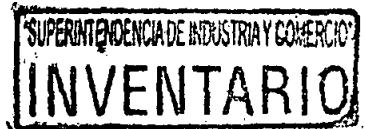


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

QF



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

ENTRADA EN REGISTRO NACIONAL

08-124804

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE DOSIS BAJA NOVEDOSAS QUE
COMPRENDEN NIMESULIDA, PREPARACIÓN Y USO DE LAS MISMAS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

PANACEA BIOTEC LTD.

DOMICILIO

NEW DELHI, INDIA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C.

99

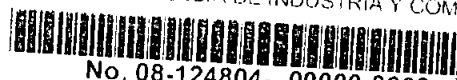
613

PETITORIO

AS: 108.922



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-124804- -00000-0000

Fecha: 2008-11-24 16:23:57 Dep: 2020 NULCREACION
Tra: 11 PATENTE/II Eje: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 113

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

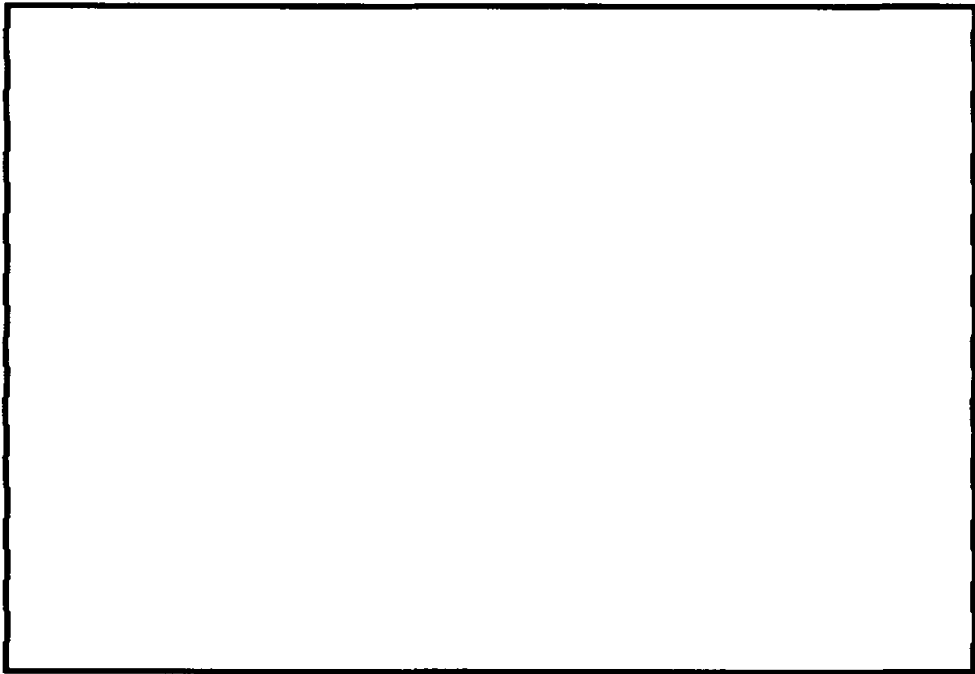
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: PANACEA BIOTEC LTD. Dirección: B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi 110 044, India Nacionalidad o Domicilio: India Lugar de Constitución: India Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B – Piso 4, Bogotá, Colombia. Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>80.410.337</u> TP <u>57492</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Rajesh JAIN, Kour Chand JINDAL. Dirección: Panacea Biotec Ltd, B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi - 110 044, IN; Panacea Biotec Ltd, B-1 Extn., A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi - 110 044, IN (Respectivamente). Nacionalidad o Domicilio: India (Respectivamente).		
5 PCT (86)			
Solicitud Internacional No.		PCT/IN2007/000162	Fecha 23-04-2007
Publicación Internacional No		WO 2007/122637 A1	Fecha 01-11-2007
6 Título (54): COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE DOSIS BAJA NOVEDOSAS QUE COMPRENDEN NIMESULIDA, PREPARACION Y USO DE LAS MISMAS			
7 Clasificación Internacional (51):			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	IN	24-04-2006	1033/DEL/2006
9 Comprobante de pago No. 08 - 81.878 Fecha 24-11-2008			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$5010.000
 - ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
 - ☒ Poderes, si fuere el caso.
 - ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
 - ☐ Declaraciones
 - ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
 - ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
 - ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
 - ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
 - ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
 - ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
 - ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
 - ☐ Arte final 12x12.
 - ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
 - ☒ Otros: Tarjeta de Propietarios
- Documentos PCT

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



2 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

C.C. 80410337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

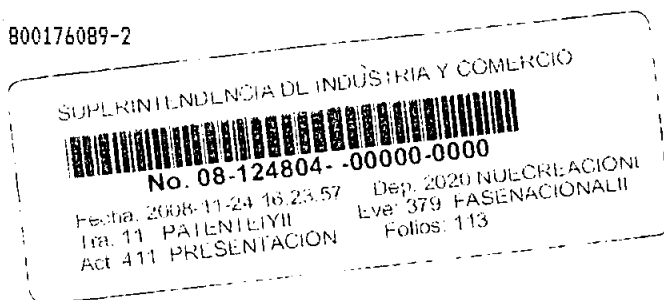
108 922

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

BO OFICIAL DE CAJA : 08 - 81,878
: OCTUBRE 15 DE 2008



***** CONSIGNACION *****

DEBITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3247646	15/10/2008	34,818,000.00

***** CONCEPTO *****

DEBITANTE	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

QUINIENTOS UN MIL PESOS

INSALABLE : _____

BO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/IN2007/000162 ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES PANACEA BIOTEC LTD.

DOMICILIO NEW DELHI, INDIA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE DOSIS BAJA NOVEDOSAS QUE COMPRENDEN
NIMESULIDA... CLASIFICACION _____

EXPEDIENTE No. _____ FECHA DE SOLICITUD _____ ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

PRORROGA _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTOR (ES) RAJESH JAIN, KOUR CHAND JINDAL

OTROS _____

NOVEL LOW DOSE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING NIMESULIDE, PREPARATION AND USE THEREOF

FIELD OF THE INVENTION

5

The present invention relates to novel low dose pharmaceutical dosage form comprising nimesulide or its pharmaceutically acceptable salts, esters, prodrugs, solvates, hydrates, or derivatives thereof, along with one or more pharmaceutically acceptable excipients(s). The present invention also provides process of preparing such dosage form and therapeutic methods of using such dosage form. The low dose compositions are designed to exhibit such bioavailability, which is effective in the treatment of NSAID indicated disorders particularly those that require long-term treatment regimens such as arthritis. Such compositions reduce the cost of therapy in diseases, which require long-term therapies, are easy to manufacture, and also results in the reduction of dose-related side effects associated with nimesulide therapy.

15

BACKGROUND OF THE INVENTION

Cyclooxygenase-1 (COX-1) is an enzyme, which is normally present in a variety of areas of the body, including sites of inflammation and the stomach. The COX-1 enzyme of the stomach produces certain chemical messengers (called prostaglandins) that ensure the natural mucus lining which protects the inner stomach. Common anti-inflammatory drugs like aspirin block the function of the COX-1 enzyme along with another enzyme, COX-2. When the COX-1 enzyme is blocked, inflammation is reduced, but the protective mucus lining of the stomach is also reduced, which can cause stomach upset, ulceration, and bleeding from the stomach and intestines.

25

Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors are newly developed drugs for inflammation that selectively block the COX-2 enzyme. Blocking this enzyme impedes the production of the chemical messengers (prostaglandins) that cause the pain and swelling of arthritis inflammation. COX-2 inhibitors are a new class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Because they selectively block the COX-2 enzyme and not the COX-1 enzyme, these drugs are uniquely different from traditional NSAIDs. This selective action provides the benefits of reducing inflammation without irritating the stomach.

30

These drugs pose an advantage in comparison to previous anti-inflammatory drugs because their mechanism of action carries nowhere near the risk of stomach ulceration and bleeding. The COX-2 inhibitors include celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, itacoxib, deracoxib and the like.

- 5 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are commonly prescribed medications for the inflammation of arthritis and other body tissues, such as in tendinitis and bursitis. Examples of NSAIDs include aspirin, indomethacin, nimesulide, ketorolac, diclofenac, ibuprofen, naproxen, piroxicam, nabumetone, and the like. Nimesulide is a
- 10 potent NSAID, presently used in the treatment of painful inflammatory conditions, due to rheumatoid arthritis, which also possesses antipyretic activity. Compared to other NSAIDs, nimesulide has a better therapeutic ratio, low gastrotoxicity and generally good tolerability.
- 15 Nimesulide (4-nitro-2-phenoxy methane-sulfonanilide) is a NSAID that is weakly acidic (pKa 6.5) and differs from other NSAIDs in that its chemical structure contains a sulfonanilide moiety as the acidic group. It has good anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity, and is well tolerated by patients. It is conventionally orally administered as 100 mg or 200 mg b.i.d. tablets. Nimesulide is the first marketed drug
- 20 with a selective inhibition of prostaglandin synthesis via cyclooxygenase-2 (COX-2), which results in lower toxicity in the gastrointestinal mucosa and the kidney. The safety aspects relating to the stomach and kidney are particularly important in comparison with other NSAIDs. Nimesulide administered orally to healthy volunteers is rapidly and extensively absorbed, regardless of the presence of food. After oral administration of a
- 25 50 mg dose, the mean peak plasma concentrations (C_{max}) ranged from 1.98 to 2.30 with a time to reach C_{max} (t_{max}) from 2.51 to 3.00 hours. Following oral administration of a 100 mg dose to healthy fasting volunteers, C_{max} of 2.86 to 6.50 mg/L occurred within 1.22 to 2.75 hours after administration. Nimesulide concentrations of approximately 25 to 80% of C_{max} appeared at the first sampling time (30 minutes) after administration.
- 30 With regard to the area under the plasma concentration-time curve (AUC), after a single oral dose of nimesulide 100 mg in fasting individuals, AUC ranged from 14.65 to 54.09 mg.h/L. Time to reach peak concentration (t_{max}) ranged from 1 to 4 hours after 100 mg and from 1 to 6 hours after 200 mg dose, the respective means being 2.50 and 3.17 hours. The estimated mean terminal elimination half-life ($t_{1/2z}$) varies from about

1.80 to 4.73 hours. Nimesulide is chiefly eliminated by metabolic transformation and the main metabolite is 4'-hydroxy-nimesulide. After single-dose administration of nimesulide 100 mg, the C_{max} of the 4-hydroxy-derivative ranged from 0.96 to 1.57 mg/L and was attained within 2.61 to 6.33 hours (t_{max}), i.e. 1 to 3 hours later than that of the parent compound. Compared to other non-steroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide has a favorable therapeutic index, minimal acute gastrointestinal toxicity and generally exhibits a good tolerability.

Various formulations are available in the market comprising 50 mg of nimesulide for twice-a-day administration particularly as a pediatric dose primarily in the form of 50mg/5ml suspension or 50 mg kid tablets such as those available under the brand name Nimulid®. Also fixed dose combinations such as combination of 50 mg nimesulide with 125-500 mg paracetamol are available. However, no composition is yet available which comprises low dose nimesulide preferably for adult use, wherein the total daily dose of nimesulide is less than the conventionally administered daily dose of at least about 200 mg of nimesulide, and which is still effective for the treatment of several cyclooxygenase enzyme inhibition mediated or NSAID indicated disorders.

Nimesulide is a very hydrophobic drug substance and is practically insoluble in water. Its aqueous solubility is about 0.01 mg/ml at room temperature. The very poor aqueous solubility and wettability of the drug present problems for the preparation of pharmaceutical formulations with good release and non-variable bioavailability. It is desirable to overcome the disadvantages connected with the poor aqueous solubility and wettability of nimesulide. One possible method is the reduction in the dose of nimesulide, thus leading to a reduction in the hydrophobic content of the composition, which is an objective of the present invention.

US Patent No. 6,017,932 describes pharmaceutical composition having increased therapeutic efficacy comprising at least one NSAID selected from the group consisting of nimesulide, nabumetone, tepoxalin, and flosulide as active ingredient and a bioavailability enhancer such as piperine.

However, still there exists a need to develop pharmaceutical compositions comprising

low dose of nimesulide, wherein the total daily dose of nimesulide is less than the conventionally administered daily dose of at least about 200 mg of nimesulide, which does not require the use of any specific bioenhancer and which can still release the drug in a desired manner and in a quantity sufficient to alleviate desired pathological conditions without causing or at least minimizing dose related toxicity, and can be prepared in an easy and cost-effective manner.

The inventors of the present invention have done extensive research and conducted several experiments to alleviate the drawbacks existing in the prior art to develop dosage form compositions comprising a low dose of nimesulide that has reduced side effects and are easy to formulate by using different conventional excipients, thus demonstrating a significant advancement over the prior art.

SUMMARY OF INVENTION

It is the objective of the present invention to provide novel low dose pharmaceutical dosage form comprising nimesulide or its pharmaceutically acceptable salts, esters, prodrugs, solvates, hydrates, or derivatives thereof, along with one or more pharmaceutically acceptable excipient(s).

It is also an objective of the present invention to provide novel low dose pharmaceutical dosage form comprising nimesulide wherein the total daily dose of nimesulide is less than the conventionally administered daily dose of at least about 200 mg of nimesulide.

It is also an objective of the present invention to provide novel low dose pharmaceutical dosage form comprising nimesulide, wherein the dose of the nimesulide is in an amount below 200 mg, for a single administration intended for once-a-day administration, and wherein the total daily dose of nimesulide is less than the conventionally administered daily dose of at least about 200 mg of nimesulide.

It is also an objective of the present invention to provide novel low dose pharmaceutical dosage form comprising nimesulide, wherein the individual dose of the nimesulide is in an amount below 100 mg, for a single administration intended for twice-a-day administration, and wherein the total daily dose of nimesulide is less than the

conventionally administered daily dose of at least about 200 mg of nimesulide.

It is also an objective of the present invention to provide novel low dose pharmaceutical dosage form comprising nimesulide additionally with one or more other active agent(s) whose concurrent administration may be useful for the treatment of one or more pathological condition(s).

It is yet another objective of the present invention to provide process of preparation of such dosage form comprising low dose of nimesulide or its pharmaceutically acceptable salts, esters, prodrugs, solvates, hydrates, or derivatives thereof which comprises treating nimesulide with one or more pharmaceutically acceptable excipient(s), optionally adding one or more other active agent(s), and formulating into the suitable dosage form.

It is also an objective of the present invention to provide use of the low dose pharmaceutical dosage form comprising nimesulide for the management of cyclooxygenase enzyme mediated disorders and/or cyclooxygenase inhibitor indicated disorders which comprises administering to a subject in need thereof a pharmaceutically effective amount of the composition.

It is also an objective of the present invention to provide use of the low dose pharmaceutical dosage form comprising nimesulide for the prophylaxis, amelioration and/or treatment of cyclooxygenase enzyme mediated disorders and/or cyclooxygenase inhibitor indicated disorders which comprises administering to a subject in need thereof a pharmaceutically effective amount of the composition.

The low dose compositions are designed to exhibit such bioavailability, which is effective in the treatment of NSAID indicated disorders particularly, which require long term treatment regimens such as arthritis. Such compositions reduce the cost of therapy in diseases, which require long-term therapies, and also results in the reduction of dose-related side effects associated with nimesulide therapy.

Thus, it is yet another objective of the present invention to provide low dose pharmaceutical dosage form, wherein the dosage form is capable of providing

therapeutically effective bioavailability of nimesulide with reduced side effects, after dosing in a human subject.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

5 Nimesulide is conventionally given as 100-200 mg tablets or capsules b.i.d. (twice-a-day) or 50mg/ml suspension for the treatment of inflammatory disorders, pain, arthritis and the like. High dosage compositions of nimesulide are associated with dose related side effects such as gastrotoxicity or liver toxicity or even some cardiac disorders or
10 any other disorders arising due to cyclooxygenase enzyme inhibition. The inventors of the present invention have made an effort to alleviate or at least reduce the dose related side effects associated with nimesulide by reducing the dose of nimesulide conventionally administrated. Furthermore, the low dose compositions have improved solubility and in turn improved bioavailability, and are easy to formulate. Further, such
15 novel compositions require lesser quantity of excipients and thus are preferably smaller in size compared to the conventionally available dosage forms, which in turn leads to better patient acceptability. Preferably, the compositions of the present invention do not require the use of any specific bioenhancer or the like.

20 The term 'low dose' as used herein refers to the therapeutically effective dose of nimesulide which is less than the usual or the conventional dose required to produce the therapeutic effect.

The present invention provides novel low dose pharmaceutical dosage form
25 compositions comprising nimesulide or its pharmaceutically acceptable salts, esters, prodrugs, solvates, hydrates, or derivatives thereof, along with one or more pharmaceutically acceptable excipient(s). Preferably the compositions comprise nimesulide either intended to be administered once-a-day or twice-a-day in a dose less
- than the conventionally administered adult oral dose, which is about 100 mg of
30 nimesulide twice-a-day in the tablet form or in a dose less than the conventionally administered pediatric oral dose, which is about 50 mg of nimesulide twice-a-day in the tablet form.

In an embodiment of the present invention, the daily dose of nimesulide is lower than the conventional recommended dose for the treatment of long term NSAID indicated disorders. In another embodiment is provided a low dose pharmaceutical dosage form composition comprising nimesulide, wherein the total daily dose of nimesulide is less than the conventionally administered daily dose of at least about 200 mg of nimesulide.

In another embodiment of the present invention is provided novel low dose pharmaceutical dosage form comprising nimesulide wherein the individual dose of the nimesulide is in an amount below 100 mg, for a single administration, intended for twice-a-day administration, and wherein the total daily dose of nimesulide is less than the conventionally administered daily dose of at least about 200 mg of nimesulide. The individual dose of nimesulide is preferably ranges from about 10 to about 95 mg, and more preferably the individual dose of nimesulide ranges from about 25 to about 85 mg, for a single administration, intended for twice-a-day administration.

In an embodiment of the present invention the low dose pharmaceutical dosage form of nimesulide comprises the dose of the nimesulide in an amount below 200 mg, intended for once-a-day administration, preferably the dose may ranges from about 125 mg to about 180 mg.

In another embodiment of the present invention the low dose pharmaceutical dosage form of nimesulide comprises the dose of the nimesulide in an amount below 200 mg, intended for once-a-day administration, wherein the low dose of the nimesulide intended for once-a-day administration is administered either in single unit or in a multiple unit. Particularly, the low dose of the nimesulide intended for once-a-day administration is administered in a single unit, preferably in the form of a tablet.

In an embodiment, the bioavailability and in turn the plasma concentration of nimesulide present in the novel composition of the present invention is sufficient to produce desired pharmacological effects such as analgesic and/or anti-inflammatory and/or antipyretic effects and the like. Particularly, the low dose pharmaceutical dosage form of the present invention is capable of providing therapeutically effective bioavailability of nimesulide with reduced side effects, after dosing in a human subject.

Particularly the composition of the present invention is very useful in mammals, more particularly in humans, for the treatment of preferably the NSAID indicated disorders such as acute painful conditions like lower back pain, early morning pathologies, post-operative trauma, pain associated with cancer, postoperative pain, sports injuries, dysmenorrhoea, migraine headache, neurological pain and pain associated with sciatica and spondylitis, arthritis, idiopathic pain, myofascial pain, osteoarthritis, neuropathic pain, fibromyalgia and inflammatory pain states such as rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Neuropathic pain includes pain such as pain secondary to injury to nerves and includes postherpetic neuralgia, diabetic neuropathy, postamputation pain, mono- and polyneuropathies, radiculopathy, central pain, shingles, trigeminal neuralgia, temporomandibular joint disorder; cancer pain; chronic pain; sympathetically mediated pain, Raynaud's disease, CPS (Chronic Pain Syndrome); tension and migraine headache, stump pain, polyarteritis nodosa, osteomyelitis, burns involving nerve damage, AIDS related pain syndromes, and connective tissue disorders, such as systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, polymyositis, and dermatomyositis, other degenerative joint disorders, or any other disorders mediated by particularly the cyclooxygenase enzyme, and the like, or a combination of several disorders or any other associated disorder(s). Also, the low dose compositions comprising nimesulide are useful as an antioxidant or a platelet aggregation inhibitor or as an anticancer agent.

In an embodiment, the compositions of the present invention comprises reduced dose of nimesulide but are still prophylactically or therapeutically effective, and hence provides a reduction in the cost of therapy in diseases like arthritis which require long term therapies. The low dose compositions of nimesulide also result in the reduction of dose related side effects associated with NSAID therapy.

