y en el tratamiento crónico de artritis reumatoide (RA) y osteoartritis. Más aún, dos estudios han demostrado que el aceclofenaco es por lo menos tan efectivo como el ketoprofeno y se tolera mejor, en términos de menores abandonos, en el tratamiento de la RA a largo plazo. En algunos estudios comparativos en enfermedades de las articulaciones, hubo una tendencia del aceclofenaco a ser mejor tolerado que el diclofenaco o el ketoprofeno, con un menor número de pacientes que abandonaron el tratamiento, debido a intolerancia gástrica.

Este estudio comparativo a largo plazo del aceclofenaco y el diclofenaco en RA ha confirmado que la eficacia terapéutica del aceclofenaco es comparable con la del diclofenaco, un AINE bien consolidado, en el tratamiento de la artritis reumatoide. Durante el estudio, los dos medicamentos aliviaron el grado de dolor, como se indicó por el VAS y el Índice de Ritchie. El hecho de que, en la línea de referencia, estas dos variables fueran significativamente mayores en el grupo aceclofenaco que en el diclofenaco sugiere que la enfermedad RA puede haber sido más grave en el grupo aceclofenaco y que la eficacia de este fármaco puede haber sido algo

mayor, puesto que no hubo diferencia entre los grupos luego de 6 meses. Esta posibilidad se apoya en el hecho de que el aceclofenaco tendió a ser más efectivo que el diclofenaco en mejorar el Índice de Ritchie y la fuerza de agarre. En un estudio previo de 3 meses en RA, se encontró que el aceclofenaco era significativamente más efectivo que el ketoprofeno, tanto con respecto al Índice de Ritchie como a la rigidez matutina.

La principal desventaja de la terapia a largo plazo con AINE es el riesgo de alteraciones gastrointestinales. Los AINE comportan un riesgo mayor de inducir sangrado gastrointestinal superior que los simples analgésicos, aunque el riesgo depende de la dosis y es altísimo en pacientes que previamente han sufrido episodios de sangrado. Recientemente el ibuprofeno y el diclofenaco han demostrado ser los AINE, de uso más frecuente, que poseen el riesgo más bajo de ocasionar sangrado gastrointestinal superior. Por consiguiente, cualquier AINE, con una tolerabilidad gastrointestinal comparable, o mejor, que estos dos medicamentos, tiene la probabilidad de ser bien aceptado para la terapia de la RA a largo plazo. Estudios preclínicos demostraron que el aceclofenaco no sólo posee una actividad terapéutica superior, sino también un índice ulcerógeno más favorable que el diclofenaco, la fenilbutazona o la indometacina. Más aún, los resultados de anteriores ensayos clínicos comparativos con ketoprofeno mostraron que el aceclofenaco, aunque similar en términos de eficacia terapéutica, evidencia una mejor seguridad y perfil de tolerabilidad. Además, en el presente estudio, el aceclofenaco fue bien tolerado por los pacientes, tendiendo a ser menor la incidencia de intolerancia gastrointestinal en el grupo de aceclofenaco (13%) que en el grupo de diclofenaco (17%). Estos hallazgos no sólo confirman los resultados de estudios previos en RA, los cuales comprueban la excelente tolerabilidad del medicamento, sino también respaldan resultados anteriores en voluntarios sanos, que mostraron que el aceclofenaco tendió a ser más tolerable que el diclofenaco en términos de pérdida de sangre gastrointestinal.

González-Álvaro *et al*, en su artículo "Aceclofenac, a new nonsteroidal anti-inflammatory drug, decreases the expression and function of some adhesion molecules on human neutrophils" del J Rheumatol. 1996 Apr; 23(4):723-9, discuten los efectos del aceclofenaco como se indica a continuación:

El aceclofenaco indujo una disminución dramática de la expresión de L-selectina, al mismo tiempo que se observó un decremento moderado y leve de la expresión de CD43 e ICAM-3. En contraste, la expresión de otras moléculas de adhesión por neutrófilos no se vio afectada (CD11a, CD31, CD44) o aumentó ligeramente (CD11b). Análisis de adhesión celular, realizados bajo condiciones no estáticas, revelaron que el aceclofenaco disminuía significativamente la adhesión de neutrófilos, dependiente de L-selectina, a células endoteliales. La agregación de neutrófilos inducida con Mab anti-CD43 se inhibió también significativamente por el aceclofenaco.

CONCLUSIÓN. El aceclofenaco tuvo un efecto más potente y más rápido que los otros AINE estudiados, principalmente sobre la expresión de moléculas de adhesión celular. Este novedoso AINE interfiere eficientemente la adhesión de neutrófilos al endotelio, y este efecto puede representar un mecanismo relevante adicional en su actividad anti-inflamatoria.

Grau M. *et al*, en su artículo "Pharmacology of the potent new non-steroidal anti-inflammatory agent aceclofenac" de *Arzneimittelforschung*. 1991 Dec; 41 (12): 1265-76 declara sobre el aceclofenaco lo siguiente:

El aceclofenaco (ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amina]fenilacetoxiacético; CAS 89796-99-6) es un novedoso agente anti-inflamatorio no esteroideo, oralmente efectivo, del grupo del ácido fenilacético, que mostró propiedades anti-inflamatorias, analgésicas y antipiréticas notables. Por lo tanto, el aceclofenaco posee una

potente actividad inhibidora en varios modelos de inflamación aguda y crónica en roedores, y se asemeja a la indometacina y al diclofenaco en su perfil farmacodinámico, siendo superior al naproxeno y a la fenilbutazona. Además, se descubrió que el aceclofenaco es activo en alto grado contra la sinovitis inducida por urato de sodio en perros, y en polartritis inducida por coadyuvantes en ratas, tanto profiláctica como terapéuticamente. El efecto analgésico del aceclofenaco sobre el dolor provocado por estímulos químicos y mecánicos fue casi igual a, o ligeramente mejor que el de la indometacina y el diclofenaco. Asimismo, el aceclofenaco suprimió en forma notoria la fiebre inducida por la inyección de levadura de cerveza en ratas. En contraste, la actividad ulcerógena gástrica aguda del aceclofenaco fue de alrededor de 2, 4 y 7 veces menor que la del naproxeno, diclofenaco, o indometacina, respectivamente. Como consecuencia de su elevada actividad anti-inflamatoria y menor potencial de lesión gástrica, el aceclofenaco exhibió el índice terapéutico más favorable, en comparación con la indometacina, el diclofenaco, el naproxeno y la fenilbutazona. Estos datos indican que el aceclofenaco podría ser un potente agente anti-inflamatorio y analgésico con un amplio margen de seguridad en la práctica clínica.

Grau M. *et al*, en su artículo, "The pharmacological profile of aceclofenac, a new nonsteroidal anti-inflammatory and analgesic drug" de Agents Actions Supplement 1991, declara sobre el aceclofenaco lo siguiente:

El aceclofenaco es un novedoso derivado de ácido fenilacético, dotado de marcadas actividades anti-inflamatorias, antiartríticas, analgésicas y antipiréticas en modelos experimentales animales. A la vez que mantiene su potencia, el aceclofenaco demuestra una mejor tolerancia gástrica y, en consecuencia, ofrece una mayor seguridad potencial que otros agentes altamente activos, tales como indometacina y diclofenaco.

Schattenkirchner *et al*, en su artículo "A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain" de Clinical Rheumatology, 2003 May, discute el aceclofenaco en los siguientes términos:

En conclusión, se demostró la igualdad (no inferioridad) de la eficacia analgésica del aceclofenaco, comparado con el resinato de diclofenaco en pacientes con dolor lumbosacro agudo no complicado, localizado. Para la reducción en los niveles de dolor de la línea de referencia hubo también evidencia de la superioridad del aceclofenaco, comparado con el resinato de diclofenaco en términos de significación estadística, aunque esta diferencia no se consideró clínicamente relevante. En igual forma, desde un punto de vista clínico, los resultados mostraron una tendencia hacia un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad del aceclofenaco sobre el resinato de diclofenaco.

Por consiguiente, en vista de las anteriores discusiones se advierte la necesidad del desarrollo del aceclofenaco en presentación de inyección estable y de un método de preparar la misma inyección e, igualmente, de un método de tratar un sujeto con una enfermedad o trastorno, en el cual es indicado un tratamiento muy urgente con un AINE, tratamiento muy urgente que se aplica administrando el aceclofenaco en presentación de inyección.

Objetos y Ventajas de la Invención

En consecuencia, los objetos y ventajas de la presente invención se describen a continuación:

Un objeto de la presente invención es proveer el aceclofenaco en presentación de inyección lista para aplicar.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación que es conveniente usar y permanece estable durante un tiempo mucho más prolongado, comparada con la inyección de aceclofenaco en polvo seco.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una inyección de aceclofenaco de manera que se obtenga una concentración terapéutica efectiva en el suero en un tiempo más corto y en una dosis menor que un AINE oral.

Aún otro objeto de la presente invención es suministrar una inyección de aceclofenaco de modo que la concentración sérica sea predecible en forma más precisa que un AINE oral, por no estar involucrado el metabolismo intestinal del medicamento.

Todavía otro objeto de la presente invención es proveer una inyección de aceclofenaco cuando no es posible administrar una dosis oral al paciente.

Un objeto adicional de la presente invención es ofrecer una inyección de aceclofenaco con un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad, comparado con diclofenaco, desde el punto de vista clínico.

Todavía otro objeto de la presente invención es proporcionar una inyección de aceclofenaco con efectos más seguros, más rápidos y más potentes que algunos de otros AINE.

Todavía un objeto adicional de la presente invención es proveer una inyección de aceclofenaco con menos efectos secundarios que el diclofenaco, la inyección AINE más próxima.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación parenteral líquida de AINE, que no requiere dilución o mezcla o reconstitución inmediatamente antes del uso.

Aún otro objeto de la presente invención es proveer una formulación parenteral líquida de AINE, lista para aplicar, que es estable al almacenamiento a temperatura ambiente.

Un objeto adicional de la presente invención es desarrollar un proceso para preparar una formulación de AINE parenteral líquida, que evitará el empleo de costosos pasos de liofilización y/o los demás pasos similares de fabricación.

Todavía un objeto adicional de la presente invención es brindar un método de tratar un sujeto con una enfermedad o trastorno en donde es indicado un tratamiento muy urgente con AINE.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

De acuerdo con su incorporación más preferida, la presente invención provee una formulación de aceclofenaco parenteral líquida, no acuosa, susceptible de aplicación farmacéutica. La presente invención contiene un componente aceclofenaco en forma de sal de aceclofenaco insoluble en agua en forma solubilizada y/o disuelta en un líquido disolvente, en donde el líquido disolvente comprende:

- a. un componente solubilizante no acuoso efectivo para estabilizar el aceclofenaco y, además, el diclofenaco que se forma por conversión del aceclofenaco en él, siendo el componente solubilizante no acuoso sustancialmente inerte con respecto a esta conversión; y
- b. un componente estabilizante de sal de aceclofenaco, efectivo para inhibir

la precipitación del ácido libre de aceclofenaco.

El componente solubilizante no acuoso y el componente estabilizante de sal de aceclofenaco son los mismos o, alternativamente, diferentes.

Cuando la formulación de aceclofenaco se almacena en un recipiente hermético sellado cerrado, el cual se mantiene a 30 °C durante un período de 180 días, el aceclofenaco constituye por lo menos alrededor de 98% en peso del ácido libre de aceclofenaco, de la cantidad total de la formulación.

Alternativamente, la formulación de aceclofenaco contiene uno o más derivado(s) adicionales de ácido salicílico y componentes solubilizantes no acuosos, siendo los componentes estabilizantes no acuosos adicionales sustancialmente inertes.

La sal de aceclofenaco de la presente invención contiene un derivado de ácido fenilacético con propiedades analgésicas anti-inflamatorias similares a las del diclofenaco.

En la formulación de aceclofenaco de esta invención, el aceclofenaco expresado como ácido libre está presente en una cantidad en el rango desde alrededor de 1 mg/ml a alrededor de 400 mg/ml, preferiblemente desde alrededor de 1 mg/ml a alrededor de 300 mg/ml y, más preferiblemente, desde alrededor de 10 mg/ml a alrededor de 50 mg/ml de la formulación.

El componente estabilizante de la sal de aceclofenaco contiene un medio limitante de oxígeno para limitar la exposición efectiva de la formulación de aceclofenaco al oxígeno, en donde el medio limitante de oxígeno contiene uno o más antioxidantes, los cuales se seleccionan del grupo conformado por hidroxianisol butilado, galato de propilo e hidroxitolueno butilado. La cantidad total de

antioxidantes está en el rango desde alrededor de 0.001% a alrededor de 5% en peso del líquido disolvente. El medio limitante de oxígeno contiene además una microatmósfera limitada de gas inerte, en contacto con la formulación de aceclofenaco.

El componente derivado de ácido salicílico de la presente invención contribuye a estabilizar la inyección y a mejorar la eficiencia. El componente está en el rango de 1% a 500% de aceclofenaco, preferiblemente, 50% a 250% de aceclofenaco y, más preferiblemente, 75% a 150% de aceclofenaco.

El componente solubilizante no acuoso para esta formulación de aceclofenaco se selecciona del grupo conformado por propilén glicol, polietilén glicol y etanol opcional o, alternativamente, cualesquiera dos de éstos o todos los tres de éstos.

Cuando se utiliza propilén glicol en esta invención, la concentración de propilén glicol es superior al 7% en peso del líquido disolvente formado por la mezcla del componente solubilizante no acuoso y el componente estabilizante de sal de aceclofenaco. Alternativamente la concentración está en el rango desde alrededor de 7% a alrededor de 70%.

Cuando se utiliza polietilén glicol, la concentración del mismo va desde alrededor de 35% a alrededor de 95%, preferiblemente por encima de 30% en peso del líquido disolvente. El polietilén glicol tiene un peso molecular promedio que varía desde alrededor de 200 a alrededor de 1.000 y, preferiblemente, desde alrededor de 300 a alrededor de 800.

Cuando se utiliza etanol opcional, la concentración del mismo está en el rango desde alrededor de 1% a alrededor de 30% en peso del líquido disolvente.

Cuando se utiliza alcohol bencílico como preservante, la concentración del mismo está en el rango desde alrededor de 0.1% a alrededor de 4%.

Las composiciones de la invención pueden proporcionarse en una concentración de aceclofenaco apropiada para aplicación parenteral sin necesidad de mezcla y/o dilución inmediatamente antes de la administración (es decir, "lista para aplicar"); sin embargo, tales composiciones son sorprendentemente estables luego del almacenamiento a temperatura ambiente y a temperaturas refrigeradas. Las composiciones de la invención, listas para aplicar o que requieran dilución antes de la administración, pueden prepararse por procesos que evitan la necesidad de un paso de liofilización costoso e intensivo en tiempo. Otras características de esta invención serán en parte evidentes y, en parte, se señalarán a partir de ahora.

De acuerdo con otra incorporación, la presente invención provee un proceso para preparar una formulación de aceclofenaco parenteral, líquida, no acuosa, para aplicación farmacéutica, proceso que comprende los pasos de:

(A) Combinar en orden específico y mezclar:

- a. un componente aceclofenaco en forma de sal de aceclofenaco insoluble en agua,
- b. un componente solubilizante no acuoso, efectivo para estabilizar el aceclofenaco y el diclofenaco que se forma por la conversión del aceclofenaco en él, siendo el componente solubilizante no acuoso sustancialmente inerte con respecto a esta conversión,
- c. un componente estabilizante de sal de aceclofenaco tal como derivados de ácido salicílico y el componente estabilizante de sal de aceclofenaco opcional, que contiene factores limitantes de oxígeno,
- d. un componente etanol opcional,

e. un componente alcohol bencílico.