In yet another embodiment of the present invention, the low dose nimesulide is present alongwith at least one another active agent(s) selected from but not limited to a group comprising antipyretics such as acetaminophen, antiallergics such as cetirizine or loratadine or fexofenadine, aldosterone receptor antagonists, antibiotics, various enzymes, antimuscarinic agents, anti-viral agents, protein kinase inhibitors, $\alpha 2$ -adrenergic agonist, ACE inhibitors, opioid analgesics, steroids, leukotriene B₄(LTB₄) receptor antagonists, leukotriene A₄ (LTA₄) hydrolase inhibitors, 5-HT agonists, HMG

CoA inhibitors, H₂ antagonists, antineoplastic agents, antiplatelet agents, thrombin inhibitors, decongestants, diuretics, sedating or non-sedating anti-histamines, inducible nitric oxide synthase inhibitors, opioids, analgesics, Helicobacter pylori inhibitors, bronchodilators, spasmolytics such as scopolamine or glucagon, muscle relaxants, proton
5 pump inhibitors, isoprostane inhibitors, PDE4-inhibitors, other NSAIDs, selective or preferential COX-2 inhibitors, COX-1 inhibitors, expectorants such as bromohexine and pseudoephedrine, analgesics such as codeine and chlorzoxazone and mefenamic acid and tramadol, antiemetics, urinary acidifiers such as racemethionine, chondroitin, glucosamine, methyl sulfonyl methane (MSM), aspirin, antidepressants, antipsychotics,
10 antimigraine agents, and the like or mixtures thereof.

The novel derivatives of the present invention can easily be formulated into desired pharmaceutical compositions, which can be administered orally, parenterally, topically, transdermally, rectally or by any other route of administration. In a further
15 embodiment, the composition of the present invention is preferably in the form of oral dosage forms such as powder, granules, tablets, capsules, pellets, suspensions, solutions, emulsions, or the like, more preferably as a solid oral dosage form such as tablets or capsules. The tablets can be prepared by either wet granulation, direct compression, or by dry compression (slugging). In a preferred embodiment of the
20 present invention, the oral composition is prepared by wet granulation. The granulation technique is either aqueous or non-aqueous. The non-aqueous solvent used is selected from a group comprising acetone, ethanol, isopropyl alcohol or methylene chloride. In an embodiment, the compositions of the present invention are in the form of compressed tablets, moulded tablets, mini-tablets, capsules, pellets, granules and
25 products prepared by extrusion or film cast technique, and the like. The tablets/minitablets may be optionally coated with a nonfunctional coating to form a nonfunctional layer. The tablets/minitablets may be optionally filed into capsules. In another embodiment, the pharmaceutical composition may contain other pharmacologically active ingredient(s) whose concurrent administration may be useful.

30 In an embodiment, the pharmaceutically acceptable excipient of the present invention preferably comprises a polymeric material selected from but not limited to the group comprising pH dependent polymers; pH independent polymers; swellable polymers; hydrophilic polymers; hydrophobic polymers and/or one or more other hydrophobic

materials; ionic polymers such as sodium alginate, carbomer, calcium carboxymethylcellulose or sodium carboxymethylcellulose; non-ionic polymers such as hydroxypropyl methylcellulose; synthetic or natural polysaccharide selected from the group comprising alkyl celluloses, hydroxyalkyl celluloses, cellulose ethers, cellulose esters, nitrocelluloses, dextrin, agar, carrageenan, pectin, furcellaran, starch and starch derivative, and mixtures thereof. The polymeric material used in the present invention is selected from but not limited to a group comprising cellulosic polymer, methacrylate polymer, PVP, alginate, PVP-PVA copolymer, ethylcellulose, cellulose acetate, cellulose propionate (lower, medium or higher molecular weight), cellulose acetate propionate, cellulose acetate butyrate, cellulose acetate phthalate, cellulose triacetate, poly(alkyl methacrylate), poly(isodecyl methacrylate), poly(lauryl methacrylate), poly(phenyl methacrylate), poly(alkyl acrylate), poly(octadecyl acrylate), poly(ethylene), poly(alkylene), poly(alkylene oxide), poly(alkylene terephthalate), poly(vinyl isobutyl ether), poly(vinyl acetate), poly(vinyl chloride) and polyurethane or a mixture thereof used either alone or in combination. In an embodiment, the composition additionally comprises one or more pharmaceutically acceptable excipient(s) selected from gum, surfactant and complexing agent.

In a further embodiment, the gum useful in the present invention is selected from but not limited to a group comprising xanthan gum, guar gum, gum arabic, carrageenan gum, karaya gum, locust bean gum, acacia gum, tragacanth gum, agar and the like or mixtures thereof. In another embodiment, the surfactant useful in the present invention is selected from a group comprising anionic surfactants, cationic surfactants, non-ionic surfactants, zwitterionic surfactants or mixtures thereof. In yet another embodiment, the complexing agent useful in the present invention is a cyclodextrin selected from a group comprising but not limited to alpha-cyclodextrin, beta-cyclodextrin, betahydroxy-cyclodextrin, gamma-cyclodextrin, and hydroxypropyl cyclodextrin, or the like, or any other complexing agent known to the art.

In another embodiment is provided a process for the preparation of novel low dose composition of nimesulide, which comprises of the following steps:

- i) treating nimesulide with one or more pharmaceutically acceptable excipient(s),
- ii) optionally adding one or more other active agent(s), and
- iii) formulating into a suitable dosage form.

In a further embodiment of the present invention, the pharmaceutical composition can be prepared by well known methods in the art, e.g. by mixing nimesulide with one or more pharmaceutical excipient(s) optionally with another active agent(s). The solid dosage forms can be produced by known methods such as direct compression, granulation, compaction, extrusion, molding, or the like using conventional excipients. For semi-solid or liquid preparations, in addition to a solid excipients, liquid and/or semi-solid excipients known to the art are used. For the preparation of an injectable composition such as an intra-venous or intra-muscular injection, the novel derivatives are treated with pharmaceutical excipients such as solvents, buffers, and the like, known to a person skilled in art.

The pharmaceutically acceptable excipients useful in the composition of the present invention are selected from but not limited to a group of excipients generally known to persons skilled in the art such as fillers, binders, disintegrants, glidants, lubricants, colorants; stabilizers; preservatives; chelating agents; vehicles; bulking agents; stabilizers; preservatives; hydrophilic polymers; solubility enhancing agents such as glycerine, various grades of polyethylene oxides, transcitol and glycofurol; tonicity adjusting agents; local anesthetics; pH adjusting agents; antioxidants; osmotic agents; chelating agents; viscosifying agents; wetting agents; emulsifying agents; acids; sugar alcohol; reducing sugars; non-reducing sugars and the like used either alone or in combination thereof e.g. diluents such as lactose, mannitol, sorbitol, starch, microcrystalline cellulose, xylitol, fructose, sucrose, dextrose, dicalcium phosphate, calcium sulphate; bulking agent and organic acid(s). The disintegrants used in the present invention include but not limited to starch or its derivatives, partially pregelatinized maize starch (Starch 1500®), croscarmellose sodium, sodium starch glycollate, and the like used either alone or in combination thereof. The lubricants used in the present invention include but not limited to talc, magnesium stearate, calcium stearate, stearic acid, hydrogenated vegetable oil and the like used either alone or in combination thereof. The vehicles suitable for use in the present invention can be selected from but not limited to a group comprising dimethylacetamide, dimethylformamide and dimethylsulphoxide of N-methyl pyrrolidone, benzyl benzoate, benzyl alcohol, ethyl oleate, polyoxyethylene glycolated castor oils (Cremophor® EL), polyethylene glycol MW 200 to 6000, propylene glycol, hexylene glycols, butylene

glycols and glycol derivatives such as polyethylene glycol 660 hydroxy stearate (commercially available as Solutrol® HS15). In another embodiment of the present invention, the compositions may additionally comprise an antimicrobial preservative such as benzyl alcohol preferably at a concentration of 2.0% v/v of the composition. It will be appreciated that certain excipients used in the present composition can serve more than one purpose. In an embodiment of the present invention, the composition may additionally comprise a conventionally known antioxidant such as ascorbyl palmitate, butyl hydroxy anisole, butyl hydroxy toluene, propyl gallate and α -tocopherol.

10 In another embodiment, the composition of the present invention can be formulated into a dosage form selected from the group consisting of tablets, capsules, liquid dispersions, oral suspensions, gels, aerosols, ointments, creams, fast melt formulations, lyophilized formulations, injectables, controlled release formulations, delayed release formulations, extended release formulations, pulsatile release formulations, and mixed immediate release and controlled release formulations. Preferably the low dose dosage form is formulated in the form of tablet, which may be coated with one or more functional or non-functional coating layers.

20 In another embodiment of the present invention is provided an use of the dosage form composition comprising low dose of nimesulide for the treatment of NSAID indicated disorders which comprises administering to a subject in need thereof a pharmaceutically effective amount of the composition. In a further embodiment of the present invention, is provided an use of the dosage form for the management which includes prophylaxis, amelioration and/or treatment of particularly pain and/or inflammation associated with osteoarthritis, ligamentous pain, bursitis, tendinitis, low back pain, postoperative pain, dental extraction or surgery; saphenectomy or inguinal hernioplasty; haemorrhoidectomy; acute musculoskeletal injury; ear, nose or throat disorders; gynecological disorders; cancer pain; Alzheimer's disease; thrombophlebitis; urogenital disorders; bursitis or tendonitis; morning stiffness associated with rheumatoid arthritis, idiopathic pain, myofascial pain, osteoarthritis, neuropathic pain, fibromyalgia and inflammatory pain states such as rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Neuropathic pain includes pain such as pain secondary to injury to nerves and includes postherpetic neuralgia, diabetic neuropathy, postamputation pain, mono-

and polyneuropathies, radiculopathy, central pain, shingles, trigeminal neuralgia, temporomandibular joint disorder; cancer pain; chronic pain; acute pain; breakthrough pain sympathetically mediated pain, Raynaud's disease, CPS (Chronic Pain Syndrome); tension and migraine headache, stump pain, polyarteritis nodosa, osteomyelitis, burns
5 involving nerve damage, AIDS related pain syndromes, and connective tissue disorders, such as systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, polymyositis, and dermatomyositis, other degenerative joint disorders and the like.

In an embodiment, the low dose compositions comprising nimesulide is particularly
10 useful for the treatment of such NSAID indicated disorders which are particularly chronic in nature and which require a long term but mild to moderate treatment, or even some acute conditions which favorably respond to or are alleviated by a low dose of nimesulide. The low dose compositions can be used prophylactically or therapeutically depending on the pathological condition intended to be prevented or treated
15 respectively.

In another embodiment, the low dose compositions of the present invention are useful in the management of inflammation and pain and one or more other associated disorders such as gastric ulcer, intermittent or episodic pain, angiogenesis, viral
20 infections, cardiovascular diseases, neoplasia, cancer, urinary incontinence, bacterial infections, arthritis, migraine, asthma, and like.

Pharmacological studies:

25 A pharmacological study has been carried out to study the antiinflammatory effect of low dose of nimesulide in carrageenan induced paw edema in Wistar rats. Male Wistar rats (180-250 g) were selected for the study comprising 6 animals in each group for the duration of study of 1 day. The vehicle used was (0.5% CMC in 0.1% Tween®80) and the route of administration was peroral (p.o.). The overnight fasted rats were orally
30 administered with various doses of nimesulide with 5ml/kg of normal saline. One hour later 0.1 ml of 1% carrageenan was administered s.c. to the right hind paw of the rat. The degree of inflammation was measured by using digital plethysmometer (Cat. No.7140, Ugo Basile, Italy) at 0 (initial), 0.5, 1, 2, 3 and 5 hours (h) post carrageenan
injection and the values were recorded. For each hour, at least 2-3 values of the dipped

paw were obtained and later averaged. The increase in the paw volume (ml) was calculated by subtracting the values obtained at the nth from the 0 hour and percentage of activity was also calculated. The changes in paw edema (ml) values were expressed as mean ± S.E.M. The treatment values were compared with the control values for a particular hour using One-Way Analysis of Variance followed by Dunnett's multiple comparison test. Values of p<0.05 were considered as statistically significant. Nimesulide at 1, 3 and 10 mg/kg, p.o. showed dose dependant reduction in paw volume from 2 to 5 hour (table-1 and figure-1). However this was not observed at 30mg/kg, wherein the degree of anti-inflammatory activity was around 30% from 2-5 hour (table-2 and figure-2). Nimesulide at 3 and 10 mg/kg at 3 hours and Nimesulide at 10 mg/kg at 5 hours showed statistically significant reduction in paw volume when compared to control. It was concluded that nimesulide at a dose of 10 mg/kg showed almost consistent anti-inflammatory activity at all time intervals.

Table-1: Effect of nimesulide in change in paw edema in carrageenan paw edema model in rat.

Treatment (n=6)	Dose (mg/kg; p.o.)	Change in volume (ml) at hour (h)				
		0.5 h	1 h	2 h	3 h	5 h
Control	-	0.176 ± 0.028	0.173 ± 0.016	0.292 ± 0.036	0.494 ± 0.055	0.635 ± 0.047
Nimesulide	1	0.148 ± 0.033	0.186 ± 0.042	0.312 ± 0.081	0.398 ± 0.092	0.549 ± 0.114
	3	0.137 ± 0.038	0.126 ± 0.028	0.196 ± 0.056	0.168 ± 0.11*	0.354±0.104*
	10	0.118 ± 0.027	0.143 ± 0.016	0.110 ± 0.018	0.203 ± 0.032*	0.264±0.035**
	30	0.126 ± 0.027	0.193 ± 0.024	0.214 ± 0.028	0.307 ± 0.020	0.443 ± 0.035

Values are mean ± S.E.M.; n = number of rats per group; *p<0.05; **p<0.001 vs. control; One-Way ANOVA followed by Dunnett's multiple comparison test.

Table-2: Percentage of anti-inflammatory activity of nimesulide in carrageenan paw edema model in rat.

Treatment (n=6)	Dose (mg/kg; p.o.)	Percentage of anti-inflammatory activity at hour (h)				
		0.5 h	1 h	2 h	3 h	5 h
Nimesulide	1	16	-8	-7	20	14
	3	22	27	33	66*	44
	10	33	17	62	59*	58**
	30	28	-12	27	38	30

For reference, the p values are mentioned from Table 1 data. * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$ vs. control; One-Way ANOVA followed by Dunnett's multiple comparison test.

Another pharmacological study has been carried out to study the analgesic activity of nimesulide on two mice models. Male Swiss mice (18-22 g) were selected for the study comprising 6 animals in each group. The dose volume was 0.1 ml/10g body weight of mice and the route of administration was per oral (p.o.). Two tests were performed for the purpose. In Acetic acid induced writhing test, the 2 hour fasted mice were administered with various doses of nimesulide (0.03, 0.1, 0.3, 1mg/kg). One hour later, a 1% acetic acid solution (10 ml/kg, i.p.) was used to produce writhing in mice. The numbers of writhes {constriction of abdomen, turning of trunk (twist), and extension of hind limbs} due to acetic acid were expressed as painful response. The numbers of writhes per animal were counted during a 20-minute session, beginning 3 minutes after the acetic acid injection. In second test i.e. Tail flick test, the mouse tail was placed on the radiant heat produced by the tail flick apparatus and the individual animal tail flick response was noted (a trail of three was carried out). Animals having a latency to tail withdrawal from the radiant heat source (3-5s) were selected for the study. The selected mice were grouped and nimesulide (0.1, 0.3, 1, 3 mg/kg) was administered to the 2 hour fasted animals. 1, 2, 4, 5 hours later, the tail flick latency were noted and the change in latency and % maximum protective effect (%MPE) was calculated. A cut off time of 10 seconds was used to prevent any injury to the tail. The changes in tail flick latency and the number of writhes are expressed as mean $\pm$ S.E.M. The treatment values were compared with the control values for a particular hour using One-Way Analysis of Variance followed by Dunnett's or Bonferroni's multiple comparison test. Values of $p < 0.05$ were considered as statistically significant. Nimesulide at the doses 0.03, 0.1, 0.3 and 1 ml/kg showed dose dependant reduction in number of writhes induced by 1% acetic acid in mice (table-3 and figure-3). The doses 0.1, 0.3 and 1 mg/kg showed statistically significant reduction in number of writhing and the % of protection was 39, 52 and 75 respectively. In tail flick assay, the different doses (0.1, 0.3, 1 and 3 mg/kg) showed non dose dependant reduction in tail flick latency to radiant heat at all the time intervals (1, 2, 3 and 5 hours) tested (table-4 and figure-4). The percentage of maximum protection was also statistically significant at all time intervals and at all dose levels (table-5). The results indicate that nimesulide has analgesic

2

activity even at low dose (0.3 mg/kg dose showed about 50% protection in acetic acid writhing test). The results were more consistent in Acetic acid writhing model than in Tail flick assays reflecting the dominant peripheral analgesic activity rather than analgesic activity mediated through central mechanism.

5

Table-3: Effect of nimesulide on 1% acetic acid induced writhing

	Treatment	Dose (mg/kg; p.o)	N	No. of writhes	% protection
10	Control	-	9	32.00 ± 1.39	-
	Nimesulide	0.03	6	23.17 ± 3.38	28
		0.1	6	19.67 ± 2.73**	39
		0.3	6	15.50 ± 1.88***	52
		1.0	6	8.00 ± 1.15***	75

Values are mean ± S.E.M; N= number of rats per group; **p<0.01; ***p<0.001 vs. control; One-Way ANOVA followed by Bonferroni's multiple comparison test.

15

Table-4: Effect of nimesulide in tail flick assay

Treatment (N=6)	Dose (mg/kg; p.o)	Tail flick latency(s) at hour (h)			
		1 h	2 h	3 h	5 h
20 Control	-	0.00 ± 0.18	-0.08 ± 0.24	0.25 ± 0.21	-0.33 ± 0.11
Nimesulide	0.1	3.00 ± 0.58**	5.50 ± 0.18**	6.17 ± 0.33**	1.42 ± 0.35*
	0.3	3.17 ± 0.51**	5.33 ± 0.38**	5.75 ± 0.21**	3.08 ± 0.27**
	1.0	3.17 ± 0.67**	5.25 ± 0.25**	5.25 ± 0.28**	2.17 ± 0.28**
	3.0	5.17 ± 0.73**	6.33 ± 0.33**	6.25 ± 0.21**	5.33 ± 0.85**

Values are mean ± S.E.M; N= number of rats per group; *p<0.05, **p<0.01 vs. control; One-Way ANOVA followed by Dunnett's multiple comparison test.

25

Table-5: Maximum percentage effect (analgesic) of nimesulide in tail flick assay

Treatment (N=6)	Dose (mg/kg; p.o)	% MPE at hour (h)			
		1 h	2 h	3 h	5 h
Control	-	1.0 ± 6.4	-3.0 ± 8.2	8.0 ± 7.5	-11.0 ± 3.6
Nimesulide	0.1	137.0 ± 37.1**	251.0 ± 59.9**	279.0 ± 49.4**	28.0 ± 6.1**
	0.3	114.0 ± 16.8*	193.0 ± 9.5**	209.0 ± 4.3**	54.0 ± 6.6**
	1.0	112.0 ± 22.5*	187.0 ± 11.9**	187.0 ± 12.0**	38.0 ± 6.1**
	3.0	205.0 ± 32.9**	250.0 ± 21.9**	248.0 ± 20.4**	70.0 ± 9.5**

35

Values are mean $\pm$ S.E.M; N= number of rats per group; *p<0.05, **p<0.01 vs. control; One-Way ANOVA followed by Dunnett's multiple comparison test.

Description of figures:

5

Figure 1: The said figure shows the effect of nimesulide on carrageenan induced paw edema volume in right hind paw of the rats. Each bar represents mean $\pm$ S.E.M. of 6 rats. *p<0.05; **p<0.001 vs. control; One-Way ANOVA followed by Dunnett's multiple comparison test.

10

Figure 2: The said figure shows the percentage of anti-inflammatory activity of nimesulide in carrageenan induced paw edema in rats.

Figure 3: The said figure shows the effect of nimesulide on 1 % acetic acid induced writhing in mice. Each bar represents mean $\pm$ S.E.M. of 6-9 mice. **p<0.01; ***p<0.001 vs. control; One-Way ANOVA followed by Bonferroni's multiple

15

comparison test.

Figure 4: The said figure shows the effect of nimesulide on tail flick latency induced by radiant heat. Each bar represents mean $\pm$ S.E.M. of 6 mice. *p<0.05; **p<0.01 vs. control; One-Way ANOVA followed by Dunnett's multiple comparison test.

20

The following examples are only intended to further illustrate different embodiments of the invention, and are therefore not deemed to restrict the scope of the invention in any way.