(B) Solubilizar y/o disolver la sal de aceclofenaco en el líquido disolvente formado por la mezcla de los componentes en (b), (c), (d) y (e) anteriores, con lo cual, luego del almacenamiento de la formulación de aceclofenaco parenteral, líquida, no acuosa, en un recipiente cerrado mantenido a 30 °C durante un período de 180 días, el aceclofenaco constituye por lo menos alrededor de 98% en peso de la cantidad total de la formulación de aceclofenaco, expresado como ácido libre de aceclofenaco, en la formulación.

Alternativamente, en este proceso, el componente estabilizante de sal de aceclofenaco del paso (c) anterior contiene uno o más agentes estabilizantes seleccionados del grupo conformado por medios de control de pH, antioxidantes, propilén glicol y polietilén glicol. Por lo menos uno del componente solubilizante no acuoso y el componente estabilizante de sal de aceclofenaco es propilén glicol. La concentración de propilén glicol es superior al 7% en peso de la formulación de aceclofenaco.

Los diferentes componentes utilizados en este proceso de la invención satisfacen la misma condición, como se describe bajo la descripción de la incorporación más preferida de esta invención.

De acuerdo con todavía otra incorporación de la presente invención, se provee una dosificación farmacéuticamente efectiva de la formulación de aceclofenaco parenteral, líquida, no acuosa, en donde la sal de aceclofenaco está presente en una concentración apropiada para administración parenteral, sin dilución posterior. La cantidad requerida de dosificación se provee en un recipiente hermético sellado, que se selecciona del grupo conformado por un frasco, una ampolla, una jeringa, un paquete, una bolsa y un auto-inyector. El espacio interior del

recipiente hermético sellado comprende un volumen de llenado, ocupado por la formulación de aceclofenaco, y un volumen de espacio de cabeza, ocupado por una microatmósfera limitada de gas inerte, microatmósfera que comprende esencialmente uno o más gases inertes, seleccionados del grupo conformado por gases nobles y nitrógeno, de modo que la relación del volumen de llenado al volumen del espacio de cabeza no sea inferior a 1:1.

Cuando se utiliza el nitrógeno, el volumen de espacio de cabeza tiene un volumen de nitrógeno no superior a alrededor de 5%, con el fin de reemplazar el oxígeno en el volumen de espacio de cabeza.

La sal de aceclofenaco está presente en el recipiente sellado en una cantidad que corresponde a una dosis unitaria simple, cuando el recipiente hermético sellado es preferiblemente una ampolla de vidrio. Alternativamente, la cantidad de la sal de aceclofenaco en el recipiente hermético sellado corresponde a 1 a 20 dosis unitarias.

La sal de aceclofenaco es preferiblemente aceclofenaco sódico, la cual se envasa asépticamente bajo una capa de gas inerte.

De acuerdo con su incorporación adicional, la presente invención provee un método de tratar un sujeto con una enfermedad o trastorno, en donde es indicado un tratamiento con AINE, método que comprende administrar parenteralmente una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación de aceclofenaco parenteral, líquida, no acuosa.

Uso Terapéutico de las Composiciones de la Invención:

Las composiciones de la invención son útiles en el tratamiento y prevención de

una gama muy amplia de trastornos mediados por COX-2, incluidos, pero no limitados a, trastornos caracterizados por inflamación, dolor y/o fiebre. Tales composiciones son especialmente útiles como agentes anti-inflamatorios, como en el tratamiento de artritis, con el beneficio adicional de tener efectos secundarios significativamente menores que las composiciones de AINE convencionales. En particular, las composiciones de la invención poseen un potencial reducido de toxicidad gastrointestinal e irritación gastrointestinal, incluidos la ulceración gastrointestinal superior y sangrado, por comparación con composiciones de AINE convencionales.

Las composiciones contempladas son útiles para tratar una variedad de trastornos artríticos, incluidos pero no limitados a, artritis reumatoide, espondiloartropatías en particular espondilitis anquilosante, osteoartritis, lupus sistémico eritematoso y artritis juvenil.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de dolor o inflamación ocasionados por asma, bronquitis, dismenorrea, parto prematuro, tendinitis, bursitis, neuritis alérgica, infección por citomegalovirus, apoptosis, incluida apoptosis inducida por VIH, lumbago, enfermedades relacionadas con la piel tales como psoriasis, eccema, acné, quemaduras, dermatitis y daño por radiación ultravioleta, incluido eritema solar, e inflamación pos-operatoria incluida la posterior a cirugía oftálmica, tal como cirugía de cataratas o cirugía refractiva.

Tales composiciones son útiles en tratar el dolor y la inflamación en enfermedades tales como jaquecas, periarteritis, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, escleroderma, fiebre reumática, diabetes tipo 1, enfermedad de la unión neuromuscular incluidas miastenia grave, enfermedad de sustancia blanca, incluidas esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behçet, polimiositis, gingivitis, nefritis, hipersensibilidad, hinchazón ocurrida a raíz de una

lesión, incluido edema cerebral, isquemia del miocardio, y similares.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de dolor o inflamación ocasionados por trastornos oftálmicos, incluidos, sin limitación, trastornos inflamatorios tales como endoftalmitis, episcleritis, retinitis, iriditis, ciclitis, coroiditis, queratitis, conjuntivitis y blefaritis, trastornos inflamatorios de más de una parte del ojo, por ejemplo, retinocoroiditis, iridociclitis, iridociclocoroiditis (también conocida como uveítis), queratoconjuntivitis, blefaroconjuntivitis, etc.; otras retinopatías mediadas por COX-2; fotofobia ocular; trauma agudo de cualquier tejido del ojo incluido trauma pos-quirúrgico, por ejemplo, a raíz de una cirugía de cataratas o trasplante de córnea; inflamación ocular pos-quirúrgica; miosis intraoperatoria; neovascularización ocular, por ejemplo retiniana, incluida la posterior a lesión o infección; degeneración macular; edema macular quístico; fibroplasia retrolenticular; glaucoma neovascular; y dolor ocular.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de dolor causado por inflamación pulmonar, como la asociada con infecciones víricas y fibrosis quística, y en la resorción ósea como la asociada con osteoporosis.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de dolor e inflamación, ocasionados por ciertos trastornos del sistema nervioso central, como demencias corticales incluidas la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración y daño del sistema nervioso central, resultante de apoplejía, isquemia y trauma. El término "tratamiento" en el presente contexto incluye la inhibición total o parcial de demencias, incluidas la enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia multi-infarto, demencia pre-senil, demencia alcohólica y demencia senil.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de dolor o inflamación ocasionados por rinitis alérgica, síndrome disneico, síndrome de choque por

endotoxinas y enfermedad hepática.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de dolor, incluidos pero no limitados a, dolor pos-operatorio, dentalgia, dolor muscular, y dolor resultante de cáncer. Por ejemplo, tales composiciones son útiles para el alivio del dolor, fiebre e inflamación en una variedad de dolencias, incluidas fiebre reumática, gripe y otras infecciones víricas, incluidos el resfriado común, dolor de cuello y lumbalgia, dismenorrea, cefalea, dolor de muelas, esguinces y torceduras, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluida artritis reumatoide, enfermedades degenerativas de las articulaciones (osteoartritis), gota y espondilitis anquilosante, bursitis, chichones, y trauma, a raíz de intervenciones dentales y quirúrgicas.