EXAMPLES

25

Example-1: Tablet

S. No.	Ingredient	Quantity/tablet (mg)
1.	Nimesulide	75.0
2.	Microcrystalline cellulose	285.0
3.	Lactose	100.0
4.	Croscarmellose sodium	20.0
5.	Isopropyl alcohol	q.s. (lost in processing)
6.	Hydrogenated castor oil	7.5

7.	Purified talc	7.5
8.	Colloidal silicon dioxide	7.5

Procedure:

5

- i) Nimesulide, Lactose, Microcrystalline cellulose and Croscarmellose sodium were sifted through #40 sieve and were mixed together.
- ii) The blend of step (i) was granulated using Isopropyl alcohol.
- iii) The wet mass of step (ii) was sifted through #24 sieve and granules obtained were
10 dried.
- iv) Hydrogenated castor oil, Purified talc and Colloidal silicon dioxide were sifted through #40 sieve and were mixed together.
- v) Granules of step (iii) were mixed with the mixture of step (iv).
- vi) The material of step (v) was compressed into tablets by using a tablet compression
15 machine.

Example-2: Tablet

S. No.	Ingredient	Quantity/tablet (mg)
20	1. Nimesulide	50.0
	2. Mannitol	80.0
	3. Sodium starch glycollate	5.0
	4. Colloidal silicon dioxide	3.0
	5. Corn starch	10.0
25	6. Povidone (K-30)	3.0
	7. Sodium lauryl sulphate	1.0
	8. Purified water	q.s. (lost in processing)
	9. Magnesium stearate	1.0
	10. Croscarmellose sodium	8.0

30

Procedure

- i) Nimesulide, Mannitol, Sodium starch glycollate, Colloidal silicon dioxide and Corn starch were mixed together and sifted through mesh #30 sieve.

- ii) Povidone (K-30) and Sodium lauryl sulphate were dissolved in Purified water to obtain a homogeneous solution.
- iii) The material of step (i) was granulated with the material of step (ii) followed by drying and sifting through mesh #16 sieve.
- 5 iv) Magnesium stearate and Croscarmellose sodium were sifted through mesh #40 sieve.
- v) The material of step (iv) was mixed with the material of step (iii).

Example-3: Capsule (hard gelatin)

10

S. No.	Ingredient	Quantity/capsule (mg)
1.	Nimesulide	25.00
2.	Magnesium carbonate	150.00
3.	Dicalcium phosphate	131.25
15 4.	Crospovidone	30.00
5.	Magnesium stearate	10.00

Procedure:

- 20 i) Nimesulide, Magnesium carbonate, Dicalcium phosphate, Crospovidone, and Magnesium stearate were sifted through #40 sieve and were mixed together.
- ii) The blend of step (i) was compacted and the compacts were passed through #30 sieve.
- iii) The granules of step (ii) were lubricated with #60 sieve passed Magnesium stearate.
- 25 iv) The material of step (iii) was filled into hard gelatin capsule.

Example-4: Modified Release Tablet

S. No.	Ingredient	Quantity/tablet (mg)
30 1.	Nimesulide	75.0
2.	Cetirizine	2.0
3.	Mannitol	49.0
4.	Croscarmellose sodium	10.0
5.	Hydroxypropyl methylcellulose	20.0

6.	Isopropyl alcohol	q.s. (lost in processing)
7.	Colloidal silicon dioxide	2.0
8.	Hydrogenated vegetable oil	2.0

5 **Procedure:**

- i) Nimesulide, Cetirizine, Mannitol and Croscarmellose sodium were sifted through #30 sieve and were mixed together.
- ii) Hydroxypropyl methylcellulose was dissolved in Isopropyl alcohol to obtain a homogeneous dispersion.
- iii) The blend of step (i) was granulated with the dispersion of step (ii).
- iv) The granules of step (iii) were dried and were sifted through #24 sieve.
- v) Colloidal silicon dioxide and Hydrogenated vegetable oil were sifted through #40 sieve.
- vi) The material of step (v) was mixed with the material of step (iv) and compressed into tablets.

Example-5: Capsule (hard gelatin)

20	S. No. Ingredient	Quantity/tablet (mg)
	1. Nimesulide	25.0
	2. Propylene glycol	108.0
	3. Poly Oxyl 40 Hydrogenated Castor Oil (Cremophor® RH 40)	10.0
	4. Propylene glycol laurate	130.0

Procedure:

- i) Propylene glycol was mixed with Cremophor® RH 40 and heated upto 55 to 60°C and Nimesulide was dissolved in the resultant mixture.
- ii) Propylene glycol laurate was then added to the bulk mixture of step (i) and mixed. The resultant mixture was then filtered.
- iii) The mixture of step (ii) was filled into hard gelatin capsules and sealed.

Example-6: Capsule (soft gelatin)

S. No.	Ingredient	Quantity/capsule (mg)
1.	Nimesulide	20.0
2.	Propylene Glycol	85.0
5 3.	Cremophor® RH 40	5.0
4.	Propylene glycol laurate	107.0
5.	Propylene glycol dicaprylate/dicaprate	5.0
6.	Triacetin	1.5

10 **Procedure:**

- i) Propylene Glycol was mixed with Cremophor® RH 40 and heated upto 55 to 60°C and Nimesulide was dissolved in the resultant mixture.
- ii) Propylene glycol laurate was then added to the bulk mixture of step (i) and
15 mixed.
- iii) Propylene glycol dicaprylate/dicaprate followed by Triacetin was added to the mixture of step (ii). The resultant mixture was then filtered.
- iv) The mixture of step (iii) was filled into soft gelatin capsules.

20 **Example-7: Injection**

S. No.	Ingredient	Quantity/ 100 ml
1.	Polyethylene glycol (PEG-400)	30.0 ml
2.	Propylene glycol	20.0 ml
25 3.	Glycine buffer pH 11.3	35.0 ml
4.	Nimesulide	1.0 g
5.	Sodium hydroxide (NaOH) solution 4.0% w/v	10.0 ml

Procedure:

30 ~

- i) Specified quantity (30.0 ml) of PEG-400 was taken into a vessel.
- ii) Propylene glycol (20.0 ml) was added to step (i) with continuous stirring using mechanical stirrer.
- iii) About 30.0 ml of the Glycine buffer pH 11.3 was added to the step (ii) with

23.14.07

- continuous stirring to form a homogeneous mixture.
- iv) Weighed amount of Nimesulide (1.0 g) was passed through #60 sieve and was added to the step (iii) with continuous stirring.
 - v) Specified quantity (10.0 ml) of Sodium hydroxide (NaOH) 4.0% w/v solution was added to the step (iv) with continuous stirring to form a homogeneous solution.
 - vi) The solution of step (v) was mixed for about 30 minutes by continuous stirring.
 - vii) Remaining quantity of Glycine Buffer pH 11.3 was added to make up volume to 100 ml.
 - viii) The solution of step (vii) was mixed for about 10 minutes by continuous stirring.
 - ix) Final pH was adjusted to 10.0 by adding Sodium hydroxide (NaOH) 4.0% w/v solution.
 - x) The solution of step (ix) was mixed for about 10 minutes by continuous stirring.

Example-8: Oral Suspension

15

S. No.	Ingredient	Quantity (mg/5 ml)
1.	Nimesulide	40.0
2.	Citric acid monohydrate	1.5
3.	Hydroxyethyl cellulose	20.0
4.	Sorbitol solution (70% w/v)	50.0
5.	Saccharin sodium	0.5
6.	Sodium benzoate	1.0
7.	Raspberry flavor	q.s.
8.	Purified water	q.s. to 5 ml

25

Procedure:

- i) Nimesulide and Hydroxyethyl cellulose were sifted through #40 sieve and were blended together.
- ii) Citric acid monohydrate, Saccharin sodium, Sodium benzoate, Raspberry flavor and Sorbitol solution were dispersed together in Purified water.
- iii) The material of step (i) was added with continuous stirring to the material of step (ii) and a homogeneous suspension was obtained.

Example-9: Nimesulide modified release minitablets filled in capsule**A) Immediate release fraction**

5	S. No. Ingredient	Quantity (mg)
	1. Nimesulide	25.0
	2. Mannitol	10.0
	3. Sodium starch glycollate	8.0
	4. Corn starch	5.0
10	5. Polysorbate 80	1.0
	6. Magnesium stearate	1.0

Procedure:

- 15 i) Nimesulide, Mannitol, Sodium starch glycollate, Corn starch and Polysorbate 80 were mixed together and sifted through mesh #30 sieve.
- ii) Magnesium stearate was sifted through mesh #40 sieve.
- iii) Material of step (i) was mixed with material of step (ii) and compressed into mini-tablet.

20

B) Delayed release fraction:

	S. No. Ingredient	Quantity (mg)
	1. Nimesulide	25.0
25	2. Lactose monohydrate	6.5
	3. Docusate sodium	2.0
	4. Povidone (K-30)	3.0
	5. Colloidal silicon dioxide	3.0
	6. Magnesium stearate	3.0
30	7. Methacrylate polymer	5.5
	8. Triethyl citrate	1.5
	9. Isopropyl alcohol	q.s. (lost in processing)
	10. Methylene chloride	q.s. (lost in processing)

Procedure:

- i) Nimesulide, Lactose monohydrate, Docusate sodium, Povidone (K-30) and Colloidal silicon dioxide were mixed together and sifted through mesh #30 sieve.
- 5 ii) Magnesium stearate was sifted through mesh #40 sieve.
- iii) The material of step (i) was mixed with material of step (ii) and compressed into minitabket.
- iv) Methacrylate polymer and Triethyl citrate were dispersed in a mixture of Isopropyl alcohol and Methylene chloride and mixed.
- 10 v) The minitabkets of step (iii) were coated with material of step (iv).

C) Sustained release fraction:

	S. No.	Ingredient	Quantity (mg)
15	1.	Nimesulide	50.0
	2.	Lactose monohydrate	8.0
	3.	Sodium carboxymethylcellulose	6.0
	4.	Docusate sodium	2.0
	5.	Povidone (K-30)	2.0
20	6.	Purified water	q.s. (lost in processing)
	7.	Colloidal silicon dioxide	3.0
	8.	Magnesium Stearate	3.0

Procedure:

- 25 i) Nimesulide, Lactose monohydrate, Sodium carboxymethylcellulose were mixed together and sifted through mesh #30 sieve.
- ii) Docusate sodium and Povidone (K-30) were dissolved in water to form a homogeneous dispersion.
- 30 iii) The material of step (i) was granulated with material of step (ii) followed by drying and sifting through mesh #18 sieve.
- iv) Colloidal silicon dioxide and Magnesium Stearate were sifted through mesh#40 sieve.

- v) The material of step (iii) was mixed with material of step (iv) and compressed into minitabets.

The minitabets obtained in step (iii) of (A), step (v) of (B) & (C) were filled into hard gelatin capsule.

5

Example-10: Nimesulide gel

S. No.	Ingredient	Quantity (g/100 gm)
1.	Nimesulide	0.5
10 2.	Dimethylacetamide	10.0
3.	Ethyl alcohol	20.0
4.	Acetone	5.0
5.	Cremophor® RH40	1.0
6.	Propylene glycol	20.0
15 7.	Carbopol 934	1.2
8.	Purified water	20
9.	Diethylamine	0.6

Procedure:

20

- i) Dimethylacetamide was mixed with Ethyl alcohol and acetone in a container with stirring.
- ii) To the mixture obtained, nimesulide was added and stirred till completely dissolved.
- 25 iii) Propylene glycol and Cremophor® RH40 were added to Purified water and were mixed in homogenizer. To the homogenised mixture obtained, Carbopol 934 was added and further homogenized.
- iv) The mixture obtained in step (ii) was added to the mixture obtained in step (iii) under stirring.
- 30 v) The mixture obtained was neutralized by slow addition of Diethylamine with slow stirring to produce the desired gel.

Example-11: Controlled release matrix tablet type

	S. No. Ingredient	Quantity/tablet (mg)
	1. Nimesulide	180
	2. Lactose	80
5	3. Hydroxypropylmethyl Cellulose	80
	4. Magnesium Stearate	5
	5. Purified Talc	5

Procedure:

10

- i) Nimesulide, Lactose, Hydroxypropylmethyl Cellulose, Magnesium Stearate, and Purified Talc were sifted through mesh # 30 (BSS) sieve;
- ii) The material of step (i) was blended together; and
- iii) The mixture obtained from step (ii) is compressed into tablets.

15

Example-12: Extended release membrane diffusion controlled tablet type

	S. No. Ingredient	Quantity/tablet (mg)
	1. Nimesulide	125
20	2. Mycrocrystalline Cellulose	80
	3. Lactose	80
	4. Maize Starch	10
	5. Purified Talc	3.5
	6. Ethyl cellulose	10
25	(As aqueous Dispersion)	
	7. Polyethylene glycol	3.5

Procedure:

- 30 i) Nimesulide, Mycrocrystalline Cellulose and Lactose were granulated with starch paste.
- ii) The granules of step (i) were sifting through mesh # 22 (BSS).
- iii) The sifted granules were dried and lubricated with purified talc.

- iv) Compress the dried granules into tablets.
- v) Ethylcellulose and polyethylene glycol dispersion was prepared and the tablet of step (iv) were coated.

We claim

1. A novel low dose pharmaceutical dosage form comprising nimesulide or its pharmaceutically acceptable salts, esters, prodrugs, solvates, hydrates, or derivatives thereof, with one or more pharmaceutically acceptable excipient(s).
2. The novel low dose pharmaceutical dosage form according to claim 1, wherein the total daily dose of nimesulide is less than the conventionally administered daily dose of at least about 200 mg of nimesulide.
3. The novel low dose pharmaceutical dosage form according to claim 2, wherein the dose of the nimesulide is in an amount below 200 mg, intended for once-a-day administration.
4. The novel low dose pharmaceutical dosage form according to claim 3, wherein the dose of the nimesulide is in an amount ranges from about 125 mg to about 180 mg, intended for once-a-day administration.
5. The novel low dose pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, wherein the low dose of the nimesulide intended for once-a-day administration is administered either in single unit or in a multiple unit.
6. The novel low dose pharmaceutical dosage form according to any of the preceding claims, wherein the low dose of the nimesulide intended for once-a-day administration is administered in a single unit, preferably in the form of tablet.
7. The novel low dose pharmaceutical dosage form according to claim 2, wherein the individual dose of the nimesulide is in an amount below 100 mg, for a single administration intended for twice-a-day administration.
8. The novel low dose pharmaceutical dosage form according to claim 7, wherein the individual dose of the nimesulide is in an amount ranges from about 25 mg to about 85 mg, for a single administration intended for twice-a-day administration.
9. The novel low dose pharmaceutical dosage form according to claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable excipient(s) is selected amongst polymeric material, gum, surfactant, complexing agent, diluents, disintegrants, binders, mucoadhesive agents, fillers, bulking agents, anti-adherants, anti-oxidants, buffering agents, colorants, flavoring agents, coating agents, plasticizers, stabilizers, preservatives, lubricants, glidants, chelating agents, used either alone

or in combination.

10. The novel low dose pharmaceutical dosage form according to claim 1, wherein the dosage form additionally comprises one or more other active agent(s) selected amongst antipyretics, antiallergics, aldosterone receptor antagonists, antibiotics, various enzymes, antimuscarinic agents, anti-viral agents, protein kinase inhibitors, β 2-adrenergic agonist, ACE inhibitors, opoid analgesics, steroids, leukotriene B4(LTB4) receptor antagonists, leukotriene A4 (LTA4) hydrolase inhibitors, 5-HT agonists, HMG CoA inhibitors, H2 antagonists, antineoplastic agents, antiplatelet agents, thrombin inhibitors, decongestants, diuretics, sedating or non-sedating anti-histamines, inducible nitric oxide synthase inhibitors, opioids, analgesics, Helicobacter pylori inhibitors, bronchodilators, spasmolytics, muscle relaxants, proton pump inhibitors, isoprostane inhibitors, PDE4-inhibitors, other NSAIDs, selective or preferential COX-2 inhibitors, COX-1 inhibitors, expectorants, analgesics, antiemetics, urinary acidifiers, antidepressants, antipsychotics, antimigraine agents, and the like or mixtures.
11. The novel low dose pharmaceutical dosage form according to claim 1, wherein the dosage form is selected amongst tablets, capsules, liquid dispersions, oral suspensions, gels, aerosols, ointments, creams, fast melt formulations, lyophilized formulations, injectables, controlled release formulations, delayed release formulations, extended release formulations, pulsatile release formulations, and a combination of immediate release and controlled release formulations.
12. The novel low dose pharmaceutical dosage form according to claim 11, wherein the dosage form is in the form of tablet, which may be coated with one or more functional or non-functional coating layers.
13. The novel low dose pharmaceutical dosage form according to claim 1, wherein the dosage form is prepared by a process comprises of the following steps:
- i) treating nimesulide with one or more pharmaceutically acceptable excipient(s),
 - ii) optionally adding one or more other active agent(s), and
 - iii) formulating into a suitable dosage form.
14. The novel low dose pharmaceutical dosage form according to claim 1, wherein the dosage form is capable of providing therapeutically effective bioavailability of nimesulide with reduced side effects, after dosing in a human subject.

15. The novel low dose pharmaceutical dosage form according to claim 1, wherein the dosage form is useful in the management of cyclooxygenase enzyme mediated disorders and/or cyclooxygenase inhibitor indicated disorders.
- 5 16. The method of using a novel low dose pharmaceutical dosage form according to claim 1, for the treatment of NSAID indicated disorders, early morning pathologies, post-operative trauma, pain associated with cancer, postoperative pain, sports injuries, dysmenorrhoea, migraine headache, neurological pain and pain associated with sciatica and spondylitis, arthritis, idiopathic pain, myofascial pain, osteoarthritis, neuropathic pain, fibromyalgia and inflammatory pain states; 10 cancer pain; chronic pain; sympathetically mediated pain, Raynaud's disease, CPS (Chronic Pain Syndrome); tension and migraine headache, stump pain, polyarteritis nodosa, osteomyelitis, burns involving nerve damage, AIDS related pain syndromes, and connective tissue disorders, other degenerative joint disorders, or any other disorders mediated by particularly the cyclooxygenase enzyme, pain and/or inflammation associated with osteoarthritis, ligamentous pain, bursitis, tendinitis, low back pain, postoperative pain, dental extraction or surgery; saphenectomy or inguinal hernioplasty; haemorrhoidectomy; acute musculoskeletal injury; ear, nose or throat disorders; gynaecological disorders; 15 cancer pain; alzheimer's disease; thrombophlebitis; urogenital disorders; bursitis or tendonitis; morning stiffness associated with rheumatoid arthritis, shingles, trigeminal neuralgia, temporomandibular joint disorder; cancer pain or a combination of several disorders or any other associated disorder.
- 20 17. Use of a novel low dose pharmaceutical dosage form according to claim 1, for the treatment of NSAID indicated disorders, early morning pathologies, post-operative trauma, pain associated with cancer, postoperative pain, sports injuries, dysmenorrhoea, migraine headache, neurological pain and pain associated with sciatica and spondylitis, arthritis, idiopathic pain, myofascial pain, osteoarthritis, neuropathic pain, fibromyalgia and inflammatory pain states; cancer pain; chronic pain; sympathetically mediated pain, Raynaud's disease, CPS (Chronic Pain Syndrome); tension and migraine headache, stump pain, polyarteritis nodosa, 25 osteomyelitis, burns involving nerve damage, AIDS related pain syndromes, and connective tissue disorders, other degenerative joint disorders, or any other disorders mediated by particularly the cyclooxygenase enzyme, pain and/or
- 30

inflammation associated with osteoarthritis, ligamentous pain, bursitis, tendinitis, low back pain, postoperative pain, dental extraction or surgery; saphenectomy or inguinal hernioplasty; haemorrhoidectomy; acute musculoskeletal injury; ear, nose or throat disorders; gynaecological disorders; cancer pain; alzheimer's
5 disease; thrombophlebitis; urogenital disorders; bursitis or tendonitis; morning stiffness associated with rheumatoid arthritis, shingles, trigeminal neuralgia, temporomandibular joint disorder; cancer pain or a combination of several disorders or any other associated disorder.

10

15

Figure 1:

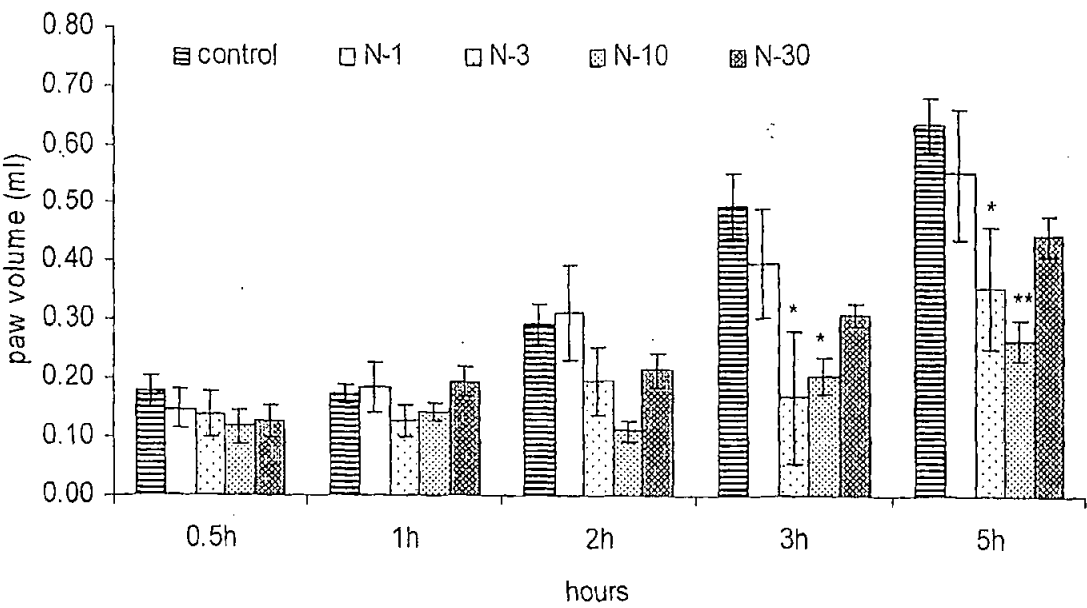


Figure 2:

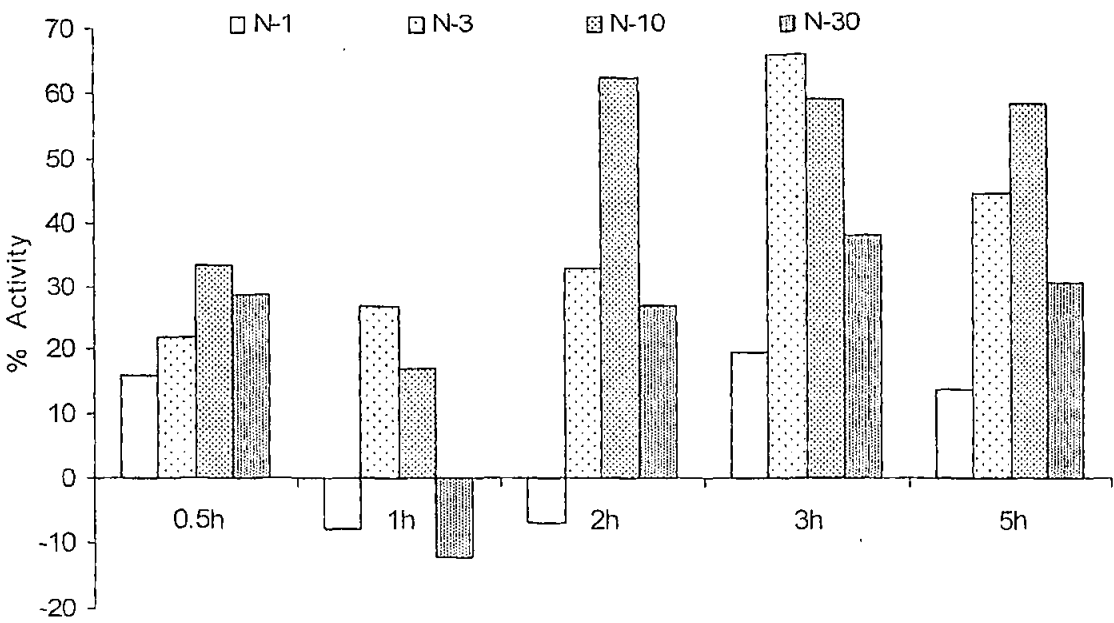


Figure 3:

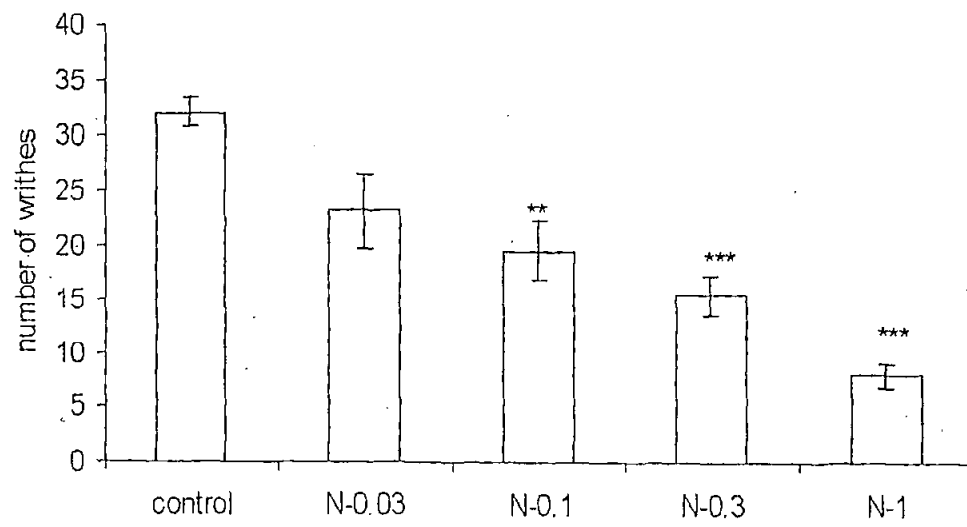
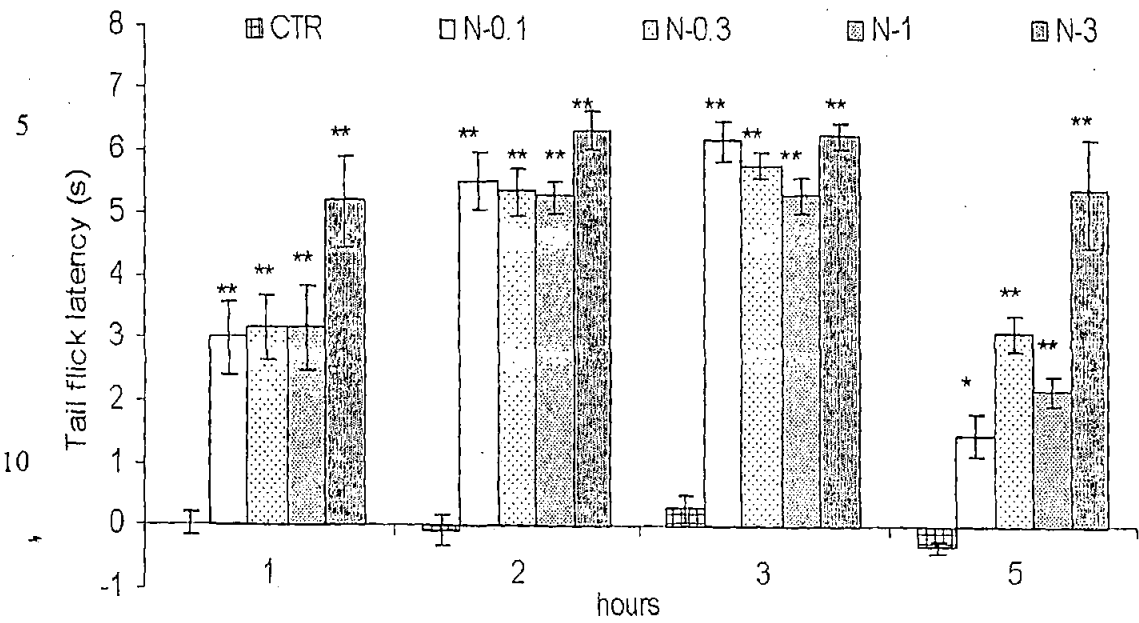


Figure 4:



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IN 2007/000162

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC ^B : A61K 31/18 (2006.01); A61K 31/085 (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC ^B : A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11092355 A (KONISHI YOICHI HISAMITSU PHARMACEUT CO INC) 6 April 1999 (06.04.1999) <i>abstract; online-translation of the JPO, in particular paragraphes [0029] and [0039]-[0041]</i> --	1,9-12,16,17
X	WO 1999/012524 A1 (NYCOMED DANMARK A/S) 18 March 1999 (18.03.1999) <i>claims 1,11,18,41,42,44,45</i> --	1,9-12,16,17
X	Austria-Codex Fachinformation 2004/2005, Österreichische Apothekerverlagsgesellschaft M.b.H., Wien, ISBN 3852001633, vol. 1 (A-E), page 538 <i>"Aulin" 100 mg tablets</i> --	1,9,11,16,17
☒ 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 application or patent 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 9 August 2007 (09.08.2007)		Date of mailing of the international search report 30 August 2007 (30.08.2007)
Name and mailing address of the ISA/ AT Austrian Patent Office Dresdner Straße 87, A-1200 Vienna Facsimile No. +43 / 1 / 534 24 / 535		Authorized officer KRENN M. Telephone No. +43 / 1 / 534 24 / 435

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IN 2007/000162

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 4116659 A1 (LEETRIM LTD.) 28 November 1991 (28.11.1991) <i>abstract; examples 5; claims 1,7</i>	1,9,11,16,17
X	WO 2002/020020 A1 (RHARMACIA & UPJOHN SPA) 14 March 2002 (14.03.2002) <i>claims 1,6,23</i>	1,9-11,16,17
X	WO 2003/105820 A1 (SINAI SCHOOL OF MEDICINE OF NEW YORK UNIVERSITY) 24 December 2003 (24.12.2003) <i>page 9, lines 16-21; claim 1</i>	1,9,11

Continuation of first sheet**Continuation No. 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. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:

Claims Nos.: 16,17 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 16 and 17 refer to a method of treatment of the human/animal body by therapy, a search has been carried out and bases on the alleged effects of the composition.

Claims Nos.: 2-8,13-15 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:

A pharmaceutical composition can be only sufficiently characterized by its components. Neither the dose (claims 2-4,7,8) nor the bioavailability resp. the reduced side effect rate (claim 14) are product-inherent features, which are suitable for its characterization.

A pharmaceutical composition may be characterized neither by wishes ("...intended for once-a-day administration.") nor by therapeutical recommendations ("...is administered..") (claims 5,6).

A product may not be characterized by its manufacturing process (claim 13); said claim should be transformed into a process claim.

The formulation "...is useful.." (claim 15) does not represent a concrete technical subject matter. Furthermore a dosage form may not be characterized by its use.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/IN 2007/000162

Patent document cited in search report			Publication date		Patent family member(s)		Publication date	
JP	A	11092355			JP	A	11092355	1999-04-06
WO	A	9412524			US	A	5607840	1997-03-04
					WO	A1	9412524	1994-06-09
					AU	A	5681094	1994-06-22
DE	A	4116659			FR	A1	2662360	1991-11-29
					DE	A1	4116659	1991-11-28
					IT	B	1255982	1995-11-17
					ES	A6	2023552	1992-01-16
WO	A	0220020			AU	B2	2001289865B	2007-03-01
					CN	A	1729002	2006-02-01
					US	A1	2004024044	2004-02-05
					MX	A	PA03001983	2003-06-24
					ZA	A	200301309	2004-02-18
					NZ	A	524104	2004-12-24
WO	A	2003105820			none			

(19) Organización Mundial de Propiedad

Intelectual

Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

1 de Noviembre de 2007 (01.11.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2007/122637 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/18 (2006.01) A61K 31/085 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/IN2007/000162

(22) Fecha de Presentación Internacional:
23 de Abril de 2007 (23.04.2007)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
1033/DEL/2006 24 de Abril de 2006 (24.04.2006) IN

(71) Solicitante (para todos los Estados designados menos los Estados Unidos): PANACEA BIOTEC LTD. [IN/IN]; B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi 110 044 (IN).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solo para los EU): JAIN, Rajesh [IN/IN]; Panacea Biotec Ltd, B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi - 110 044 (IN). JINDAL, Kour, Chand [IN/IN]; Panacea Biotec Ltd, B-1 Extn., A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi - 110 044 (IN).

(74) Agente: GUPTA, Bhartee; Panacea Biotec Limited, B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi 110 044 (IN).

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección nacional disponible): 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, KN, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, 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) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IS, IT, LT, LU, 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:

- según los derechos del solicitante para solicitar y otorgarse una patente (Regla 4.17(ii))
— según los derechos del solicitante para reclamar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17(iii))
— del inventor (Regla 4.17(iv))

Publicado:

- con el Informe de búsqueda internacional
— antes de la fecha límite de expiración para reivindicaciones modificadas y a ser republicado nuevamente en el evento de recibirlas

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a las "Notas de guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición de la Gaceta del PCT.

(54) Título: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE DOSIS BAJA NOVEDOSAS QUE COMPRENDEN NIMESULIDA, PREPARACIÓN Y USO DE LAS MISMAS

(57) Resumen: Se proveen formas de dosificación farmacéutica de dosis baja que comprenden nimesulida o sus sales, ésteres, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; asimismo, la presente invención provee un procedimiento para preparar tales formas de dosificación y métodos terapéuticos para usar tales formas de dosificación; las composiciones de dosis baja están diseñadas para presentar tal biodisponibilidad, que es efectiva en el tratamiento de trastornos en los que se indican NSAIDs particularmente, que requieren regímenes de tratamiento a largo plazo tales como artritis; tales composiciones reducen el costo de la terapia en enfermedades que requieren terapias a largo plazo, son fáciles de fabricar, y también dan por resultado la reducción de los efectos laterales relacionados con la dosis asociados con la terapia con nimesulida.

**COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE DOSIS BAJA NOVEDOSAS QUE
COMPRENDEN NIMESULIDA, PREPARACION Y USO DE LAS MISMAS**

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica de dosis baja novedosa que comprende nimesulida o sus sales, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos farmacéuticamente aceptables o derivados de los mismos, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente
10 aceptables. Asimismo la presente invención provee un procedimiento para preparar dicha forma de dosificación y métodos terapéuticos para usar dicha forma de dosificación. Las composiciones de dosis baja están diseñadas para presentar tal biodisponibilidad, la cual es efectiva en el tratamiento de trastornos en los que se indican NSAIDs particularmente aquellos que
15 requieren regímenes de tratamiento a largo plazo tales como artritis. Tales composiciones reducen el costo de la terapia en enfermedades que requieren terapias a largo plazo, son fáciles de fabricar, y también dan por resultado la reducción de los efectos laterales relacionados con la dosis asociados con la terapia con nimesulida.

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La ciclooxigenasa-1 (COX-1) es una enzima, la cual está normalmente presente en una variedad de áreas del cuerpo, incluyendo sitios de inflamación y el estómago. La enzima COX-1 del estómago produce ciertos mensajeros químicos (llamados prostaglandinas) que aseguran el revestimiento de moco natural que protege el estómago interno. Fármacos antiinflamatorios comunes como la aspirina bloquean la función del enzima COX-1 junto con otra enzima, COX-2. Cuando la enzima COX-1 es bloqueada, la inflamación es reducida, pero el revestimiento de moco protector del estómago es reducido también, lo cual puede causar molestia estomacal, ulceración, y sangrado del estómago e intestinos.

Los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) son fármacos recién desarrollados para inflamación que bloquean de manera selectiva la enzima COX-2. El bloqueo de esta enzima impide la producción de los mensajeros químicos (prostaglandinas) que causan el dolor e hinchamiento de la inflamación de la artritis. Los inhibidores de COX-2 son una nueva clase de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs). Debido a que bloquean de manera selectiva la enzima COX-2 y no la enzima COX-1, estos fármacos son diferentes en forma única de los NSAIDs tradicionales. Esta acción selectiva provee los beneficios de reducir la inflamación sin irritar el estómago.

Estos fármacos presentan una ventaja en comparación con los fármacos antiinflamatorios previos ya que su mecanismo de acción no conduce a riesgo de ulceración del estómago y sangrado. Los inhibidores de

COX-2 incluyen celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, itacoxib, deracoxib y similares.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) son medicamentos comúnmente prescritos para la inflamación de la artritis y otros tejidos corporales, tales como en tendinitis y bursitis. Ejemplos de NSAIDs incluyen aspirina, indometacina, nimesulida, ketorolac, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, nabumetona y similares. La nimesulida es un NSAID potente, usado actualmente en el tratamiento de condiciones inflamatorias dolorosas, debidas a artritis reumatoide, que también poseen actividad antipirética. En comparación con otros NSAIDs, la nimesulida tiene una mejor relación terapéutica, gastrotoxicidad baja y generalmente buena tolerabilidad.

La nimesulida (4-nitro-2-fenoximetan-sulfonanilida) es un NSAID que es débilmente ácido (pK_a 6.5) y difiere de otros NSAIDs en que su estructura química contiene una porción sulfonanilida como el grupo ácido. Tiene buena actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética, y es bien tolerada por los pacientes. Convencionalmente se administra oralmente como tabletas de 100 mg o 200 mg b.i.d. La nimesulida es el primer fármaco comercializado con una inhibición selectiva de síntesis de prostaglandina vía ciclooxigenasa-2 (COX-2), que da por resultado una toxicidad más baja en la mucosa gastrointestinal y el riñón. Los aspectos de seguridad referentes al estómago y riñón son particularmente importantes en comparación con otros NSAIDs. La nimesulida administrada oralmente a voluntarios sanos es

absorbida rápida y extensamente, sin importar la presencia de alimento. Después de la administración oral de una dosis de 50 mg, las concentraciones en plasma máximas medias (C_{max}) variaron de 1.98 a 2.30 con un tiempo para alcanzar C_{max} (t_{max}) de 2.51 a 3.00 horas. Después de la administración oral de una dosis de 100 mg a voluntarios en ayuno sanos, la C_{max} de 2.86 a 6.50 mg/L ocurrió dentro de 1.22 a 2.75 horas después de la administración. Las concentraciones de nimesulida de aproximadamente 25 a 80% de C_{max} aparecieron en el primer tiempo de muestreo (30 minutos) después de la administración. Con referencia al área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo (AUC), después de una sola dosis oral de 100 mg de nimesulida en individuos en ayuno, la AUC varió de 14.65 a 54.09 mg.h/L. El tiempo para alcanzar la concentración máxima (t_{max}) varió de 1 a 4 horas después de una dosis de 100 mg y de 1 a 6 horas después de una dosis de 200 mg, siendo las medias respectivas 2.50 y 3.17 horas. La vida media de eliminación terminal media estimada ($t_{1/2z}$) varía de aproximadamente 1.80 a 4.73 horas. La nimesulida es principalmente eliminada mediante transformación metabólica y el metabolito principal es 4'-hidroxi-nimesulida. Después de la administración de una sola dosis de 100 mg de nimesulida, la C_{max} del 4-hidroxi-derivado varió de 0.96 a 1.57 mg/L y se obtuvo dentro de 2.61 a 6.33 horas (t_{max}) es decir, 1 a 3 horas después de aquella del compuesto precursor. En comparación con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, la nimesulida tiene un índice terapéutico favorable, toxicidad

gastrointestinal aguda mínima y generalmente presenta una buena tolerabilidad.

Diversas formulaciones se encuentran disponibles en el mercado que comprenden 50 mg de nimesulida para administración dos veces al día particularmente como una dosis pediátrica principalmente en forma de suspensión 50 mg/5 ml o tabletas para niños de 50 mg tales como aquellas disponibles bajo el nombre comercial Nimulid®. También se encuentran disponibles combinaciones de dosis fijas tales como una combinación de 50 mg de nimesulida con 125-500 mg de paracetamol. No obstante, aún no se encuentra disponible una composición que comprenda nimesulida en dosis baja de preferencia para uso en adultos, en donde la dosis diaria total de nimesulida sea menor a la dosis diaria administrada convencionalmente de al menos aproximadamente 200 mg de nimesulida, y que sea aún efectiva para el tratamiento de diversos trastornos mediados por inhibición de la enzima ciclooxigenasa o trastornos en los que se indican NSAIDs.

La nimesulida es una sustancia de fármaco muy hidrofóbica y es prácticamente insoluble en agua. Su solubilidad acuosa es aproximadamente 0.01 mg/ml a temperatura ambiente. La solubilidad acuosa y humectabilidad muy deficientes del fármaco presentan problemas para la preparación de formulaciones farmacéuticas con buena liberación y biodisponibilidad no variable. Es deseable superar las desventajas relacionadas con la solubilidad acuosa y humectabilidad deficientes de la nimesulida. Un método posible es la reducción en la dosis de nimesulida, causando así una reducción en el

contenido hidrofóbico de la composición, el cual es un objetivo de la presente invención.

La patente de US No. 6,017,932 describe una composición farmacéutica que tiene una eficacia terapéutica incrementada que comprende
5 al menos un NSAID seleccionado del grupo consiste de nimesulida, nabumetona, tepoxalin, y flosulida como ingrediente activo y un mejorador de la biodisponibilidad tal como piperina.