Tales composiciones son útiles para tratar y prevenir trastornos cardiovasculares relacionados con inflamación, incluidas vasculopatías, arteriopatía coronaria, aneurisma, rechazo vascular, arteriosclerosis, aterosclerosis incluida aterosclerosis por trasplante cardíaco, infarto del miocardio, embolismo, apoplejía, trombosis, incluida trombosis venosa, angina, incluida angina inestable, inflamación de placa coronaria, inflamación inducida por bacterias, incluida la inflamación inducida por clamidia, inflamación inducida por virus, e inflamación asociada con intervenciones quirúrgicas tales como injerto vascular, incluida la cirugía de derivación aortocoronaria, intervenciones de revascularización, incluidas angioplastia, colocación de endoprótesis vascular, endarterectomía, u otras intervenciones invasivas, que involucran las arterias, venas y capilares.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de dolor o inflamación ocasionados por trastornos relacionados con angiogénesis en un sujeto, por ejemplo para inhibir la angiogénesis de tumores. Tales composiciones son útiles en el tratamiento de neoplasia, incluida metástasis; afecciones oftalmológicas tales como rechazo de injerto de córnea, neovascularización ocular, neovascularización

retiniana, incluida neovascularización posterior a lesión o infección, retinopatía diabética, degeneración macular, fibroplasia retrolenticular y glaucoma neovascular; enfermedades ulcerativas tales como úlcera gástrica; estados patológicos, pero no malignos, afecciones tales como hemangiomas, incluidos hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular del hueso; y trastornos del sistema reproductor femenino tales como endometriosis.

Tales composiciones son útiles en la prevención y tratamiento de dolor e inflamación ocasionados por tumores benignos y malignos y neoplasia, incluido cáncer, tal como cáncer colorrectal, cáncer del cerebro, cáncer óseo, neoplasia derivada de células epiteliales (carcinoma epitelial), tal como carcinoma basocelular, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal, tal como cáncer de los labios, cáncer de la boca, cáncer esofágico, cáncer del intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de la vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel, tal como carcinoma espinocelular y carcinoma basocelular, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, y otras neoplasias malignas conocidas que afectan las células epiteliales en todo el cuerpo. Las neoplasias para las cuales se contemplan las composiciones de la invención por ser particularmente útiles incluyen el cáncer gastrointestinal, esófago de Barrett, cáncer de hígado, cáncer de la vejiga, cáncer pancreático, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de piel. De igual manera, tales composiciones pueden usarse para tratar la fibrosis que ocurre con la terapia de radiación. Tales composiciones pueden emplearse para tratar sujetos con pólipos adenomatosos, incluidos aquellos sujetos con poliposis adenomatosa familiar (FAP). Adicionalmente, tales composiciones pueden usarse para prevenir la formación de pólipos en sujetos con riesgo de FAP.

Tales composiciones inhiben las contracciones del músculo liso, inducida por

prostanoides, bloqueando la síntesis de prostanoïdes contráctiles y, en consecuencia, pueden ser útiles en el tratamiento de dolor causado por dismenorrea, parto prematuro, asma y trastornos relacionados con eosinófilos. Pueden ser también útiles en disminuir la pérdida de masa ósea, particularmente en mujeres pos-menopáusicas (es decir, tratamiento de osteoporosis), y para el tratamiento de dolor causado por glaucoma.

Usos preferidos de las composiciones de la presente invención son el tratamiento de artritis reumatoide y osteoartritis, el manejo del dolor en general (particularmente el dolor pos-cirugía oral, el dolor pos-cirugía general, el dolor pos-cirugía ortopédica, y apariciones bruscas de osteoartritis), para la prevención y tratamiento de cefalea.

Además de ser útiles para tratamiento humano, las composiciones de la invención son convenientes para tratamiento veterinario de mascotas, animales exóticos, animales de granja, y similares, particularmente mamíferos. Más particularmente, las composiciones de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos mediados por COX-2 en caballos, perros y gatos.

La presente invención se dirige asimismo a un método terapéutico de tratar una afección o trastorno donde es indicado el tratamiento con un fármaco inhibidor de COX-2, método que comprende la administración parenteral de una composición de la invención a un sujeto necesitado de ello. El régimen posológico para prevenir, brindar alivio, o mejorar la dolencia o trastorno, corresponde preferiblemente a un tratamiento una vez al día o dos veces al día, pero puede modificarse de acuerdo con una variedad de factores. Éstos incluyen el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta y la enfermedad del sujeto y la índole y gravedad del trastorno. Por consiguiente, el régimen posológico empleado actualmente puede variar en gran medida y, por lo tanto, puede desviarse de los regímenes

posológicos preferidos expuestos en esta solicitud.

El tratamiento inicial puede comenzar con un régimen posológico, como se indica en esta solicitud. Por lo general, el tratamiento se continúa según sea necesario durante un período de varias semanas a varios meses o años, hasta que el trastorno se haya controlado o eliminado. Los sujetos sometidos a tratamiento con una composición de la invención pueden monitorearse en forma rutinaria mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte para determinar la efectividad de la terapia.

El análisis continuo de los datos provenientes de tal monitoreo permite la modificación del régimen de tratamiento durante la terapia, de manera que se administren dosis óptimamente efectivas en cualquier punto de tiempo, y de modo que pueda determinarse la duración del tratamiento. En esta forma, el régimen de tratamiento y la pauta posológica pueden modificarse razonablemente durante el curso de la terapia, de manera que se administre la cantidad mínima de la composición que exhibe una efectividad satisfactoria, y de modo que se continúe la administración únicamente durante el tiempo que sea necesario para tratar exitosamente la enfermedad o trastorno.

El término "administración parenteral" en esta solicitud comprende la inyección de una composición a través de una vía distinta al tubo digestivo, tal como en, o a través de, la piel de un sujeto, e incluye la administración intramuscular. Para efectuar tal administración puede emplearse cualquier dispositivo conocido, útil para la inyección parenteral de medicamentos.

El término "dosis efectiva" en esta solicitud significa una dosis que se considera efectiva para un propósito médico (por ejemplo, profiláctico o terapéutico) y variará dependiendo de muchos factores. Tales factores no limitantes incluyen la ruta y la

frecuencia de administración y el propósito médico.

El término "dosis unitaria" en esta solicitud significa una cantidad de aceclofenaco que es apropiada para aplicación en un episodio de administración única.

Por consiguiente, de acuerdo con una incorporación de la presente invención, se provee un método para tratamiento de un trastorno mediado por COX-2 en un sujeto humano, método que comprende, como se describe en esta solicitud, administrar parenteralmente una composición al sujeto con una dosificación de aceclofenaco igual a la dosificación terapéuticamente efectiva de diclofenaco.

Preferiblemente, la sal de aceclofenaco se administra en una cantidad posológica diaria de alrededor de 1 mg a alrededor de 300 mg. Cantidades posológicas diarias preferidas están alrededor de 10 mg a alrededor de 250 mg, más preferiblemente alrededor de 30 mg a alrededor de 200 mg y, aún más preferiblemente, alrededor de 50 mg a alrededor de 150 mg, por ejemplo alrededor de 100 mg o alrededor de 150 mg, de aceclofenaco.

Las presentes composiciones pueden utilizarse en terapias de combinación con opioides y otros analgésicos, incluidos analgésicos narcóticos, antagonistas de receptor μ , antagonistas de receptor κ , analgésicos no narcóticos (es decir, no adictivos), inhibidores de absorción de monoamina, agentes reguladores de adenosina, derivados canabinoides, antagonistas de sustancia P, antagonistas de receptor neurocinina-1 con ajustes de dosis.