No obstante, todavía existe la necesidad de desarrollar composiciones farmacéuticas que comprendan una dosis baja de nimesulida,
10 en donde la dosis diaria total de nimesulida sea menor a la dosis diaria administrada convencionalmente de al menos aproximadamente 200 mg de nimesulida, que no requieran el uso de ningún biomejorador específico y que puedan aún liberar el fármaco en una manera deseada y en una cantidad suficiente para aliviar condiciones patológicas deseadas sin causar o al menos
15 reducir al mínimo la toxicidad relacionada con la dosis, y se puedan preparar en una manera fácil y económica.

Los inventores de la presente invención han realizado una extensa investigación y llevado a cabo diversos experimentos para atenuar las desventajas que existen en la técnica anterior para desarrollar composiciones
20 de formas de dosificación que comprenden una dosis baja de nimesulida que tiene efectos laterales reducidos y son fáciles de formular usando diferentes excipientes convencionales, demostrando de esa manera un avance significativo con respecto a la técnica anterior.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

El objeto de la presente invención es proveer una forma de dosificación farmacéutica de dosis baja novedosa que comprende nimesulida
5 o sus sales, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos farmacéuticamente aceptables o derivados de los mismos, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Asimismo, un objeto de la presente invención es proveer una forma de dosificación farmacéutica de dosis baja novedosa que comprende
10 nimesulida en donde la dosis diaria total de nimesulida es menor a la dosis diaria administrada convencionalmente de al menos aproximadamente 200 mg de nimesulida.

Igualmente, un objeto de la presente invención es proveer una forma de dosificación farmacéutica de dosis baja novedosa que comprende
15 nimesulida, en donde la dosis de la nimesulida es en una cantidad por debajo de 200 mg, para una sola administración diseñada para administración una vez al día, y en donde la dosis diaria total de nimesulida es menor a la dosis diaria administrada convencionalmente de al menos 200 mg de nimesulida.

También un objeto de la presente invención es proveer una
20 forma de dosificación farmacéutica de dosis baja novedosa que comprende nimesulida, en donde la dosis individual de la nimesulida es en una cantidad por debajo de 100 mg, para una sola administración diseñada para administración dos veces al día, y en donde la dosis diaria total de nimesulida

es menor a la dosis diaria administrada convencionalmente de al menos aproximadamente 200 mg de nimesulida.

Asimismo un objeto de la presente invención es proveer una forma de dosificación farmacéutica de dosis baja novedosa que comprende nimesulida adicionalmente con uno o más agentes activos diferentes cuya administración concurrente puede ser útil para el tratamiento de una o más condiciones patológicas.

Otro objeto de la presente invención es proveer un procedimiento para la preparación de dicha forma de dosificación que comprende una dosis baja de nimesulida o sus sales, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos farmacéuticamente aceptables o derivados de los mismos que comprende tratar la nimesulida con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, de manera opcional agregar uno o más agentes activos diferentes, y formular en la forma de dosificación adecuada.

Igualmente un objeto de la presente invención es proveer el uso de la forma de dosificación farmacéutica de dosis baja que comprende nimesulida para el manejo de trastornos mediados por la enzima ciclooxigenasa y/o trastornos en los que se indican inhibidores de la ciclooxigenasa que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad farmacéuticamente efectiva de la composición.

También un objeto de la presente invención es proveer el uso de la forma de dosificación farmacéutica de dosis baja que comprende nimesulida para la profilaxis, mejoría y/o tratamiento de trastornos mediados

por la enzima ciclooxigenasa y/o trastornos en los que se indican inhibidores de la ciclooxigenasa que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad farmacéuticamente efectiva de la composición.

Las composiciones de dosis baja están diseñadas para presentar tal biodisponibilidad, que es efectiva en el tratamiento de trastornos en los que se indican NSAIDs particularmente, que requieren regímenes de tratamiento a largo plazo tales como artritis. Tales composiciones reducen el costo de la terapia en enfermedades, que requieren terapias a largo plazo, y también dan por resultado la reducción de los efectos laterales relacionados con la dosis asociados con la terapia con nimesulida.

Por ende, otro objeto de la presente invención es proveer una forma de dosificación farmacéutica de dosis baja, en donde la forma de dosificación es capaz de proveer biodisponibilidad terapéuticamente efectiva de nimesulida con efectos laterales reducidos, después de dosificación en un sujeto humano.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La nimesulida se da convencionalmente como tabletas o cápsulas de 100-200 mg b.i.d. (dos veces al día) o suspensión de 50 mg/ml para el tratamiento de trastornos inflamatorios, dolor, artritis y similares. Las composiciones de dosificación alta de nimesulida están asociadas con efectos laterales relacionados con la dosis tales como gastrotoxicidad o toxicidad del

hígado o incluso algunos trastornos cardíacos o cualesquier otros trastornos que surgen debido a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Los inventores de la presente invención han realizado un esfuerzo para atenuar o al menos reducir los efectos laterales relacionados con la dosis asociados con la nimesulida reduciendo la dosis de nimesulida convencionalmente administrada. Además, las composiciones de dosis baja tienen una solubilidad mejorada y a su vez una biodisponibilidad mejorada, y son fáciles de formular. Además, dichas composiciones novedosas requieren menos cantidad de excipientes y de esa manera son de preferencia más pequeñas en tamaño en comparación con las formas de dosificación convencionalmente disponibles, lo que a su vez conduce a una mejor aceptabilidad del paciente. De preferencia, las composiciones de la presente invención no requieren el uso de ningún biomejorador específico o similares.

El término 'dosis baja' como se usa en la presente se refiere a la dosis terapéuticamente efectiva de nimesulida que es menor a la dosis usual o la dosis convencional requerida para producir el efecto terapéutico.

La presente invención provee composiciones de forma de dosificación farmacéutica de dosis baja novedosas que comprenden nimesulida o sus sales, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos farmacéuticamente aceptables o derivados de los mismos, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. De preferencia las composiciones comprenden nimesulida ya sea diseñadas para ser administradas una vez al día o dos veces al día en una dosis menor a la dosis

oral de adulto administrada convencionalmente, que es aproximadamente 100 mg de nimesulida dos veces al día en forma de tableta o en una dosis menor a la dosis oral pediátrica convencionalmente administrada, que es aproximadamente 50 mg de nimesulida dos veces al día en forma de tableta.

5 En una modalidad de la presente invención, la dosis diaria de nimesulida es menor a la dosis recomendada convencional para el tratamiento de trastornos en los que se indican NSAIDs a largo plazo. En otra modalidad se provee una composición de forma de dosificación farmacéutica de dosis baja que comprende nimesulida, en donde la dosis diaria total de nimesulida
10 es menor a la dosis diaria administrada convencionalmente de al menos aproximadamente 200 mg de nimesulida.

 En otra modalidad de la presente invención, se provee una forma de dosificación farmacéutica de dosis baja novedosa que comprende nimesulida en donde la dosis individual de la nimesulida es en una cantidad
15 por debajo de 100 mg, para una sola administración, diseñada para una administración dos veces al día, y en donde la dosis diaria total de nimesulida es menor a la dosis diaria administrada convencionalmente de al menos 200 mg de nimesulida. La dosis individual de nimesulida de preferencia varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 95 mg, y con mayor preferencia la
20 dosis individual de nimesulida varía de aproximadamente 25 a aproximadamente 85 mg, para una sola administración, diseñada para una administración dos veces al día.

En una modalidad de la presente invención la forma de dosificación farmacéutica de dosis baja de nimesulida comprende la dosis de la nimesulida en una cantidad por debajo de 200 mg, diseñada para administración una vez al día, de preferencia la dosis puede variar de

5 aproximadamente 125 mg a aproximadamente 180 mg.

En otra modalidad de la presente invención la forma de dosificación farmacéutica de dosis baja de nimesulida comprende la dosis de la nimesulida en una cantidad por debajo de 200 mg, diseñada para administración una vez al día, en donde la dosis baja de la nimesulida

10 diseñada para administración una vez al día es administrada ya sea en una sola unidad o en una unidad múltiple. Particularmente, la dosis baja de la nimesulida diseñada para administración una vez al día es administrada en una sola unidad, de preferencia en forma de una tableta.

En una modalidad, la biodisponibilidad y a su vez la

15 concentración en plasma de nimesulida presente en la composición novedosa de la presente invención es suficiente para producir efectos farmacológicos deseados tales como efectos analgésicos y/o antiinflamatorios y/o antipiréticos y similares. Particularmente, la forma de dosificación farmacéutica de dosis baja de la presente invención es capaz de proveer biodisponibilidad

20 terapéuticamente efectiva de nimesulida con efectos laterales reducidos, después de dosificación en un sujeto humano.

Particularmente la composición de la presente invención es muy útil en mamíferos, más en particular en humanos, de preferencia para el

58

tratamiento de los trastornos en los que se indican NSAIDs tales como condiciones de dolor agudo como dolor de espalda baja, patologías temprano en la mañana, trauma postoperatorio, dolor asociado con el cáncer, dolor postoperatorio, lesiones deportivas, dismenorrea, dolor de cabeza de migraña,

5 dolor neurológico y dolor asociado con ciática y espondilitis, artritis, dolor idiopático, dolor miofascial, osteoartritis, dolor neuropático, fibromialgia y estados de dolor inflamatorios tales como artritis reumatoide y osteoartritis. El dolor neuropático incluye dolor tal como dolor secundario a lesión a los nervios e incluye neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor posterior

10 a la amputación, mono y polineuropatías, radiculopatía, dolor central, herpes zoster, neuralgia del trigémino, trastorno de la articulación temporomandibular; dolor del cáncer; dolor crónico; dolor mediado por el sistema nervioso autónomo simpático, enfermedad de Raynaud, CPS (síndrome de dolor crónico); tensión y dolor de cabeza de migraña, dolor de muñón, poliarteritis

15 nudosa, osteomielitis, quemaduras que implican daño a los nervios, síndromes de dolor relacionados al sida, y trastornos del tejido conectivo, tales como lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, polimiositis, y dermatomiositis, otros trastornos de las articulaciones degenerativos, o cualesquier otros trastornos mediados particularmente por la enzima

20 ciclooxigenasa, y similares, o una combinación de diversos trastornos o cualquier otro trastorno asociado. Asimismo, las composiciones de dosis baja que comprenden nimesulida son útiles como un antioxidante o un inhibidor de agregación de plaquetas o como un agente anticáncer.

En una modalidad, las composiciones de la presente invención comprenden una dosis reducida de nimesulida pero aún son profiláctica o terapéuticamente efectivas, y, por consiguiente, proveen una reducción en el costo de la terapia en enfermedades como artritis las cuales requieren terapias a largo plazo. Las composiciones de dosis baja de nimesulida dan por resultado también la reducción de efectos laterales relacionados con la dosis asociados con la terapia con NSAIDs.

En otra modalidad de la presente invención, la nimesulida de dosis baja está presente junto con al menos otro u otros agentes activos seleccionados mas no limitados al grupo que comprende antipiréticos tales como acetaminofeno, antialérgicos tales como cetirizina o loratadina o fexofenadina, antagonistas del receptor de aldosterona, antibióticos, diversas enzimas, agentes antimuscarínicos, agentes antivirales, inhibidores de proteína cinasa, agonista α 2-adrenérgico, inhibidores de ACE, analgésicos opioides, esteroides, antagonistas del receptor de leucotrieno B₄ (LTB₄), inhibidores de leucotrieno A₄ (LTA₄) hidrolasa, agonistas de 5-HT, inhibidores de HMG CoA, antagonistas de H₂, agentes antineoplásicos, agentes antiplaquetarios, inhibidores de trombina, descongestionantes, diuréticos, antihistaminas sedantes o no sedantes, inhibidores de óxido nítrico sintasa inducibles, opioides, analgésicos, inhibidores de *Helicobacter pylori*, broncodilatadores, espasmolíticos tales como escopolamina o glucagón, relajantes musculares, inhibidores de bomba de protones, inhibidores de isoprostano, inhibidores de PDE4, otros NSAIDs, inhibidores de COX-2

selectivos o preferenciales, inhibidores de COX-1, expectorantes tales como bromohexina y pseudoefedrina, analgésicos tales como codeína y clorzoxazona y ácido mefenámico y tramadol, antieméticos, acidificantes urinarios tales como racemetonina, condroitina, glucosamina, metil sulfonil metano (MSM),
5 aspirina, antidepresivos, antipsicóticos, agentes antimigraña, y similares o mezcla de los mismos.

Los derivados novedosos de la presente invención se pueden formular fácilmente en composiciones farmacéuticas deseadas, las cuales se pueden administrar en forma oral, parenteral, tópica, transdérmica, rectal o
10 mediante cualquier otra vía de administración. En otra modalidad, la composición de la presente invención está de preferencia en forma de formas de dosificación oral tales como polvo, gránulos, tabletas, cápsulas, pellas, suspensiones, soluciones, emulsiones, o similares, con mayor preferencia como una forma de dosificación oral sólida tal como tabletas o cápsulas. Las
15 tabletas se pueden preparar ya sea mediante granulación en húmedo, compresión directa, o mediante compresión en seco (precompresión). En una modalidad preferida de la presente invención, la composición oral se prepara mediante granulación en húmedo. La técnica de granulación es ya sea acuosa
o no acuosa. El solvente no acuoso usado se selecciona de un grupo que
20 comprende acetona, etanol, alcohol isopropílico o cloruro de metileno. En una modalidad, las composiciones de la presente invención están en forma de tabletas comprimidas, tabletas moldeadas, minitabledas, cápsulas, pellas, gránulos y productos preparados mediante extrusión o técnica de película

fundida, y similares. Las tabletas/minitables se pueden revestir de manera opcional con un revestimiento no funcional para formar una capa no funcional. Las tabletas/minitables se pueden introducir de manera opcional en cápsulas. En otra modalidad, la composición farmacéutica puede contener
5 otros ingredientes farmacológicamente activos cuya administración concurrente puede ser útil.

En una modalidad, el excipiente farmacéuticamente aceptable de la presente invención comprende de preferencia un material polimérico seleccionado de mas no limitado al grupo que comprende polímeros
10 dependientes del pH; polímeros independientes del pH; polímeros hinchables; polímeros hidrofílicos; polímeros hidrofóbicos y/o uno o más materiales hidrofóbicos diferentes; polímeros iónicos tales como alginato de sodio, carbómero, carboximetilcelulosa de calcio o carboximetilcelulosa de sodio; polímeros no iónicos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa; polisacárido
15 sintético o natural seleccionado del grupo de comprende alquil celulosas, hidroxialquil celulosas, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, nitrocelulosas, dextrina, agar, carragenina, pectina, furcellarano, almidón y derivado de almidón, y mezclas de los mismos. El material polimérico usado en la presente invención se selecciona mas no se limita a un grupo que comprende polímero
20 celulósico, polímero de metacrilato, PVP, alginato, copolímero PVP-PVA, etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (de peso molecular más bajo, medio o más alto), propionato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, triacetato de celulosa,

poli(alquil metacrilato), poli(isodecil metacrilato), poli(lauril metacrilato), poli(fenil metacrilato), poli(alquil acrilato), poli(octadecil acrilato), poli(etileno), poli(alquilenos), poli(óxido de alquilenos), poli(tereftalato de alquilenos), poli(vinil isobutil éter), poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo) y poliuretano o una
5 mezcla de los mismos usados ya sea solos o en combinación. En una modalidad, la composición comprende adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptable seleccionados de goma, agente tensoactivo y agente formador de complejos.

En otra modalidad, la goma útil en la presente invención se
10 selecciona de mas no se limita a un grupo que comprende goma de xantano, goma guar, goma arábica, goma de carragenina, goma karaya, goma de algarroba, goma acacia, goma de tragacanto, agar y similares o mezclas de los mismos. En otras modalidades, el agente tensoactivo útil en la presente invención se selecciona de un grupo que comprende agentes tensoactivos
15 aniónicos, agentes tensoactivos catiónicos, agentes tensoactivos no iónicos, agentes tensoactivos zwitteriónicos o mezclas de los mismos. En otra modalidad, el agente formador de complejos útil en la presente invención es una ciclodextrina seleccionada de un grupo que comprende mas no se limita a alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, betahidroxi-ciclodextrina, gamma-
20 ciclodextrina, e hidroxipropil ciclodextrina, o similares, o cualquier otro agente formador de complejos conocido en la técnica.

En otra modalidad se provee un procedimiento para la preparación de composiciones de dosis baja novedosas de nimesulida, que comprende los siguientes pasos:

- i) tratar la nimesulida con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,
- ii) de manera opcional agregar uno o más agentes activos diferentes, y
- iii) formular en una forma de dosificación adecuada.

En otra modalidad de la presente invención, la composición farmacéutica se puede preparar por medio de métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, mezclando la nimesulida con uno o más excipientes farmacéuticos de manera opcional con otro agente activo. Las formas de dosificación sólidas se pueden producir mediante métodos conocidos tales como compresión directa, granulación, compactación, extrusión, moldeo, o similares usando excipientes convencionales. Para preparaciones semisólidas o líquidas, además de excipientes sólidos, se usan excipientes líquidos y/o semisólidos conocidos en la técnica. Para la preparación de una composición inyectable tal como una inyección intravenosa o intramuscular, los derivados novedosos son tratados con excipientes farmacéuticos tales como solventes, reguladores de pH, y similares, conocidos para un experto en la técnica.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables útiles en la composición de la presente invención se seleccionan de mas no se limitan a un grupo de excipientes generalmente conocidos para los expertos en la

técnica tales como llenadores, aglutinantes, desintegrantes, agentes resbaladores, lubricantes, colorantes; estabilizadores; conservadores; agentes quelatadores; vehículos; agentes formadores de cuerpo; estabilizadores; conservadores; polímeros hidrofílicos; agentes mejoradores de la solubilidad

5 tales como glicerina, diversos grados de óxido de polietileno, transcitol y glicofurol; agentes de ajuste de tonicidad; anestésicos locales; agentes de ajuste de pH; antioxidantes, agentes osmóticos; agentes quelatadores; agentes de viscosidad; agentes humectantes; agentes emulsionantes; ácidos; alcohol de azúcar; azúcares reductores; azúcares no reductores y similares

10 usados ya sea solos en combinación de los mismos, por ejemplo, diluyentes tales como lactosa, manitol, sorbitol, almidón, celulosa microcristalina, xilitol, fructosa, sacarosa, dextrosa, fosfato dicálcico, sulfato de calcio; agente formador de cuerpo y ácidos orgánicos. Los desintegrantes usados en la presente invención incluyen mas no se limitan a almidón o sus derivados,

15 almidón de maíz parcialmente pregelatinizado (almidón 1500®), croscarmelosa sódica, glicocolato de almidón sódico, y similares usados ya sea solos o en combinación de los mismos. Los lubricantes usados en la presente invención incluyen mas no se limitan a talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado y similares

20 usados ya sea solos o en combinación de los mismos. Los vehículos adecuados para usar en la presente invención se pueden seleccionar de mas no se limitan a un grupo que comprende dimetilacetamida, dimetilformamida y dimetilsulfóxido de N-metil pirrolidona, benzoato de bencilo, alcohol bencílico,

oleato de etilo, aceites de ricino glicolados polioxietilenados (Cremophor® EL), polietilenglicol MW 200 a 6000, propilenglicol, hexilenglicoles, butilenglicoles y derivados de glicol tales como hidroxiestearato de polietilenglicol 660 (disponible comercialmente como Solutrol® HS15). En otra modalidad de la

5 presente invención, las composiciones pueden comprender de manera adicional un conservador antimicrobiano tal como alcohol bencílico de preferencia a una concentración de 2.0% v/v de la composición. Se apreciará que ciertos excipientes usados en la presente invención pueden servir para más de un propósito. En una modalidad de la presente invención, la

10 composición puede comprender de manera adicional un antioxidante convencionalmente conocido tal como palmitato de ascorbilo, butil hidroxianisol, butil hidroxitolueno, galato de propilo y α -tocoferol.

En otra modalidad, la composición de la presente invención se puede formular en una forma de dosificación seleccionada del grupo que

15 consiste de tabletas, cápsulas, dispersiones líquidas, suspensiones orales, geles, aerosoles, ungüentos, cremas, formulaciones de fusión rápida, formulaciones liofilizadas, inyectables, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación extendida, formulaciones de liberación pulsátil, y formulaciones de liberación inmediata y

20 formulaciones de liberación controlada mixtas. De preferencia en la forma de dosificación de dosis baja está formulada en forma de tabletas, la cual puede ser revestida con una o más capas de revestimiento funcional o no funcional.

En otra modalidad de la presente invención se provee un uso de la composición de forma de dosificación que comprende una dosis baja de nimesulida para el tratamiento de trastornos en los que se indican NSAIDs que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad

5 farmacéuticamente efectiva de la composición. En otra modalidad de la presente invención, se provee un uso de la forma de dosificación para el manejo que incluye profilaxis, mejoría y/o tratamiento particularmente de dolor y/o inflamación asociada con osteoartritis, dolor ligamentoso, bursitis, tendinitis, dolor de espalda baja, dolor postoperatorio, extracción o cirugía

10 dental; safenectomía o hernioplastia inguinal; hemorroidectomía; lesión musculoesquelética aguda; trastornos del oído, nariz o garganta; trastornos ginecológicos; dolor del cáncer; enfermedad de Alzheimer; tromboflebitis; trastornos urogenitales; bursitis o tendonitis; rigidez matinal asociada con artritis reumatoide, dolor idiopático, dolor miofascial, osteoartritis, dolor

15 neuropático, fibromialgia y estados de dolor inflamatorio tales como artritis reumatoide y osteoartritis. El dolor neuropático incluye dolor tal como dolor secundario a lesión a los nervios incluye neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor posterior a la amputación, mono y polineuropatías, radiculopatía, dolor central, herpes zoster, neuralgia del trigémino, trastorno

20 de la articulación temporomandibular; dolor del cáncer; dolor crónico; dolor agudo; dolor episódico; dolor mediado por el sistema nervioso autónomo simpático, enfermedad de Raynaud, CPS (síndrome de dolor crónico); dolor de cabeza de tensión y migraña, dolor de muñón, poliarteritis nudosa,

osteomielitis, quemaduras que implican daño a los nervios, síndromes de dolor relacionados al sida, y trastornos del tejido conectivo, tales como lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, polimiositis, y dermatomiositis, otros trastornos de las articulaciones degenerativos y similares.

5 En una modalidad, las composiciones de dosis baja que comprenden nimesulida son particularmente útiles para el tratamiento de dichos trastornos en los que se indican NSAIDs que son particularmente de naturaleza crónica y que requieren un tratamiento a largo plazo pero leve a moderado, o incluso algunas condiciones agudas que responden de manera
10 favorable a o son aliviadas por una dosis baja de nimesulida. Las composiciones de dosis baja se pueden usar profiláctica o terapéuticamente dependiendo de la condición patológica que se desea prevenir o tratar, respectivamente.

 En otra modalidad, las composiciones de dosis baja de la
15 presente invención son útiles en el manejo de inflamación y dolor y uno o más trastornos asociados diferentes tales como úlcera gástrica, dolor intermitente o episódico, angiogénesis, infecciones virales, enfermedades cardiovasculares, neoplasia, cáncer, incontinencia urinaria, infecciones bacterianas, artritis, migraña, asma, y similares.

20

Estudios farmacológicos

Se ha llevado a cabo un estudio farmacológico para estudiar el efecto antiinflamatorio de una dosis baja de nimesulida en edema de pata

inducido con carragenina en ratas Wistar. Ratas Wistar macho (180-250 g) se seleccionaron para el estudio que comprende 6 animales en cada grupo por la duración del estudio de 1 día. El vehículo usado fue (0.5% CMC en 0.1% Tween® 80) y la vía de administración fue peroral (p.o.). A las ratas en ayuno

5 durante toda la noche se les administraron oralmente diversas dosis de nimesulida con 5 ml/kg de solución salina normal. Una hora más tarde 0.1 ml de 1% carragenina se administró s.c. a la pata posterior derecha de la rata. El grado de inflamación se midió usando un pletismómetro digital (Cat. No. 7140, Ugo Basile, Italia) a 0 (inicial), 0.5, 1, 2, 3 y 5 horas (h) posterior a la inyección

10 de carragenina y los valores fueron registrados. Para cada hora, al menos 2-3 valores de la pata sumergida se obtuvieron y se promediaron después. El incremento en el volumen de la pata (ml) se calculó restando los valores obtenidos al n^{avo} desde la hora 0 y el porcentaje de actividad se calculó también. Los cambios en los valores del edema de la pata (ml) se expresaron

15 como media $\pm$ S.E.M. Los valores de tratamiento se compararon con los valores de control para una hora particular usando Análisis Unilateral de Varianza seguido de prueba de comparación múltiple de Dunnett. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. La nimesulida a 1, 3 y 10 mg/kg, p.o. mostraron una reducción dependiente de la dosis en el

20 volumen de la pata de 2 a 5 horas (cuadro 1 y figura 1). No obstante, esto no se observó a 30 mg/kg, en donde el grado de actividad antiinflamatoria fue aproximadamente 30% a partir de 2-5 horas (cuadro 2 y figura 2). La nimesulida a 3 y 10 mg/kg a 3 horas y nimesulida a 10 mg/kg a 5 horas

mostraron estadísticamente una reducción significativa en el volumen de la pata en comparación con el control. Se concluyó que la nimesulida a una dosis de 10 mg/kg mostró una actividad antiinflamatoria casi consistente en * todos los intervalos de tiempo.

5

CUADRO 1

Efecto de la nimesulida en el cambio en edema de pata en el modelo de edema de pata con carragenina en ratas

10	Trata- miento (n=6)	Dosis (mg/kg; p.o.)	Cambio en volumen (ml) en la				
			hora (h)				
			0.5 h	1 h	2 h	3 h	5 h
15	Control	-	0.176 ±	0.173 ±	0.292 ±	0.494 ±	0.635 ±
			0.028	0.016	0.036	0.055	0.047
	Nimesulida	1	0.148 ±	0.186 ±	0.312 ±	0.398 ±	0.549 ±
			0.033	0.042	0.081	0.092	0.114
		3	0.137 ±	0.126 ±	0.196 ±	0.168 ±	0.354 ±
			0.038	0.028	0.056	0.11*	0.104*
		10	0.118 ±	0.143 ±	0.110 ±	0.203 ±	0.264±
			0.027	0.016	0.018	0.032*	0.35**
20							

Trata- miento	Dosis	Cambio en volumen (ml) en la				
		hora (h)				
(n=6)	(mg/kg; p.o.)	0.5 h	1 h	2 h	3 h	5 h
5	30	0.126 ±	0.193 ±	0.214 ±	0.307 ±	0.443 ±
		0.027	0.024	0.028	0.020	0.035

Los valores son media ± S.E.M.; n = número de ratas por grupo;

10 *p < 0.05; **p < 0.001 vs. control; ANOVA unilateral seguido de prueba de comparación múltiple de Dunnett.

CUADRO 2

15 **Porcentaje de actividad antiinflamatoria de nimesulida en el modelo de edema de pata con carragenina en ratas**

Trata- miento	Dosis	Porcentaje de actividad antiinflamatoria en la hora (h)				
		0.5 h	1 h	2 h	3 h	5 h
(n=6)	(mg/kg; p.o.)					
20	Nimesulida 1	16	-8	-7	20	14
	3	22	27	33	66*	44

	Trata- miento (n=6)	Dosis (mg/kg; p.o.)	Porcentaje de actividad antiinflamatoria en la hora				
			(h)				
			0.5 h	1 h	2 h	3 h	5 h
5		10	33	17	62	59*	58**
		30	28	-12	27	38	30

Para referencia, los valores p se mencionan de los datos del cuadro 1. *p < 0.05; **p < 0.001 vs. control; ANOVA unilateral seguido de prueba de comparación múltiple de Dunnett.

Se ha llevado a cabo otro estudio farmacológico para estudiar la actividad analgésica de la nimesulida en dos modelos de ratón. Ratones Swiss macho (18-22 g) se seleccionaron para el estudio que comprende 6 animales en cada grupo. El volumen de dosis fue 0.1 ml/10 g de peso corporal de los ratones y la vía de administración fue per oral (p.o.). Se realizaron dos pruebas para el propósito. En la prueba de retorcimiento inducida con ácido acético, a los ratones con ayuno de 2 horas se les administraron diversas dosis de nimesulida (0.03, 0.1, 0.3, 1 mg/kg). Una hora después, una solución de ácido acético al 1% (10 ml/kg, i.p.) se usó para producir retorcimiento en los ratones. Los números de retorcimientos (constricción del abdomen, giro del tronco (torsión), y extensión de las extremidades posteriores) debido a ácido acético fueron expresados como respuesta dolorosa. Los números de

retorcimientos por animal se contaron durante una sesión de 20 minutos, empezando 3 minutos después de la inyección de ácido acético. En la segunda prueba, es decir, prueba de la retirada de la cola, la cola del ratón fue colocada en el calor radiante producido por el aparato de retirada de la cola y la respuesta de retirada de la cola del animal individual fue anotada (se llevó a cabo una trayectoria de tres). Se seleccionaron para el estudio los animales que tenían una latencia a retirar la cola de la fuente de calor radiante (3-5 s). Los ratones seleccionados fueron agrupados y nimesulida (0.1, 0.3, 1, 3 mg/kg) se administró a los animales con ayuno de 2 horas. 1, 2, 4, 5 horas después, la latencia de retirada de la cola fue anotada y el cambio en la latencia y % de efecto protector máximo (% MPE) se calcularon. Se usó un tiempo de interrupción de 10 segundos para impedir cualquier daño a la cola. Los cambios en la latencia de retirada de la cola y el número de retorcimientos se expresaron como una media $\pm$ S.E.M. Los valores del tratamiento se compararon con los valores de control para una hora particular usando Análisis Unilateral de Varianza seguido de prueba de comparación múltiple de Dunnett o Bonferroni. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. La nimesulida a las dosis 0.03, 0.1, 0.3 y 1 ml/kg mostraron reducción dependiente de la dosis en número de retorcimientos inducidos por ácido acético al 1% en ratones (cuadro 3 y figura 3). Las dosis 0.1, 0.3 y 1 mg/kg mostraron una reducción estadísticamente significativa en el número de retorcimientos y el % de protección fue 39, 52 y 75, respectivamente. En el ensayo de retirada de la cola, las dosis diferentes (0.1, 0.3, 1 y 3 mg/kg)

mostraron reducción no dependiente de la dosis en la latencia de retirada de la cola al calor radiante en todos los intervalos de tiempo (1, 2, 3 y 5 horas) sometidos a prueba (cuadro 4 y figura 4). El porcentaje de protección máxima fue también estadísticamente significativo en todos los intervalos de tiempo y a todos los niveles de dosis (cuadro 5). Los resultados indican que la nimesulida tiene una actividad analgésica aún a una dosis baja (una dosis de 0.3 mg/kg mostró aproximadamente 50% de protección en la prueba de retorcimiento con ácido acético). Los resultados fueron más consistentes en el modelo de retorcimiento con ácido acético que en los ensayos de retirada de la cola que reflejan la actividad analgésica periférica dominante más que una actividad analgésica mediada a través de un mecanismo central.

CUADRO 3

Efecto de la nimesulida en retorcimiento inducido con ácido acético al

15			<u>1%</u>		
	Tratamiento	Dosis	N	No. de	% de
		(mg/kg; p.o)		retorcimientos	protección
	Control	-	9	32.00 ± 1.39	-
	Nimesulida	0.03	6	23.17 ± 3.38	28
20		0.1	6	19.67 ± 2.73	39

	Tratamiento	Dosis	N	No. de	% de
		(mg/kg; p.o)		retorcimientos	protección
5		0.3	6	15.50 ± 1.88	52

		1.0	6	8.00 ± 1.15	75

Los valores son media ± S.E.M.; N = número de ratas por grupo;

10 **p <0.01; ***p <0.001 vs. control; ANOVA unilateral seguido de prueba de comparación múltiple de Bonferroni.

CUADRO 4

Efecto de la nimesulida en el ensayo de retirada de la cola

15	Trata-	Dosis	Latencia(s) de retirada de la cola en la hora (h)			
	miento					
	(N=6)	(mg/kg; p.o.)	1 h	2 h	3 h	5 h
20	Control	-	0.00 ± 0.18	-0.08 ± 0.24	0.25 ± 0.21	-0.33 ± 0.11
	Nimesulida	0.1	3.00 ± 0.58**	5.50 ± 0.18	6.17 ± 0.33**	1.42 ± 0.35*

	Trata- miento	Dosis	Latencia(s) de retirada de la cola en la hora (h)			
			1 h	2 h	3 h	5 h
	(N=6)	(mg/kg; p.o.)				
5		0.3	3.17 ± 0.51**	5.33 ± 0.38**	5.75 ± 0.21**	3.08 ± 0.27**
		1.0	3.17 ± 0.67**	5.25 ± 0.25**	5.25 ± 0.28**	2.17 ± 0.28**
10		3.0	5.17 ± 0.73**	6.33 ± 0.33**	6.25 ± 0.21**	5.33 ± 0.85**

Los valores son media ± S.E.M.; N = número de ratas por grupo;
 *p <0.05; **p <0.01 vs. control; ANOVA unilateral seguido de prueba de
 15 comparación múltiple de Dunnett.

CUADRO 5
Efecto de porcentaje máximo (analgésico) de nimesulida en el ensayo de
retirada de la cola

20	Trata- miento	Dosis	% de MPE en la hora (h)			
			1 h	2 h	3 h	5 h
	(N=6)	(mg/kg; p.o.)				
	Control	-	1.0 ± 6.4	-3.0 ± 8.2	8.0 ± 7.5	-11.0 ± 3.6

	Trata- miento	Dosis	% de MPE en la hora (h)			
			1 h	2 h	3 h	5 h
	(N=6)	(mg/kg; p.o.)				
5	Nimesulida	0.1	137.0 ±	251.0 ±	279.0 ±	28.0 ± 6.1**
			37.1**	59.9**	49.4**	
		0.3	114.0 ± 16.8*	193.0 ±	209.0 ±	54.0 ± 6.6**
				9.5**	4.3**	
		1.0	112.0 ± 22.5*	187.0 ±	187.0 ±	38.0 ± 6.1**
10				11.9**	12.0**	
		3.0	205.0 ±	250.0 ±	248.0 ±	70.0 ± 9.5**
			32.9**	21.9**	20.4**	

15 Los valores son media ± S.E.M.; N = número de ratas por grupo;
 *p <0.05; **p <0.01 vs. control; ANOVA unilateral seguido de prueba de
 comparación múltiple de Dunnett.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

20

Figura 1: dicha figura muestra el efecto de la nimesulida en el volumen de edema de pata inducido con carragenina en la pata posterior derecha de las ratas. Cada barra representa media ± S.E.M. de 6 ratas.

*p<0.05; **p<0.001 vs. control; ANOVA unilateral seguido de prueba de comparación múltiple de Dunnett.

Figura 2: dicha figura muestra el porcentaje de actividad antiinflamatoria de la nimesulida en edema de pata inducido con carragenina en ratas.

Figura 3: dicha figura muestra el efecto de la nimesulida en retorcimiento inducido con ácido acético al 1% en ratones. Cada barra representa media ± S.E.M. de 6-9 ratones. **p<0.01; ***p<0.001 vs. control; ANOVA unilateral seguida de prueba de comparación múltiple de Bonferroni.

Figura 4: dicha figura muestra el efecto de la nimesulida en la latencia de retirada de la cola inducida mediante calor radiante. Cada barra representa media ± S.E.M. de 6 ratones. *p<0.05; **p<0.01 vs. control; ANOVA unilateral seguido de prueba de comparación múltiple de Dunnett.

Los siguientes ejemplos pretenden solamente ilustrar aún más diferentes modalidades de la invención, y por lo tanto, no se considera que limiten el alcance de la invención en modo alguno.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Tableta

S. No.	Ingrediente	Cantidad/tableta (mg)
1.	Nimesulida	75.0

S. No.	Ingrediente	Cantidad/tableta (mg)
2.	Celulosa microcristalina	285.0
3.	Lactosa	100.0
4.	Croscarmelosa sódica	20.0
5	5. Alcohol isopropílico	c.s. (perdida en el procesamiento)
	6. Aceite de ricino hidrogenado	7.5
	7. Talco purificado	7.5
10	8. Dióxido de silicio coloidal	7.5

Procedimiento

i) La nimesulida, lactosa, celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica fueron tamizadas a través de un tamiz #40 y se
15 mezclaron juntas.

ii) La mezcla del paso (i) fue granulada usando alcohol isopropílico.

iii) La masa húmeda del paso (ii) fue tamizada a través de un tamiz #24 y los gránulos obtenidos fueron secados.

20 iv) El aceite de ricino hidrogenado, talco purificado y dióxido de silicio coloidal fueron tamizados a través de un tamiz #40 y se mezclaron juntos.

v) Los gránulos del paso (iii) se mezclaron con la mezcla del paso (iv).

vi) El material del paso (v) fue comprimido en tabletas usando una máquina de compresión de tabletas.

5

EJEMPLO 2

Tableta

	S. No.	Ingrediente	Cantidad/tableta (mg)
10	1.	Nimesulida	50.0
	2.	Manitol	80.0
	3.	Glicolato de almidón sódico	5.0
	4.	Dióxido de silicio coloidal	3.0
	5.	Almidón de maíz	10.0
15	6.	Povidona (K-30)	3.0
	7.	Laurilsulfato de sodio	1.0
	8.	Agua purificada	c.s. (perdida en el procesamiento)
	9.	Estearato de magnesio	1.0
20	10.	Croscarmelosa sódica	8.0

Procedimiento

i) La nimesulida, manitol; glicolato de almidón sódico, dióxido de silicio coloidal y almidón de maíz se mezclaron juntos y se tamizaron a través de un tamiz malla #30.

5 ii) La povidona (K-30) y el laurilsulfato de sodio se disolvieron en agua purificada para obtener una solución homogénea.

 iii) El material del paso (i) fue granulado con el material del paso (ii) seguido de secado y tamizado a través de un tamiz malla #16.

 iv) El estearato de magnesio y la croscarmelosa sódica se
10 tamizaron a través de un tamiz malla #40.

 v) El material del paso (iv) se mezcló con el material del paso (iii).

EJEMPLO 3

15 Cápsula (gelatina dura)

S. No.	Ingrediente	Cantidad/cápsula (mg)
1.	Nimesulida	25.00
2.	Carbonato de magnesio	150.00
3.	Fosfato dicálcico	131.25
20 4.	Crospovidona	30.00
5.	Estearato de magnesio	10.00

Procedimiento

- i) La nimesulida, carbonato de magnesio, fosfato dicálcico, crospovidona y estearato de magnesio se tamizaron a través de un tamiz #40 y se mezclaron juntos.
- 5 ii) La mezcla del paso (i) se compactó y el material compactado se hizo pasar a través de un tamiz #30.
- iii) Los gránulos del paso (ii) fueron lubricados con estearato de magnesio que se pasó a través de un tamiz #60.
- iv) El material del paso (iii) se introdujo en cápsulas de gelatina
- 10 dura.

EJEMPLO 4

Tableta de liberación modificada

S. No.	Ingrediente	Cantidad/tableta (mg)
15	1. Nimesulida	75.0
	2. Cetirizina	2.0
	3. Manitol	49.0
	4. Croscarmelosa sódica	10.0
	5. Hidroxipropilmetilcelulosa	20.0
20	6. Alcohol isopropílico	c.s. (perdida en el procesamiento)

S. No.	Ingrediente	Cantidad/tableta (mg)
7.	Dióxido de silicio coloidal	2.0
8.	Aceite vegetal hidrogenado	2.0

5 Procedimiento

i) La nimesulida, cetirizina, manitol y croscarmelosa sódica fueron tamizados a través de un tamiz #30 y se mezclaron juntos.

ii) La hidroxipropilmetilcelulosa se disolvió en alcohol isopropílico para obtener una dispersión homogénea.

10 iii) La mezcla del paso (i) fue granulada con la dispersión del paso (ii).

iv) Los gránulos del paso (iii) fueron secados y tamizados a través de un tamiz #24.

15 v) El dióxido de silicio coloidal y el aceite vegetal hidrogenado fueron tamizados a través de un tamiz #40.

vi) El material del paso (v) se mezcló con el material del paso (iv) y se comprimió en tabletas.

EJEMPLO 5

20 **Cápsula (gelatina dura)**

S. No.	Ingrediente	Cantidad/tableta (mg)
1.	Nimesulida	25.0

S. No.	Ingrediente	Cantidad/tableta (mg)
2.	Propilenglicol	108.0
3.	Aceite de ricino hidrogenado Polioxil 40	10.0
	Cremophor® RH 40	
5 4.	Laurato de propilenglicol	130.0

Procedimiento

i) El propilenglicol se mezcló con Cremophor® RH 40 y se calentó hasta 55 a 60°C y la nimesulida se disolvió en la mezcla resultante.

10 ii) El laurato de propilenglicol se agregó luego a la mezcla volumétrica del paso (i) y se mezcló. La mezcla resultante fue después filtrada.

iii) La mezcla del paso (ii) se introdujo en cápsulas de gelatina dura y se sellaron.