Terapias de combinación preferidas comprenden el uso de una composición de la invención con uno o más compuestos seleccionados de acemetacina, ácido ϵ -acetamidocaproico, acetaminofén, acetaminosalol, acetanilida, ácido acetilsalicílico, S-adenosilmetionina, alclofenaco, alfentanil, alilprodina,

alminoprofeno, aloxiprina, alfaprodina, bis(acetilsalicilato) de aluminio, anfenaco, aminoclortenoxazina, ácido 3-amino-4-hidroxi-butírico, 2-amino-4-picolina, aminopropylon, aminopirina, amixetrina, salicilato de amonio, ampiroxicam, amtolmetin guacil, anileridina, antipirina, salicilato de antipirina, antrafenina, apazona, aspirina, balsalazida, bendazac, benorilato, benoxaprofeno, benzpiperylon, bencidamina, bencilmorfina, berberina, bermoprofen, becitramida, α -bisabolol, bromfenaco, p-bromoacetanilida, acetato de ácido 5-bromosalicílico, bromosaligenina, bucetina, ácido buclórico, bucolome, bufexamac, bumadizona, buprenorfina, butacetina, butibufeno, butorfanol, acetilsalicilato de calcio, carbamazepina, carbifeno, carprofeno, carsalam, clorobutanol, clortenoxazina, salicilato de colina, cincofeno, cinmetacina, ciramadol, clidanac, clometacina, clonitazeno, clonixina, clopirac, clove, codeína, metilbromuro de codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, cropropamida, crotetamida, desomorfina, dexoadrol, dextromoramida, dezocina, diampromida, diclofenaco, difenamilol, difenpiramida, diflunisal, dihidrocodeína, dihidrocodeinona enol acetato, dihidromorfina, dihidroxialuminio acetilsalicilato, dimenoxadol, dimepheptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, dipirocetil, dipirona, ditazol, droxicam, emorfazona, ácido enfenámico, eprizol, eptazocina, etanercept, etersalato, etenzamida, etoheptazina, etoxazeno, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etodolac, etofenamato, etonitazeno, eugenol, felbinac, fenbufeno, ácido fenclórico, fendosal, fenoprofeno, fentanil, fentiazac, fepradinol, feprazona, floctafenina, ácido flufenámico, flunoxaprofeno, fluoresona, flupirtina, fluprocuazona, flurbiprofeno, fosfosal, ácido gentísico, glafenina, glucametacina, glicol salicilato, guaiazuleno, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, ibufenaco, ibuprofeno, ibuproxam, imidazol salicilato, indometacina, indoprofeno, infliximab, interleucina-10, isofezolac, isoladol, isometadona, isonixina, isoxepac, isoxicam, cetobemidona, ketoprofeno, ketorolac, p-lactophenetide, lefetamina, levorfanol, lexipafant, lofantinil, lonazolac, lomoxicam, loxoprofeno, lisina acetilsalicilato, acetilsalicilato de magnesio, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meperidina, meptazinol,

mesalamina, metazocina, metadona, metotrimeprazina, ácido metiazínico, metofolina, metopón, mofebutazona, mofezolac, morazona, morfina, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, salicilato de morfina, mirofina, nabumetona, nalbufina, 1-naftil salicilato, naproxeno, narceína, nefopam, nicomorfina, nifenazona, ácido niflúmico, nimesulida, 5'-nitro-2'-propoxiacetanilida, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpibanona, olsalazina, opio, oxaceprol, oxametacina, oxaprozim, oxicodona, oximorfona, oxifenbutazona, papaveretum, renitolina, parsalmida, pentazocina, perisoxal, fenacetina, fenadoxona, fenazocina, clorhidrato de fenazopiridina, phenocoll, fenoperidina, fenopirazona, fenil acetilsalicilato, fenilbutazona, fenil salicilato, feniramidol, piketoprofeno, piminodina, pipebuzona, piperilona, pirazolac, piritramida, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, proglumetacina, proheptazina, promedol, propacetamol, propiram, propoxifeno, propifenazona, procuazona, ácido protizinico, ramifenazona, remifentanil, metilsulfato de rimazolio, salacetamnide, salicina, salicilamida, ácido o-acético de salicilamida, ácido salicilsulfúrico, salsalato, salverina, simetrida, salicilato de sodio, sufentanil, sulfasalazina, sulindac, superóxido dismutasa, suprofeno, suxibuzona, talniflumato, tenidap, tenoxicam, terofenamato, tetrandrina, tiazolinobutazona, ácido tiaprofénico, tiaramida, tilidina, tinoridina, ácido tolfenámico, tolmetina, tramadol, tropesin, viminol, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno, ziconotide y zomepirac (véase The Merck Index, 13th Edition (2001), Therapeutic Category and Biological Activity Index, lists therein headed "Analgesic", "Anti-inflammatory" and "Antipyretic").

En vista de la anterior descripción detallada de la presente invención, será evidente a una persona experta en el arte que la presente invención comprende básicamente los siguientes ítems:

1. Una formulación de aceclofenaco parenteral, líquida, no acuosa, susceptible de aplicación farmacéutica, que contiene un componente aceclofenaco en forma de una sal de aceclofenaco insoluble en agua, en

forma solubilizada y/o disuelta en un líquido disolvente en donde dicho líquido disolvente contiene:

- a) un componente solubilizante no acuoso efectivo para estabilizar aceclofenaco y diclofenaco que se forma por conversión de aceclofenaco en él, siendo dicho componente solubilizante no acuoso sustancialmente inerte con respecto a dicha conversión; y
 - b) un componente estabilizante de sal de aceclofenaco, efectivo para inhibir la precipitación del ácido libre de aceclofenaco.
2. La formulación de aceclofenaco de ítem 1, en donde dicha formulación, cuando se almacena en un recipiente hermético sellado cerrado, que se mantiene a 30 °C durante un período de 180 días, el aceclofenaco, expresado como ácido libre de aceclofenaco, constituye por lo menos alrededor de 98% de la cantidad total de dicha formulación.
 3. La formulación de aceclofenaco de ítem 1, en donde dicho componente solubilizante no acuoso y dicho componente estabilizante de sal de aceclofenaco son los mismos o, alternativamente, diferentes.
 4. La formulación de aceclofenaco de ítem 1, en donde dicha formulación contiene además uno o más derivados de ácido salicílico como componente estabilizante y otro estabilizante de sal de aceclofenaco opcional, que contiene un medio limitante de oxígeno.
 5. La formulación de aceclofenaco de ítem 1, en donde dicha formulación contiene además uno o más componentes solubilizantes no acuosos, adicionales, efectivos para estabilizar dicho aceclofenaco y dicho diclofenaco que se forma por conversión de dicho aceclofenaco en él, siendo dichos componentes adicionales solubilizantes, no acuosos,

sustancialmente inertes con respecto a dicha conversión.

6. La formulación de aceclofenaco de ítem 1, en donde dicha sal de aceclofenaco contiene un derivado de ácido fenilacético con propiedades analgésicas anti-inflamatorias similares a las de dicho diclofenaco.
7. La formulación de aceclofenaco de ítem 1, en donde dicho aceclofenaco, expresado como ácido libre, está presente en una cantidad que varía desde alrededor de 1mg/ml a alrededor de 400 mg/ml, preferiblemente desde alrededor de 1 mg/ml a 300 mg/ml y, más preferiblemente, desde 10 mg/ml a 50 mg/ml de dicha formulación.
8. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de los ítems 1 y 5, en donde dicho componente solubilizante no acuoso se selecciona del grupo conformado por polietilén glicol, polietilén glicol y etanol opcional.
9. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de los ítems 1 y 5 en donde dicho componente solubilizante no acuoso se selecciona del grupo conformado por propilén glicol y etanol opcional.
10. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de los ítems 1 y 5 en donde dicho componente solubilizante no acuoso se selecciona del grupo conformado por propilén glicol y polietilén glicol.
11. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de los ítems 1 y 5, en donde se usa alcohol bencílico como preservante.
12. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de los ítems 8 y 10, en donde la concentración de dicho propilén glicol es superior al 7% en peso de dicho

líquido disolvente de la reivindicación 1, que se forma por la mezcla de dicho componente solubilizante no acuoso y dicho componente estabilizador de sal de aceclofenaco.

13. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de los ítems 8 y 10, en donde la concentración de dicho propilén glicol se halla en el rango desde alrededor de 7% a alrededor de 70% en peso de dicho líquido disolvente de la reivindicación 1, que se forma por la mezcla de dicho componente solubilizante no acuoso y dicho componente estabilizante de sal de aceclofenaco.
14. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de los ítems 8, 9 y 10, en donde la concentración de dicho polietilén glicol se halla en el rango desde alrededor de 35% a alrededor de 95%, preferiblemente por encima de 30% en peso de dicho líquido disolvente del ítem 1, que se forma por la mezcla de dicho componente solubilizante no acuoso y dicho componente estabilizante de sal de aceclofenaco, y en donde dicho polietilén glicol tiene un peso molecular promedio en el rango desde alrededor de 200 a alrededor de 1.000 y, preferiblemente, en el rango desde alrededor de 300 a alrededor de 800.
15. La formulación de aceclofenaco de ítem 11, en donde la concentración de dicho alcohol bencílico está en el rango desde alrededor de 0.1% a alrededor de 4% en peso de dicho líquido disolvente del ítem 1.
16. La formulación de aceclofenaco de ítem 4, en donde la concentración de dichos derivados de ácido salicílico está en el rango desde alrededor de 1% a alrededor de 500%, preferiblemente desde alrededor de 50% a alrededor de 250% y, más preferiblemente, desde alrededor de 75% a alrededor de

150% en peso de dicha sal de aceclofenaco del ítem 1.

17. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de los ítems 8 y 9, en donde la concentración de dicho etanol opcional está en el rango desde alrededor de 1% a alrededor de 30% en peso de dicho líquido disolvente de la reivindicación 1, que se forma por la mezcla de dicho componente solubilizante no acuoso y dicho componente estabilizante de sal de aceclofenaco.
18. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de los ítems 1, 3 y 4, en donde dicho componente estabilizante de sal de aceclofenaco contiene un medio limitante del oxígeno para limitar la exposición efectiva de dicha formulación de aceclofenaco al oxígeno, en donde dicho medio comprende uno o más antioxidantes, los cuales se seleccionan del grupo conformado por hidroxianisol butilado, galato de propilo e hidroxitolueno butilado, estando la cantidad total de dicho antioxidante en el rango desde alrededor de 0.001% a alrededor de 5% en peso de dicho líquido disolvente, y en donde dicho medio contiene además una atmósfera limitada de gas inerte en contacto con dicha formulación de aceclofenaco.
19. La formulación de aceclofenaco de ítem 1, en donde una dosificación farmacéuticamente efectiva de la misma incluye dicha sal de aceclofenaco en una concentración apropiada para administración parenteral, sin dilución posterior.
20. La formulación de aceclofenaco de ítem 19 en donde la cantidad requerida de dicha dosificación efectiva se provee en un recipiente hermético sellado, el cual se selecciona del grupo conformado por un frasco, una ampolla, una jeringa, un paquete, una bolsa y un auto-inyector.

21. La formulación de aceclofenaco de ítem 20, en donde el espacio interior de dicho recipiente hermético sellado comprende un volumen de llenado, ocupado por dicha formulación de aceclofenaco, y un volumen de espacio de cabeza, ocupado por una microatmósfera de gas inerte, microatmósfera que comprende esencialmente uno o más gases inertes seleccionados del grupo conformado por gases nobles y nitrógeno, de tal manera que la relación de dicho volumen de llenado a dicho volumen de espacio de cabeza no es inferior a 1:1.
22. La formulación de aceclofenaco de la reivindicación (sic) 21, en donde dicho gas inerte de nitrógeno en dicho volumen de espacio de cabeza tiene un volumen de nitrógeno no superior a 5%, de modo que reemplace el oxígeno en dicho volumen de espacio de cabeza.
23. La formulación de aceclofenaco de ítem 19, en donde dicha sal de aceclofenaco está presente en una cantidad correspondiente a una dosis unitaria simple, en donde dicho recipiente hermético sellado de cualquiera de los ítems 20 y 21 es preferiblemente una ampolla de vidrio.
24. La formulación de aceclofenaco de ítem 19 en donde dicha sal de aceclofenaco está presente en una cantidad correspondiente a cualquiera de 1 a 20 dosis unitarias simples.
25. La formulación de aceclofenaco de ítem 19 en donde dicha sal de aceclofenaco es aceclofenaco sódico, el cual se envasa asépticamente bajo una capa de gas inerte.
26. Un proceso para preparar una formulación de aceclofenaco parenteral,

líquida, no acuosa, para aplicación farmacéutica, proceso que comprende los pasos de:

- (A) combinar en orden específico y mezclar:
- (a) un componente aceclofenaco en forma de una sal de aceclofenaco insoluble en agua,
 - (b) un componente solubilizante no acuoso efectivo para estabilizar el aceclofenaco y el diclofenaco que se forma por conversión de aceclofenaco en él, siendo dicho componente solubilizante no acuoso sustancialmente inerte con respecto a dicha conversión,
 - (c) un componente estabilizante de sal de aceclofenaco tal como derivados de ácido salicílico y un componente estabilizante de sal de aceclofenaco opcional, que contiene factores limitantes de oxígeno,
 - (d) un componente etanol opcional, y
 - (e) un componente de alcohol bencílico,

(B) solubilizar y/o disolver sal de aceclofenaco en el líquido disolvente formado por la mezcla de los componentes de (b), (c), (d), y (e) anteriores del paso (A), con lo cual, luego del almacenamiento de dicha formulación de aceclofenaco parenteral líquida no acuosa en un recipiente cerrado, mantenido a 30 °C durante un período de 180 días, dicho aceclofenaco constituye por lo menos alrededor de 98% en peso de dicha formulación de aceclofenaco, expresado como dicho ácido libre de aceclofenaco en dicha formulación.

27. El proceso de ítem 26, en donde dicho componente estabilizante de sal de aceclofenaco del literal (c) del paso (A), contiene uno o más agentes estabilizantes seleccionados del grupo conformado por medios de control de pH, antioxidantes, propilén glicol y polietilén glicol.

28. El proceso de ítem 26, en donde por lo menos uno de dicho componente solubilizante no acuoso y dicho componente estabilizante de sal de aceclofenaco es polietilén glicol.
29. El proceso de ítem 27, en donde la concentración de dicho propilén glicol es superior al 7% en peso de dicha formulación.
30. Un método de tratar un sujeto con una enfermedad o trastorno en donde es indicado un tratamiento con un fármaco AINE, método que comprende administrar parenteralmente una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha formulación de aceclofenaco parenteral, líquida, no acuosa, de ítem 1.
31. Un método de ítem 30 en donde dicho trastorno es mediado por COX-2 y en donde dicha cantidad terapéuticamente efectiva es una dosificación diaria de alrededor de 1 mg al día a alrededor de 300 mg al día, preferiblemente de alrededor de 10 mg al día a alrededor de 250 mg al día, más preferiblemente de alrededor de 30 mg al día a alrededor de 200 mg al día, aún más preferiblemente de alrededor de 50 mg al día a alrededor de 150 mg al día.

Aunque la anterior descripción contiene muchas especificidades, éstas no deben interpretarse como limitación en el ámbito de la invención, sino más bien, como una ilustración de las incorporaciones preferidas de la misma. Son posibles muchas otras variaciones. En consecuencia, el ámbito de la invención debe determinarse no por las incorporaciones ilustradas, sino por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes legales.