15

EJEMPLO 6

Cápsula (gelatina blanda)

S. No.	Ingrediente	Cantidad/cápsula (mg)
20 1.	Nimesulida	20.0
2.	Propilenglicol	85.0
3.	Cremophor® RH 40	5.0

	S. No.	Ingrediente	Cantidad/capsula (mg)
	4.	Laurato de propilenglicol	107.0
	5.	Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol	5.0
5	6.	Triacetina	1.5

Procedimiento

- i) El propilenglicol se mezcló con Cremophor® RH 40 y se calentó hasta 55 a 60°C y la nimesulida se disolvió en la mezcla resultante.
- 10 ii) El laurato de propilenglicol se agregó luego a la mezcla volumétrica del paso (i) y se mezcló.
- iii) El dicaprilato/dicaprato de propilenglicol seguido de triacetina se agregó a la mezcla del paso (ii). La mezcla resultante fue después filtrada.
- 15 iv) La mezcla del paso (iii) se introdujo en cápsulas de gelatina blanda.

EJEMPLO 7

Inyección

	S. No.	Ingrediente	Cantidad/100 ml
20	1.	Polietilenglicol (PEG-400)	30.0 ml
	2.	Propilenglicol	20.0 ml

S. NO.	Ingrediente	Cantidad/100 ml
3.	Regulador de pH de glicina pH 11.3	35.0 ml
4.	Nimesulida	1.0 g
5.	Solución de hidróxido de sodio (NaOH) 4.0%	10.0 ml
5	p/ v	

Procedimiento

- i) Una cantidad especificada (30.0 ml) de PEG-400 se tomó en un recipiente.
- 10 ii) El propilenglicol (20.0 ml) se agregó al paso (i) con agitación continua usando un agitador mecánico.
- iii) Aproximadamente 30.0 ml de regulador de pH de glicina pH 11.3 se agregaron al paso (ii) con agitación continua para formar una mezcla homogénea.
- 15 iv) Una cantidad pesada de nimesulida (1.0 g) se pasó a través de un tamiz #60 y se agregó al paso (iii) con agitación continua.
- v) Una cantidad especificada (10.0 ml) de solución de hidróxido de sodio (NaOH) 4.0% p/v se agregó al paso (iv) con agitación continua para formar una solución homogénea.
- 20 vi) La solución del paso (v) se mezcló durante aproximadamente 30 minutos mediante agitación continua.
- vii) La cantidad restante de regulador de pH de glicina pH 11.3 se agregó para completar el volumen a 100 ml.

viii) La solución del paso (vii) se mezcló durante aproximadamente 10 minutos mediante agitación continua.

ix) El pH final se ajustó a 10.0 agregando solución de hidróxido de sodio (NaOH) 4.0% p/ v.

5 x) La solución del paso (ix) se mezcló durante aproximadamente 10 minutos mediante agitación continua.

EJEMPLO 8

Suspensión oral

10	S. No.	Ingrediente	Cantidad/ (mg/5 ml)
	1.	Nimesulida	40.0
	2.	Ácido cítrico monohidratado	1.5
	3.	Hidroxietilcelulosa	20.0
15	4.	Solución de sorbitol (70% p/v)	50.0
	5.	Sacarina sódica	0.5
	6.	Benzoato de sodio	1.0
	7.	Sabor frambuesa	c.s.
	8.	Agua purificada	c.s. a 5 ml

20

Procedimiento

i) La nimesulida e hidroxietilcelulosa fueron tamizadas a través de un tamiz #40 y se mezclaron juntas.

- ii) El ácido cítrico monohidratado, sacarina sódica, benzoato de sodio, sabor frambuesa y solución de sorbitol se dispersaron juntos en agua purificada.
- iii) El material del paso (i) se agregó con agitación continua al material del paso (ii) y se obtuvo una suspensión homogénea.

EJEMPLO 9

Minitabletas de liberación modificada de nimesulida introducidas en una cápsula

10

A) Fracción de liberación inmediata

S. No.	Ingrediente	Cantidad (mg)
1.	Nimesulida	25.0
2.	Manitol	10.0
3.	Glicolato de almidón sódico	8.0
4.	Almidón de maíz	5.0
5.	Polisorbato 80	1.0
6.	Estearato de magnesio	1.0

20

Procedimiento

- i) La nimesulida, manitol, glicolato de almidón sódico, almidón de maíz y Polisorbato 80 se mezclaron juntos y se tamizaron a través de un tamiz malla #30.

ii) El estearato de magnesio se tamizó a través de un tamiz malla #40.

iii) El material del paso (i) se mezcló con el material del paso (ii) y se comprimió en minitabletas.

5

B) Fracción de liberación retardada

S. No.	Ingrediente	Cantidad (mg)
10	1. Nimesulida	25.0
	2. Lactosa monohidratada	6.5
	3. Docusato sódico	2.0
	4. Povidona (K-30)	3.0
	5. Dióxido de silicio coloidal	3.0
	6. Estearato de magnesio	3.0
15	7. Polímero de metacrilato	5.5
	8. Citrato de trietilo	1.5
	9. Alcohol isopropílico	c.s. (perdida en el procesamiento)
20	10. Cloruro de metileno	c.s. (perdida en el procesamiento)

- i) La nimesulida, lactosa monohidratada, docusato sódico, Povidona (K-30) y dióxido de silicio coloidal se mezclaron juntos y se tamizaron a través de un tamiz malla # 30.
- 5 ii) El estearato de magnesio fue tamizado a través de un tamiz malla # 40.
- iii) El material del paso (i) se mezcló con el material del paso (ii) y se comprimió en minitabletas.
- iv) El polímero de metacrilato y el citrato de trietilo se dispersaron en una mezcla de alcohol isopropílico y cloruro de metileno y se mezclaron.
- 10 v) Las minitabletas del paso (iii) fueron revestidas con el material del que paso (iv).

C) Fracción de liberación sostenida

S. No.	Ingrediente	Cantidad (mg)
15	1. Nimesulida	50.0
	2. Lactosa monohidratada	8.0
	3. Carboximetilcelulosa de sodio	6.0
	4. Docusato sódico	2.0
	5. Povidona (K-30)	2.0
20	6. Agua purificada	c.s. (perdida en el procesamiento)
	7. Dióxido de silicio coloidal	3.0
	8. Estearato de magnesio	3.0

Procedimiento

- i) La nimesulida, lactosa monohidratada, carboximetilcelulosa de sodio se mezclaron juntos y se tamizaron a través de un tamiz malla #30.
- 5 ii) El docusato sódico y la povidona (K-30) se disolvieron en agua para formar una dispersión homogénea.
- iii) El material del paso (i) fue granulado con el material del paso (ii) seguido de secado y tamizado a través de un tamiz malla #18.
- iv) El dióxido de silicio coloidal y el estearato de magnesio se tamizaron a través de un tamiz malla #40.
- 10 v) El material del paso (iii) se mezcló con el material del paso (iv) y se comprimió en minitabledas.

Las minitabledas obtenidas en el paso (iii) de (A), paso (v) de (B) y (C) fueron introducidas en cápsulas de gelatina dura.

15

EJEMPLO 10

Gel de nimesulida

20

S. No.	Ingrediente	Cantidad (g/100 gm)
1.	Nimesulida	0.5
2.	Dimetilacetamida	10.0
3.	Alcohol etílico	20.0
4.	Acetona	5.0

S. No.	Ingrediente	Cantidad (g/100 gm)
5.	Cremophor® RH 40	1.0
6.	Propilenglicol	20.0
7.	Carbopol 934	1.2
5 8.	Agua purificada	20
9.	Dietilamina	0.6

Procedimiento

i) La dimetilacetamida se mezcló con alcohol etílico y acetona en un contenedor con agitación.

ii) A la mezcla obtenida, se añadió nimesulida y se agitó hasta que se disolvió por completo.

iii) Propilenglicol y Cremophor® RH 40 se agregaron a agua purificada y se mezclaron en un homogenizador. A la mezcla homogenizada obtenida, se agregó Carbopol 934 y se homogenizó aún más.

iv) La mezcla obtenida en el paso (ii) se agregó a la mezcla obtenida en el paso (iii) bajo agitación.

v) La mezcla obtenida fue neutralizada mediante la adición lenta de dietilamina con agitación lenta para producir el gel deseado.

EJEMPLO 11

Tipo de tableta de matriz de liberación controlada

	S. No.	Ingrediente	Cantidad/tableta (mg)
5	1.	Nimesulida	180
	2.	Lactosa	80
	3.	Hidroxipropilmetilcelulosa	80
	4.	Estearato de magnesio	5
	5.	Talco purificado	5

10

Procedimiento

i) La nimesulida, lactosa, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, y talco purificado fueron tamizados a través de un tamiz malla #30 (BSS);

15

ii) El material del paso (i) se mezcló junto; y

iii) La mezcla obtenida del paso (ii) se comprime en tabletas.

EJEMPLO 12

Tipo de tableta controlada de difusión de membrana de liberación

20

extendida

	S. No.	Ingrediente	Cantidad/tableta (mg)
	1.	Nimesulida	125

S. No.	Ingrediente	Cantidad/tableta (mg)
2.	Celulosa microcristalina	80
3.	Lactosa	80
4.	Almidón de maíz	10
5	5. Talco purificado	3.5
	6. Etilcelulosa (como dispersión acuosa)	10
	7. Polietilenglicol	3.5

Procedimiento

10 i) La nimesulida, celulosa microcristalina y lactosa fueron granuladas con pasta de almidón.

ii) Los gránulos del paso (i) fueron tamizados a través de una malla #22 (BSS).

15 iii) Los gránulos tamizados fueron secados y lubricados con talco purificado.

iv) Comprimir los gránulos secados en tabletas.

v) Se preparó una dispersión de etilcelulosa y polietilenglicol y las tabletas del paso (iv) fueron revestidas.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Una forma de dosificación farmacéutica de dosis baja
novedosa que comprende nimesulida o sus sales, ésteres, profármacos,
solvatos, hidratos farmacéuticamente aceptables o derivados de los mismos,
con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 2.- La forma de dosificación farmacéutica de dosis baja
novedosa de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además
porque la dosis diaria total de nimesulida es menor a la dosis diaria
administrada convencionalmente de al menos aproximadamente 200 mg de
nimesulida.

15 3.- La forma de dosificación farmacéutica de dosis baja
novedosa de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además
porque la dosis de la nimesulida es en una cantidad por debajo de 200 mg,
diseñada para administración una vez al día.

20 4.- La forma de dosificación farmacéutica de dosis baja
novedosa de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada además
porque la dosis de la nimesulida es en una cantidad que varía de
aproximadamente 125 mg a aproximadamente 180 mg, diseñada para
administración una vez al día.

5.- La forma de dosificación farmacéutica de dosis baja novedosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque la dosis baja de la nimesulida diseñada para administración una vez al día es administrada ya sea en una sola unidad o en una unidad múltiple.

6.- La forma de dosificación farmacéutica de dosis baja novedosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque la dosis baja de la nimesulida diseñada para administración una vez al día es administrada en una sola unidad, de preferencia en forma de una tableta.

7.- La forma de dosificación farmacéutica de dosis baja novedosa de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque la dosis individual de la nimesulida es en una cantidad por debajo de 100 mg, para una sola administración diseñada para administración dos veces al día.

8.- La forma de dosificación farmacéutica de dosis baja novedosa de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada además porque la dosis individual de nimesulida es en una cantidad que varía de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 85 mg, para una sola administración diseñada para una administración dos veces al día.

9.- La forma de dosificación farmacéutica de dosis baja novedosa de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de entre

material polimérico, goma, agente tensoactivo, agente formador de complejos, diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, agentes mucoadhesivos, llenadores, agentes formadores de cuerpo, antiadherentes, antioxidantes, agentes de regulación de pH, colorantes, agentes saborizantes, agentes de revestimiento, 5 plastificadores, estabilizadores, conservadores, lubricantes, agentes resbaladores, agentes quelatadores, usados ya sea solos o en combinación.

10.- La forma de dosificación farmacéutica de dosis baja novedosa de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la forma de dosificación comprende adicionalmente uno o más 10 agentes activos diferentes seleccionados de entre antipiréticos, antialérgicos, antagonistas del receptor de aldosterona, antibióticos, diversas enzimas, agentes antimuscarínicos, agentes antivirales, inhibidores de proteína cinasa, agonista de β 2-adrenérgico, inhibidores de ACE, analgésicos opioides, esteroides, antagonistas del receptor de leucotrieno B₄ (LTB₄), inhibidores de 15 leucotrieno A₄ (LTA₄) hidrolasa, agonistas de 5-HT, inhibidores de HMG CoA, antagonistas de H₂, agentes antineoplásicos, agentes antiplaquetarios, inhibidores de trombina, descongestionantes, diuréticos, antihistaminas sedantes o no sedantes, inhibidores de óxido nítrico sintasa inducibles, opioides, analgésicos, inhibidores de *Helicobacter pylori*, broncodilatadores, 20 espasmolíticos, relajantes musculares, inhibidores de bomba de protones, inhibidores de isoprostano, inhibidores de PDE4, otros NSAIDs, inhibidores de COX-2 selectivos o preferenciales, inhibidores de COX-1, expectorantes,

analgésicos, antieméticos, acidificantes urinarios, antidepresivos, antipsicóticos, agentes antimigraña, y similares o mezclas.

11.- La forma de dosificación farmacéutica de dosis baja novedosa de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además
5 porque la forma de dosificación se selecciona de entre tabletas, cápsulas, dispersiones líquidas, suspensiones orales, geles, aerosoles, ungüentos, cremas, formulaciones de fusión rápida, formulaciones liofilizadas, inyectables, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación extendida, formulaciones de
10 liberación pulsátil, y una combinación de formulaciones de liberación inmediata y formulaciones de liberación controlada.

12.- La forma de dosificación farmacéutica de dosis baja novedosa de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada además
porque la forma de dosificación es en forma de tableta, la cual puede estar
15 revestida con una o más capas de revestimiento funcional o no funcional.

13.- La forma de dosificación farmacéutica de dosis baja novedosa de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además
porque la forma de dosificación se prepara mediante un procedimiento que
comprende los siguientes pasos: i) tratar la nimesulida con uno o más
20 excipientes farmacéuticamente aceptables, ii) de manera opcional agregar uno o más agentes activos diferentes, y iii) formular en una forma de dosificación adecuada

14.- La forma de dosificación farmacéutica de dosis baja
novedosa de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además
porque la forma de dosificación es capaz de proveer biodisponibilidad
terapéuticamente efectiva de nimesulida con efectos laterales reducidos,
5 después de dosificación en un sujeto humano.

15.- La forma de dosificación farmacéutica de dosis baja
novedosa de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además
porque la forma de dosificación es útil en el manejo de trastornos mediados
por la enzima ciclooxigenasa y/o trastornos en los que se indican inhibidores
10 de la ciclooxigenasa.

16.- Un método para usar una forma de dosificación
farmacéutica de dosis baja novedosa de acuerdo con la reivindicación 1, para
el tratamiento de trastornos en los que se indican NSAIDs, patologías
-temprano en la mañana, trauma postoperatorio, dolor asociado con el cáncer,
15 dolor postoperatorio, lesiones deportivas, dismenorrea, dolor de cabeza de
migraña, dolor neurológico y dolor asociado con ciática y espondilitis, artritis,
dolor idiopático, dolor miofascial, osteoartritis, dolor neuropático, fibromialgia y
estados de dolor inflamatorios; dolor del cáncer; dolor crónico; dolor mediado
por el sistema nervioso autónomo simpático, enfermedad de Raynaud, CPS
20 (síndrome de dolor crónico); dolor de cabeza de tensión y migraña, dolor de
muñón, poliarteritis nudosa, osteomielitis, quemaduras que implican daño a
los nervios, síndromes de dolor relacionados al sida, y trastornos del tejido
conectivo, otros trastornos de las articulaciones degenerativos, o cualesquier

otros trastornos mediados particularmente por la enzima ciclooxigenasa, dolor y/o inflamación asociada con osteoartritis, dolor ligamentoso, bursitis, tendinitis, dolor de espalda baja, dolor postoperatorio, extracción o cirugía dental; safenectomía o hernioplastia inguinal; hemorroidectomía; lesión musculoesquelética aguda; trastornos del oído, nariz o garganta; trastornos ginecológicos; dolor del cáncer; enfermedad de Alzheimer; tromboflebitis; trastornos urogenitales; bursitis o tendinitis; rigidez matinal asociada con artritis reumatoide, herpes zoster, neuralgia del trigémino, trastorno de la articulación temporomandibular; dolor del cáncer; o una combinación de

5

10 - diversos trastornos o cualquier otro trastorno asociado.

17.- El uso de una forma de dosificación farmacéutica de dosis baja novedosa de la reivindicación 1, para el tratamiento de trastornos en los que se indican NSAIDs, patologías temprano en la mañana, trauma postoperatorio, dolor asociado con el cáncer, dolor postoperatorio, lesiones deportivas, dismenorrea, dolor de cabeza de migraña, dolor neurológico y dolor asociado con ciática y espondilitis, artritis, dolor idiopático, dolor miofascial, osteoartritis, dolor neuropático, fibromialgia y estados de dolor inflamatorios; dolor del cáncer; dolor crónico; dolor mediado por el sistema nervioso autónomo simpático, enfermedad de Raynaud, CPS (síndrome de dolor crónico); dolor de cabeza de tensión y migraña, dolor de muñón, poliarteritis nudosa, osteomielitis, quemaduras que implican daño a los nervios, síndromes de dolor relacionados al sida, y trastornos del tejido conectivo, otros trastornos de las articulaciones degenerativos, o cualesquier

15

20

otros trastornos mediados particularmente por la enzima ciclooxygenasa, dolor y/o inflamación asociada con osteoartritis, dolor ligamentoso, bursitis, tendinitis, dolor de espalda baja, dolor postoperatorio, extracción o cirugía dental; safenectomía o hernioplastia inguinal; hemorroidectomía; lesión

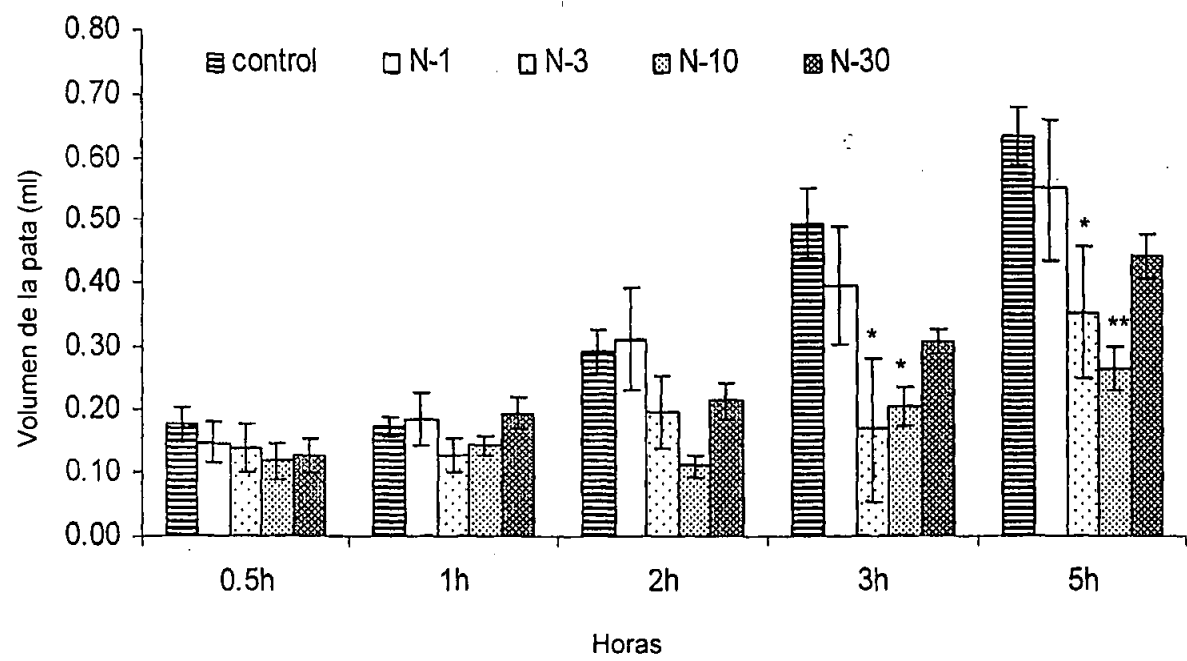
5 musculoesquelética aguda; trastornos del oído, nariz o garganta; trastornos ginecológicos; dolor del cáncer; enfermedad de Alzheimer; tromboflebitis; trastornos urogenitales; bursitis o tendinitis; rigidez matinal asociada con artritis reumatoide, herpes zoster, neuralgia del trigémino, trastorno de la articulación temporomandibular; dolor del cáncer; o una combinación de

10 diversos trastornos o cualquier otro trastorno asociado.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proveen formas de dosificación farmacéutica de dosis baja que comprenden nimesulida o sus sales, ésteres, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; asimismo, la presente invención provee un procedimiento para preparar tales formas de dosificación y métodos terapéuticos para usar tales formas de dosificación; las composiciones de dosis baja están diseñadas para presentar tal biodisponibilidad, que es efectiva en el tratamiento de trastornos en los que se indican NSAIDs particularmente, que requieren regímenes de tratamiento a largo plazo tales como artritis; tales composiciones reducen el costo de la terapia en enfermedades que requieren terapias a largo plazo, son fáciles de fabricar, y también dan por resultado la reducción de los efectos laterales relacionados con la dosis asociados con la terapia con nimesulida.

FIGURA 1



104

FIGURA 2

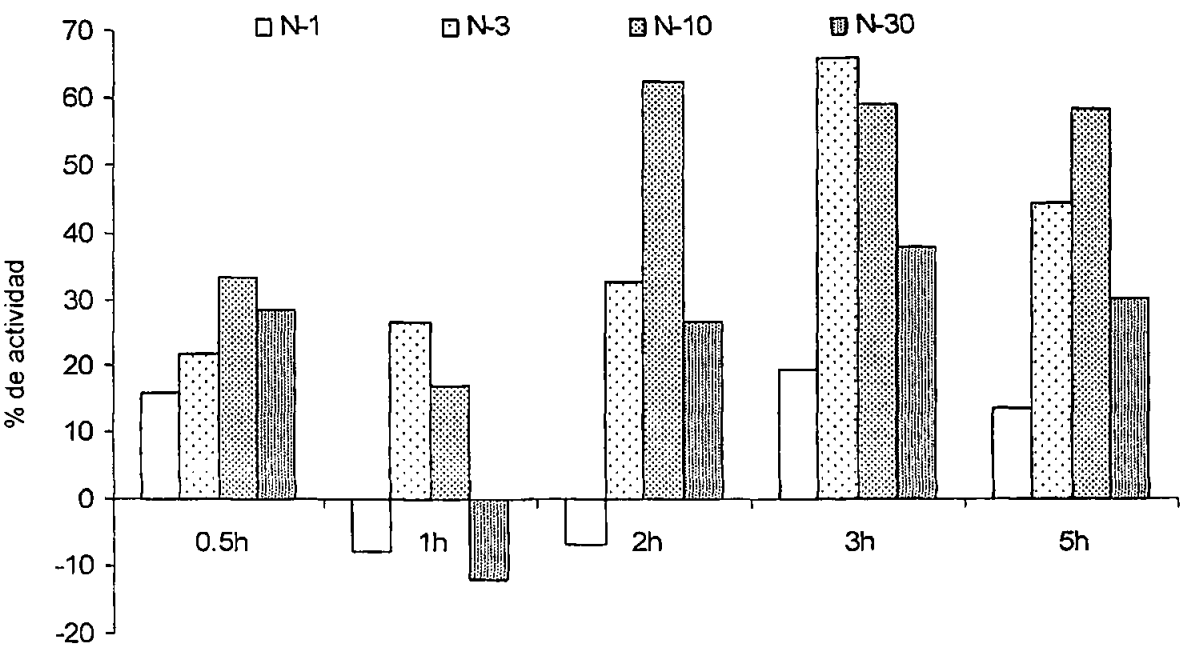


FIGURA 3

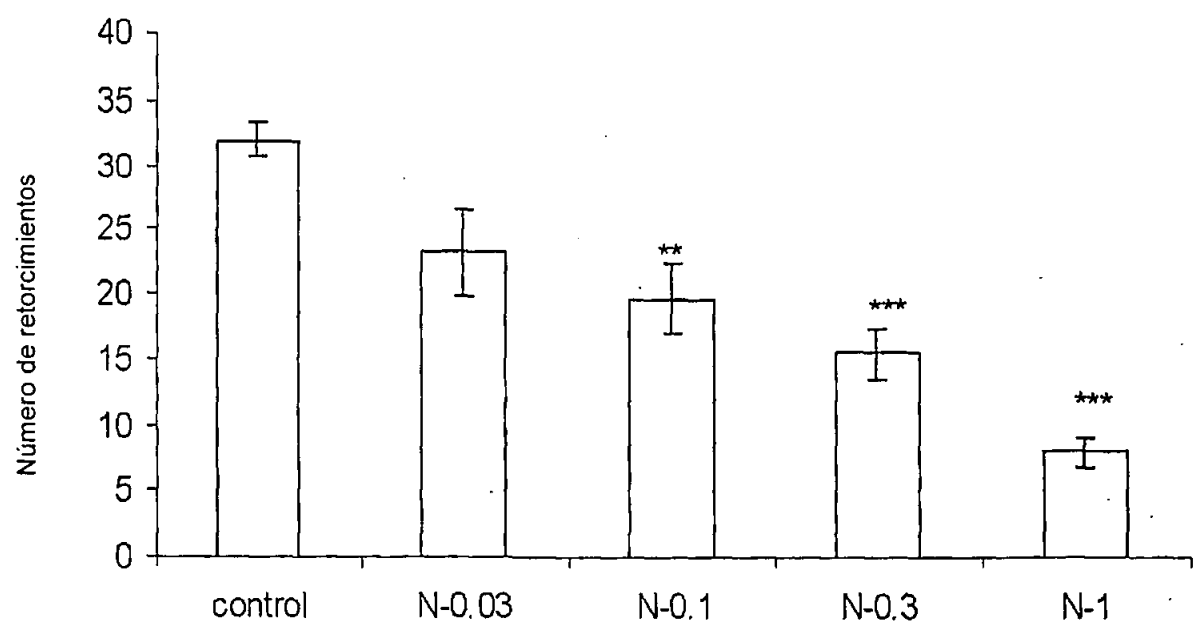
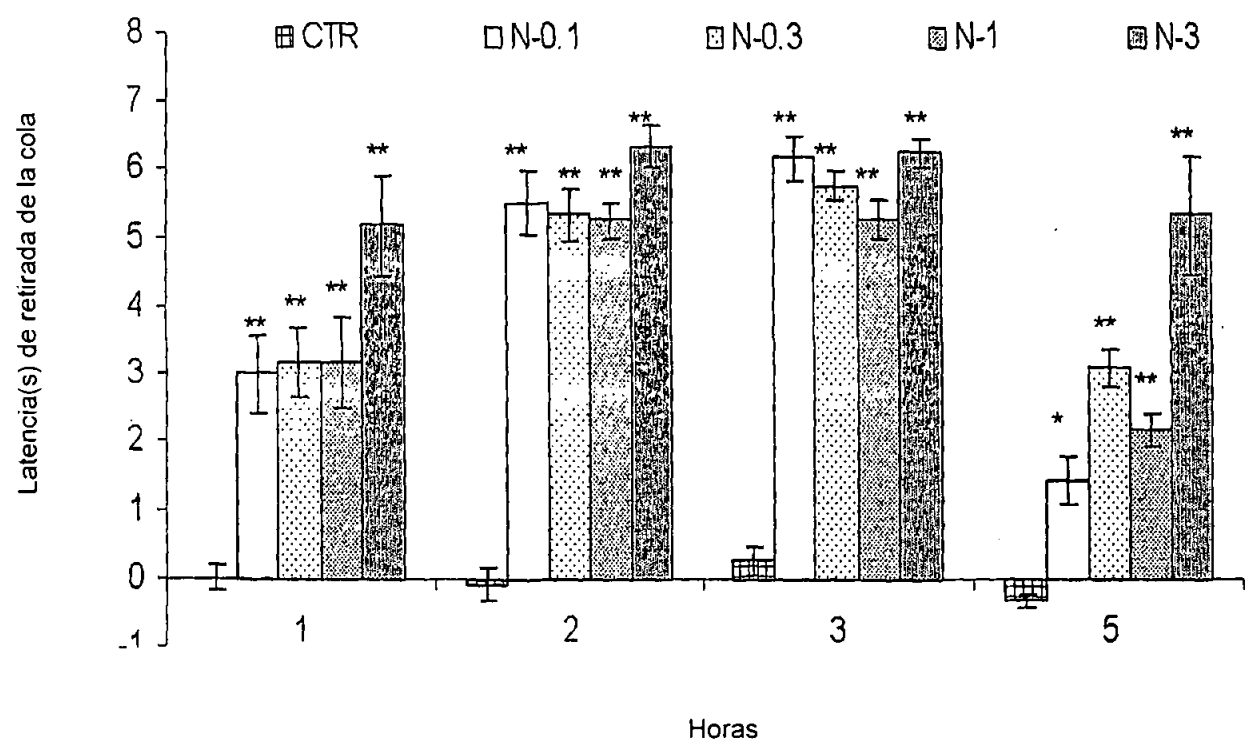


FIGURA 4



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

IPEA/ US

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference IN/PA-315	
International application No. PCT/IN2007/00162	International filing date (day/month/year) 23 April 2007 (23/04/2007)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 24/04/2006	
Title of invention NOVEL LOW DOSE COMPOSITIONS COMPRISING NIMESULIDE PREPARATION AND USE	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Panacea Biotec Ltd., B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi-110 044-INDIA	
Telephone No. +91-11-41679076	
Facsimile No. +91-11-41679068	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: IN	State (that is, country) of residence: IN
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) JAIN, Rajesh Panacea Biotec Ltd., B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi-110 044-INDIA	
State (that is, country) of nationality: IN	State (that is, country) of residence: IN
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) JINDAL, Kour Chand Panacea Biotec Ltd., B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi-110 044-INDIA	
State (that is, country) of nationality: IN	State (that is, country) of residence: IN
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

108

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlierName and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)GUPTA, Bhartee
Panacea Biotec Ltd.,
B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate,
Mathura Road, New Delhi-110 044-INDIA

Telephone No.

+91-11-41679076

Facsimile No.

+91-11-41679068

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments: ***

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

☒ the international application as originally filedthe description ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34the claims ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34the drawings ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ Where the IPEA wishes to start the international preliminary examination at the same time as the international search in accordance with Rule 69.1(b), the applicant requests the IPEA to postpone the start of the international preliminary examination until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a).

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

Language for the purposes of international preliminary examination: **ENGLISH**☒ which is the language in which the international application was filed☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search☐ which is the language of publication of the international application☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination**Box No. V ELECTION OF STATES**

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

Box No. VI CHECK LIST

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

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

For International Preliminary
Examining Authority use only

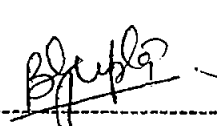
received	not received
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

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

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in electronic form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in electronic form related to a sequence listing |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

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

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


BHARTEE GUPTA, Agent

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.

☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.

7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.

8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/IN2007/00162		For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference IN/PA-315		Date stamp of the IPEA	
Applicant Panacea Biotec Ltd., B-1 Extn. /A-27 Mohan Co-operative Industrial Estate.			
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES			
1. Preliminary examination fee		US\$750	P
2. Handling fee (Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.)		US\$155	H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box		US\$905	
		TOTAL	
MODE OF PAYMENT (Not all modes of payment may be available at all IPEAs)			
☐ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash		
☐ cheque	☐ revenue stamps		
☐ postal money order	☐ coupons		
☒ bank draft	☐ other (specify):		
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPEAs)			
		IPEA/ US	
☐ Authorization to charge the total fees indicated above.	Deposit Account No.:		
☐ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	Date:		
	Name:		
	Signature:		

No.03/2008

**CONSULADO DE COLOMBIA
NUEVA DELHI**

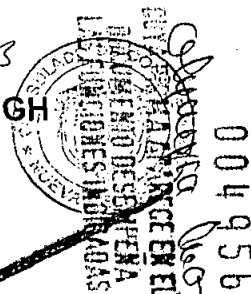
LA SUSCRITA, ENCARGADA DE LAS
FUNCIONES CONSULARES ANTE LA EMBAJADA DE COLOMBIA EN NUEVA
DELHI, INDIA,
VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

QUE EL SEÑOR G. HARSHAPPAN, OFICIAL REGIONAL (OI) DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE INDIA, QUIEN AUTENTICO LA FIRMA DEL SEÑOR P.S. PANWAR DE LA EMPRESA PANACEA BIOTEC, FIRMANTE DEL PRESENTE DOCUMENTO, EJERCIÁ EN LA FECHA LAS FUNCIONES INDICADAS Y SU FIRMA CORRESPONDE A LA REGISTRADA EN ESTE CONSULADO; QUE LA EMPRESA PANACEA BIOTEC, ESTA CONSTITUIDA DE ACUERDO CON LAS LEYES DE INDIA Y CUMPLE SU OBJETO CONFORME A LAS MISMAS (SEGÚN DECLARACION NOTARIADA ADJUNTA AL DOCUMENTO) DOMICILIADA EN NUEVA DELHI, INDIA; QUE EL SEÑOR P.S. PANWAR DE LA EMPRESA ARRIBA MENCIONADA, ESTA FACULTADO PARA FIRMAR EL PRESENTE DOCUMENTO.

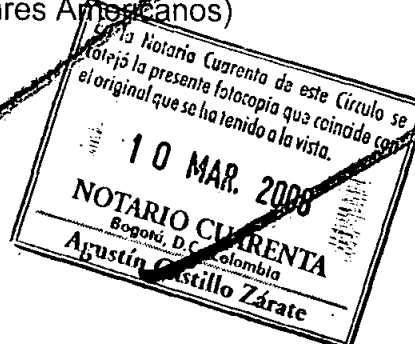
DADO EN NUEVA DELHI A LOS ONCE DIAS (11) DEL MES DE ENERO DE DOS MIL OCHO (2008).

[Signature]
OLYMPIA LEON DE SINGH
E.F.C.



MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
DERECHOS CONSULARES US \$110.00
(Ciento nueve Dólares Americanos)



2008 JAN 28 P 12:15
EFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEFECTUO

3, Palam Marg, First Floor, Vasant Vihar, New Delhi-110057 INDIA
Tel.: 91-11-51-66-21-03, 51-66-21-05 Fax: 91-11-51-66-21-04, 51-66-21-08
e-mail: emcolin@bol.net.in

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), Panacea Biotec Ltd.

I (We), Panacea Biotec Ltd.

domiciliado(s) en, B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi - 110 044 - INDIA

domiciled in, B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi - 110 044 - INDIA

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

Hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto; certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and/or address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks, caducity, cancellation and nullity actions, claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

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

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

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, mis (nuestros) intereses), Bogotá, Colombia, con facultades para recibir, tramitar, firmar, designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciled in Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, my (our) interests), Bogotá, Colombia, with powers to receive, process, sign, designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

hoy de de

Firma

Nombre
Cargo



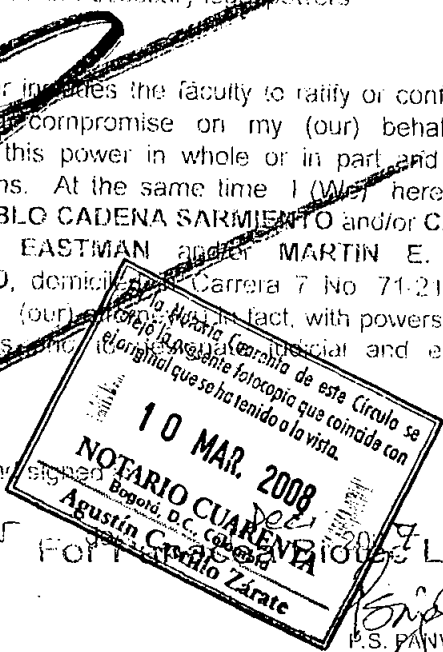
ATTESTED
NOTARY PUBLIC

Granted and signed

this 20th

Signature

Name
Title



Intellectual Property & Legal Affairs

113

Hoy de personalmente compareció ante mí,

On this day of personally appeared before me, P. S. Panwar

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

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the **Manager, INTELCTUAL PROPERTY AND LEGAL AFFAIRS** of, Panacea Biotec Ltd. **EXTN, G2, M.C.I.E., MATHURA ROAD, NEW DELHI-110044, INDIA**

de, Panacea Biotec Ltd.

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

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

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

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

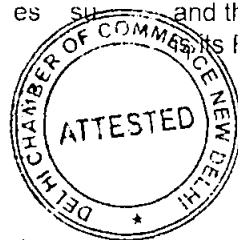
Estado de con fecha



State of DELHI Under date of 22.12.2007

y que quien confiere el presente poder es su representante

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



Notario Público (sello)

Public Notary (Seal)

CERTIFICADO NOTARIAL PERSONA NATURAL

(JASPREM SINGH)
Asstt. Secretary
Delhi Chamber of Commerce
New Delhi

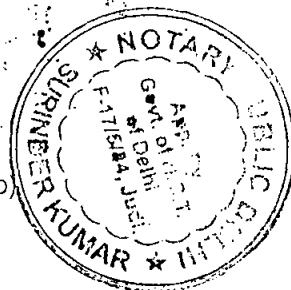
NOTARIAL CERTIFICATE NATURAL PERSON

Hoy de de compareció(eron) ante mí

On this day of personally appeared before me

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

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



Notario Público (sello)

ATTESTED

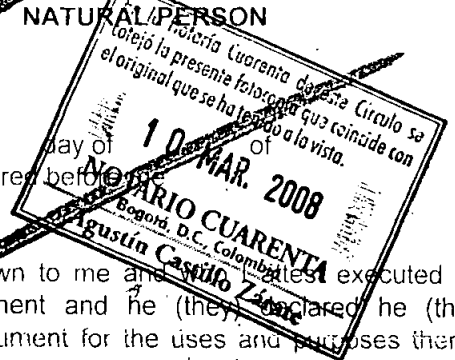
24 DEC 2007

NOTARY PUBLIC DELHI (INDIA)

Public (Seal)

LEGALIZACIÓN ANTE CÓNSUL COLOMBIANO ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BEFORE THE COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED.



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE US\$ 10⁴
PAGADOS DERECHOS CONSULARES US\$ 15 "

CONSULADO DE COLOMBIA
NUEVA DELHI

No. 65/08

El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA
que el señor G. Harshappan.....
que autoriza el presente documento, ejercía
legalmente en la fecha allí expresada las
funciones de Asst. Secy (C.A.)
Ministerio 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.



Buedo
OLYMPIA LEON DE SINGH
Consulado de Colombia

004957
CARTA APARCE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

2008 JAN 28 P 12:15
Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

206838 Date 31 DEC 2007

व्यक्ति का सहायक सचिव/उप सचिव /
सचिव के रूप में कार्य किया जाते हैं।
Secretary of Asst, Secretary /
Deputy Secretary / Secretary of Chamber
of Commerce attested.

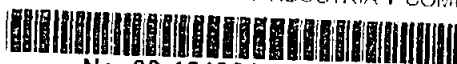
En la Notaría Cuarenta de este Círculo se
cotejó la presente fotocopia que coincide con
el original que se ha tenido a la vista.
10 MAR. 2008
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Carrillo Zárate

(जी. हर्षपान / G. HARSHAPPAN)
जानुअर ऑफिसर (ओ.आर.)
Section Officer (S.O.)
सी.पी.डी. प्रभाग/CPV Division
विदेशी व्यापार, नई दिल्ली
Ministry of External Affairs, New Delhi



13733774

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-124804-00000-0000

Fecha: 2008-11-24 16:23:57 Dep. 2020 NULCRACIONE
Tra. 11 PATENTILYII Eje 379 FASE NACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 113

Industria
IDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAVAJAR
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 []

Andrés Baeza

irma Responsable

Fecha NOV 21 07

Carrera 13 No. 27-00 Piso 6, 7 y 10
Corredor: 3 82 08 40
Fax: 350 82 20
E-mail: info@siic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

MS

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

ogotá,
020

octor(a)
ADENA SARMIENTO JUAN PABLO
poderado(a) y/o Representante de
ANACEA BIOTEC LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	8 124804
	Solicitud internacional	PCT/IN2007/000162
	Fecha inicio fase nacional	24/11/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 1 5 5 4 8

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

. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del CT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del xpediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.

. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del erecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo stablecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la omunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos eberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del ódigo de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace eferencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes CT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen laramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de onformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de a Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

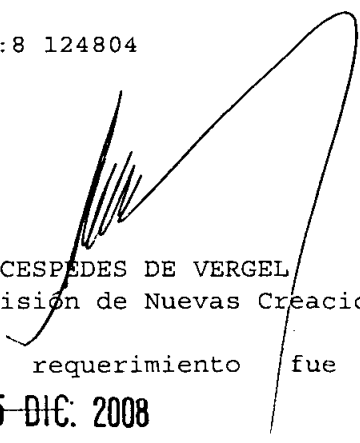
otifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continua en la página siguiente...

116

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 8 124804



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 05 DIC. 2008
adpall