Reivindicamos:

1. Una formulación de aceclofenaco parenteral, líquida, no acuosa, susceptible de aplicación farmacéutica, que contiene un componente aceclofenaco en forma de una sal de aceclofenaco insoluble en agua, en forma solubilizada y/o disuelta en un líquido disolvente en donde dicho líquido disolvente contiene:
 - a) un componente solubilizante no acuoso efectivo para estabilizar el aceclofenaco y el diclofenaco que se forma por conversión de aceclofenaco en él, siendo dicho componente solubilizante no acuoso sustancialmente inerte con respecto a dicha conversión; y
 - b) un componente estabilizante de sal de aceclofenaco, efectivo para inhibir la precipitación del ácido libre de aceclofenaco.
2. La formulación de aceclofenaco de la reivindicación 1, en donde dicha formulación, cuando se almacena en un recipiente hermético sellado cerrado, que se mantiene a 30 °C durante un período de 180 días, el aceclofenaco, expresado como ácido libre de aceclofenaco, constituye por lo menos alrededor de 98% de la cantidad total de dicha formulación.
3. La formulación de aceclofenaco de la reivindicación 1, en donde dicho componente solubilizante no acuoso y dicho componente estabilizante de sal de aceclofenaco son los mismos o, alternativamente, diferentes.
4. La formulación de aceclofenaco de la reivindicación 1, en donde dicha formulación contiene además uno o más derivados de ácido salicílico como componente estabilizante y otro estabilizante de sal de aceclofenaco

opcional, que contiene un medio limitante de oxígeno.

5. La formulación de aceclofenaco de la reivindicación 1, en donde dicha formulación contiene además uno o más componentes solubilizantes no acuosos, adicionales, efectivos para estabilizar dicho aceclofenaco y dicho diclofenaco que se forma por conversión de dicho aceclofenaco en él, siendo dichos componentes solubilizantes adicionales no acuosos, sustancialmente inertes con respecto a dicha conversión.
6. La formulación de aceclofenaco de la reivindicación 1, en donde dicha sal de aceclofenaco contiene un derivado de ácido fenilacético con propiedades analgésicas anti-inflamatorias similares a las de dicho diclofenaco.
7. La formulación de aceclofenaco de la reivindicación 1, en donde dicho aceclofenaco, expresado como ácido libre, está presente en una cantidad que varía desde alrededor de 1 mg/ml a alrededor de 400 mg/ml, preferiblemente desde alrededor de 1 mg/ml a 300 mg/ml y, más preferiblemente, desde 10 mg/ml a 50 mg/ml de dicha formulación.
8. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5, en donde dicho componente solubilizante no acuoso se selecciona del grupo conformado por polietilén glicol, polietilén glicol y etanol opcional.
9. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 en donde dicho componente solubilizante no acuoso se selecciona del grupo conformado por propilén glicol y etanol opcional.
10. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5

en donde dicho componente solubilizante no acuoso se selecciona del grupo conformado por propilén glicol y polietilén glicol.

11. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5, en donde se usa alcohol bencílico como preservante.
12. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de las reivindicaciones 8 y 10, en donde la concentración de dicho propilén glicol es más del 7%, en peso de dicho líquido disolvente de la reivindicación 1, que se forma por la mezcla de dicho componente solubilizante no acuoso y dicho componente estabilizador de sal de Aceclofenac.
13. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de las reivindicaciones 8 y 10, en donde la concentración de dicho propilén glicol se halla en el rango desde alrededor de 7% a alrededor de 70% en peso de dicho líquido disolvente de la reivindicación 1, que se forma por la mezcla de dicho componente solubilizante no acuoso y dicho componente estabilizador de sal de aceclofenaco.
14. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de las reivindicaciones 8, 9 y 10, en donde la concentración de dicho polietilén glicol se halla en el rango desde alrededor de 35% a alrededor de 95%, preferiblemente por encima de 30% en peso de dicho líquido disolvente de la reivindicación 1, que se forma por la mezcla de dicho componente solubilizante no acuoso y dicho componente estabilizante de sal de aceclofenaco, y en donde dicho polietilén glicol tiene un peso molecular promedio en el rango desde alrededor de 200 a alrededor de 1.000 y, preferiblemente, en el rango desde alrededor de 300 a alrededor de 800.

15. La formulación de aceclofenaco de la reivindicación 11, en donde la concentración de dicho alcohol bencílico está en el rango desde alrededor de 0.1% a alrededor de 4% en peso de dicho líquido disolvente de la reivindicación 1.
16. La formulación de aceclofenaco de la reivindicación 4, en donde la concentración de dichos derivados de ácido salicílico está en el rango desde alrededor de 1% a alrededor de 500%, preferiblemente desde alrededor de 50% a alrededor de 250% y, más preferiblemente, desde alrededor de 75% a alrededor de 150% en peso de dicha sal de aceclofenaco de la reivindicación 1.
17. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de las reivindicaciones 8 y 9, en donde la concentración de dicho etanol opcional está en el rango desde alrededor de 1% a alrededor de 30% en peso de dicho líquido disolvente de la reivindicación 1, que se forma por la mezcla de dicho componente solubilizante no acuoso y dicho componente estabilizante de sal de aceclofenaco.
18. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, en donde dicho componente estabilizante de sal de aceclofenaco contiene un medio limitante del oxígeno para limitar la exposición efectiva de dicha formulación de aceclofenaco al oxígeno, en donde dicho medio comprende uno o más antioxidantes, los cuales se seleccionan del grupo conformado por hidroxianisol butilado, galato de propilo e hidroxitolueno butilado, estando la cantidad total de dicho antioxidante en el rango desde alrededor de 0.001% a alrededor de 5% en peso de dicho líquido disolvente, y en donde dicho medio contiene además una atmósfera limitada de gas inerte en contacto con dicha formulación de aceclofenaco.

19. La formulación de aceclofenaco de la reivindicación 1, en donde una dosificación farmacéuticamente efectiva de la misma incluye dicha sal de aceclofenaco en una concentración apropiada para administración parenteral sin dilución posterior.
20. La formulación de aceclofenaco de la reivindicación 19 en donde la cantidad requerida de dicha dosificación efectiva se provee en un recipiente hermético sellado, el cual se selecciona del grupo conformado por un frasquito, una ampolla, una jeringa, un paquete, una bolsa y un auto-inyector.
21. La formulación de aceclofenaco de la reivindicación 20, en donde el espacio interior de dicho recipiente hermético sellado comprende un volumen de llenado, ocupado por dicha formulación de aceclofenaco, y un volumen de espacio de cabeza, ocupado por una microatmósfera de gas inerte, microatmósfera que comprende esencialmente uno o más gases inertes seleccionados del grupo conformado por gases nobles y nitrógeno, de tal manera que la relación de dicho volumen de llenado a dicho volumen de espacio de cabeza no es inferior a 1:1.
22. La formulación de aceclofenaco de la reivindicación 21, en donde dicho gas inerte de nitrógeno en dicho volumen de espacio de cabeza tiene un volumen de nitrógeno no superior a 5%, de modo que reemplace el oxígeno en dicho volumen de espacio de cabeza.
23. La formulación de aceclofenaco de la reivindicación 19, en donde dicha sal de aceclofenaco está presente en una cantidad correspondiente a una dosis unitaria simple, en donde dicho recipiente hermético sellado de

cualquiera de las reivindicaciones 20 y 21 es preferiblemente una ampolla de vidrio.

24. La formulación de aceclofenaco de la reivindicación 19 en donde dicha sal de aceclofenaco está presente en una cantidad correspondiente a cualquiera de 1 a 20 dosis unitarias simples.
25. La formulación de aceclofenaco de la reivindicación 19 en donde dicha sal de aceclofenaco es aceclofenaco sódico, el cual se envasa asépticamente bajo una capa de gas inerte.
26. Un proceso para preparar una formulación de aceclofenaco parenteral, líquida, no acuosa, para aplicación farmacéutica, proceso que comprende los pasos de:
 - (A) combinar en orden específico y mezclar:
 - (a) un componente aceclofenaco en forma de una sal de aceclofenaco insoluble en agua,
 - (b) un componente solubilizante no acuoso, efectivo para estabilizar el aceclofenaco y el diclofenaco que se forma por conversión del aceclofenaco en él, siendo dicho componente solubilizante no acuoso sustancialmente inerte con respecto a dicha conversión,
 - (c) un componente estabilizante de sal de aceclofenaco tal como derivados de ácido salicílico y un componente estabilizante de sal de aceclofenaco opcional, que contiene factores limitantes de oxígeno,
 - (d) un componente etanol opcional, y
 - (e) un componente de alcohol bencílico,

(B) solubilizar y/o disolver sal de aceclofenaco en el líquido disolvente formado por la mezcla de los componentes de (b), (c), (d), y (e) anteriores del paso (A), con lo cual, luego del almacenamiento de dicha formulación componentes parenteral, líquida, no acuosa, en un recipiente cerrado mantenido a 30 °C durante un período de 180 días, dicho aceclofenaco constituye por lo menos alrededor de 98% en peso de dicha formulación de aceclofenaco, expresado como dicho ácido libre de aceclofenaco en dicha formulación.

27. El proceso de la reivindicación 26, en donde dicho componente estabilizante de sal de aceclofenaco del literal (c) del paso (A), contiene uno o más agentes estabilizantes seleccionados del grupo conformado por medios de control de pH, antioxidantes, propilén glicol y polietilén glicol.
28. El proceso de la reivindicación 26, en donde por lo menos uno de dicho componente solubilizante no acuoso y dicho componente estabilizante de sal de aceclofenaco es polietilén glicol.
29. El proceso de la reivindicación 27, en donde la concentración de dicho propilén glicol es superior al 7% en peso de dicha formulación.
30. Un método de tratar un sujeto con una enfermedad o trastorno en donde es indicado un tratamiento con un fármaco AINE, método que comprende administrar parenteralmente una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha formulación de aceclofenaco parenteral, líquida, no acuosa, de la reivindicación 1.
31. Un método de la reivindicación 30 en donde dicho trastorno es mediado por COX-2 y en donde dicha cantidad terapéuticamente efectiva es una

dosificación diaria de alrededor de 1 mg al día a alrededor de 300 mg al día, preferiblemente de alrededor de 10 mg al día a alrededor de 250 mg al día, más preferiblemente de alrededor de 30 mg al día a alrededor de 200 mg al día, aún más preferiblemente de alrededor de 50 mg al día a alrededor de 150 mg al día.

32. Una formulación de aceclofenaco parenteral, líquida, no acuosa, susceptible de aplicaciones farmacéuticas, sustancialmente como se describe e ilustra en esta solicitud.
33. Un proceso para preparar una formulación de aceclofenaco parenteral, líquida, no acuosa, para aplicación farmacéutica sustancialmente como se describe e ilustra en esta solicitud.
34. Un método de tratar un sujeto con una enfermedad o trastorno en donde es indicado un tratamiento con un fármaco AINE, sustancialmente como se describe e ilustra en esta solicitud.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

Recibidas por la Oficina Internacional el 23 de mayo de 2006 (23.05.06)

6. La formulación de aceclofenaco de la reivindicación 1, en donde dicha sal de aceclofenaco contiene un derivado de ácido fenilacético con propiedades analgésicas anti-inflamatorias similares a las de dicho diclofenaco.
7. La formulación de aceclofenaco de la reivindicación 1, en donde dicho aceclofenaco, expresado como ácido libre, está presente en una cantidad que varía desde alrededor de 1 mg/ml a alrededor de 400 mg/ml, preferiblemente desde alrededor de 1 mg/ml a 300 mg/ml y, más preferiblemente, desde 10 mg/ml a 50 mg/ml de dicha formulación.
8. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5, en donde dicho componente solubilizante no acuoso se selecciona del grupo conformado por propilén glicol, polietilén glicol y etanol opcional.
9. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 en donde dicho componente solubilizante no acuoso se selecciona del grupo conformado por polietilén glicol y etanol opcional.
10. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 en donde dicho componente solubilizante no acuoso se selecciona del grupo conformado por propilén glicol y polietilén glicol.
11. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5, en donde alcohol bencílico se utiliza como preservante.
12. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de las reivindicaciones 8 y 10, en donde la concentración de dicho propilén glicol es superior al 7%, en peso de dicho líquido disolvente de la reivindicación 1, que se forma por la mezcla de dicho componente solubilizante no acuoso y dicho componente estabilizante de sal de aceclofenaco.
13. La formulación de aceclofenaco de cualquiera de las reivindicaciones 8 y 10, en donde la concentración de dicho propilén glicol está en el rango desde alrededor de 7 % a alrededor de 70 % en peso de dicho líquido disolvente de la reivindicación 1 que se forma...

SUPLENTE INTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

PATENTE

☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

SOLICITANTES/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES VENUS REMEDIES LIMITED

DOMICILIO

S.C.O. 39, Sector 26, Madhya Marg, Chandigarh 160 019 India

APODERADO

JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

TITULO

FORMULACION DE ACECLOFENACO PARENTERAL, LIQUIDA, NO ACUOSA

CLASIFICACION

EXPEDIENTE No.

FECHA DE SOLICITUD

ROLLO MICROFILM

CERTIFICADO No.

FECHA DE CONCESION

VIGENCIA DESDE

HASTA

PRORROGA

CAMBIO DE NOMBRE

TRASPASO A

INVENTOR (ES)

CHAUDHARY Manu

OTROS



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION _____ PCT X _____ MODELO DE UTILIDAD _____ DISEÑO INDUSTRIAL _____

(21) N° de solicitud: _____ (22) Fecha de solicitud: _____

(51) Clasificación Internacional: _____

(71) Solicitante(s)

VENUS REMEDIES LIMITED

(72) Inventor(es)

CHAUDHARY Manu

(74) Agente:

JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

(30) Prioridad

X

(31) No. Prioridad

2332/DEL/2004

(32) Fecha

22.11.2004

(33) País

INDIA

FIGURA CARACTERISTICA

6 x 6 cm

(85) Fecha inicio fase nacional: 22.06.2007

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 19.10.2005

No. de solicitud PCT/ IN2005/000339

(87) Publicación internacional:

Fecha: 26.05.2006

No. Publicación : WO 2006/054315 A1

(54) Título:

FORMULACION DE ACECLOFENACO PARENTERAL, LIQUIDA, NO ACUOSA

(57) Resumen:

VER RESPALDO

CONTINUA AL RESPALDO ...

RESUMEN:

La presente invención se refiere generalmente a una formulación farmacéutica administrable parenteralmente, líquida, no acuosa y, más particularmente, a una formulación de aceclofenaco parenteral, líquida, no acuosa, que comprende el aceclofenaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) selectivo y, aún más particularmente, a sales farmacéuticamente aceptables de aceclofenaco. La invención se refiere igualmente a un proceso para preparar la formulación de aceclofenaco, a la presentación farmacéutica terapéutica y al almacenamiento de la dosis, y al método de tratar un sujeto que padece una enfermedad o trastorno, en donde el tratamiento con AINE es indicado.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 49,115
FECHA : JUNIO 20 DE 2007



No. 07-062874- -00000-0000

Fecha: 2007-06-21 16:27:00 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	68215214	19/06/2007	482,000.00
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	68215215	19/06/2007	202,000.00
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	68215216	19/06/2007	121,000.00
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	68215217	19/06/2007	152,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 49,116
FECHA : JUNIO 20 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062874- -00000-0000

Fecha: 2007-06-21 16:27:00 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	68215214	19/06/2007	482,000.00
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	68215215	19/06/2007	202,000.00
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	68215216	19/06/2007	121,000.00
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	68215217	19/06/2007	152,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	202,000.00
	TOTAL :	\$ 202,000.00

SON: DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT :

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062874- -00000-0000

Fecha: 2007-06-21 16:27:00

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 95

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 49,898
FECHA : JUNIO 21 DE 2007

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63911820	21/06/2007	135,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	135,000.00
TOTAL :			\$ 135,000.00

SON: CIENTO TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



No. 07-062874- -00000-0000

Fecha: 2007-06-21 16:27:00 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 y 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 se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha 21-06-2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia