



RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
MARIA ANGELICA RODRIGUEZ B.
CARLOS ENRIQUE TAMAYO S.
ROSA EDITH GONZALEZ S.
CLAUDIA JIMENEZ A.

Rodríguez Madrid & Asociados
NIT. 830.038.010-1

PATENTES
MARCAS
DERECHOS DE AUTOR
LICENCIAS DE USO
SOFTWARE
REGISTROS SANITARIOS
NOMBRES DE DOMINIO

PATENTS
TRADEMARKS
COPYRIGHTS
LICENSING
SOFTWARE PROTECTION
SANITARY PERMITS
DOMAIN NAME

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00049365 00000001

Folios: 61

Fecha (ACT): 2000-07-17 16:11:45

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF : EXPEDIENTE No.000- 49385 de Junio 30/2000

PATENTE : "UNA COMBINACIÓN SINERGETICA: GABAPENTINA Y
PREGABALINA"

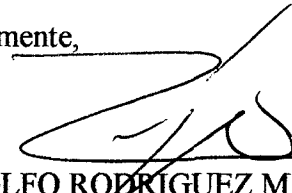
Estimados señores :

Damos alcance al expediente citado en la referencia, para reivindicar Prioridad de la Patente solicitada, con fundamento jurídico en lo establecido en el Artículo (12) de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, en concordancia con el Artículo (4) -Literal (E) del Decreto 117 de 1994, encontrándome dentro de los términos legales para hacerlo, previo el lleno de los requisitos allí establecidos, para lo cual anexamos la siguiente documentación :

- 1.- Copia de la Prioridad No.60/142.215 de Julio 02 de 1999 Debidamente Legalizada por el Ministerio de Relaciones Exteriores
- 2.- Traducción de las reivindicaciones de la primera solicitud de Patente efectuadas por Traductor Oficial avalada por el Ministerio de Relaciones Exteriores

En consecuencia, ruego a ustedes una vez finiquitada esta diligencia, ordenar lo pertinente para que el expediente siga su curso normal.

Atentamente,


RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
C.C. No. 3'792.584-Cartagena
T.P. No. 59.363 del C.S.J

Anexo.- Lo anunciado.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

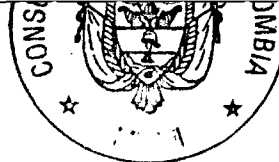
Miami, 2 Junio 2000

AUTENTICACION No. 3577

El Cónsul General CERTIFICA que el(la) señor(a) KATHERINE HARRIS
que autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente en la fecha allí expresada
las funciones de SECRETARIO ESTADO y que la firma y sello que aparecen
en el documento como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
El Consulado no asume responsabilidad alguna por el contenido del
documento.

Por el Cónsul General,

DERECHOS: Timbre US\$ 7.00
Fondo Rot. US\$ 15.00



9
62



CARMENZA JARAMILLO GUTIERREZ
CONSUL GENERAL

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

291443

CARMENZA JARAMILLO
CUYA FIRMA APARECE EN SU
DOCUMENTO DE SEMPEÑA
INDICADAS.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 JUL -5 A 8:58

OFICINA DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

70
66

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity)

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)		
Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname	Residence (city and either State or Foreign Country)

Certificate of Mailing by Express Mail

I certify that this provisional patent application cover sheet, provisional patent application and fee is being deposited on
July 2, 1999 with the U.S. Postal Service as
"Express Mail Post Office to Addressee" service under 37
C.F.R. 1.10 and is addressed to the Assistant Commissioner
for Patents, Washington, D.C. 20231.

Cindy Malocha
Signature of Person Mailing Correspondence

Cindy Malocha

Typed or Printed Name of Person Mailing Correspondence

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

74
69



EXPRESS MAIL NO. EJ374284299US

A0000060L1-01EMA

A SYNERGISTIC COMBINATION: GABAPENTIN AND PREGABALIN

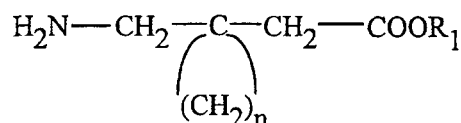
Vertical text on the left margin, likely a scanning artifact or bleed-through from the reverse side of the page.

-1-

A SYNERGISTIC COMBINATION: GABAPENTIN AND PREGABALIN

BACKGROUND OF THE INVENTION

Compounds of formula



- 5 wherein R_1 is hydrogen or a lower alkyl radical and n is 4, 5, or 6 are known in United States Patent Number 4,024,175 and its divisional United States Patent Number 4,087,544. The uses disclosed are: protective effect against cramp induced by thiosemicarbazide; protective action against cardiazole cramp; the cerebral diseases, epilepsy, faintness attacks, hypokinesia, and cranial traumas; and improvement in cerebral functions. The compounds are useful in geriatric patients. The patents are hereby incorporated by reference.

Compounds of formula



- 15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein R_1 is a straight or branched alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, phenyl or cycloalkyl having from 3 to 6 carbon atoms; R_2 is hydrogen or methyl; and R_3 is hydrogen, or carboxyl are known in United States Patent Number 5,563,175 and its various divisionals. These patents are hereby incorporated by reference.

SUMMARY OF THE INVENTION

- 25 The instant invention is a pharmaceutical composition of synergistic effect which comprises a therapeutically effective amount of gabapentin or a

pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof and therapeutically effective amount of pregabalin or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof.

The pharmaceutical composition comprises gabapentin in the form of the free acid and pregabalin is in the form of the free acid.

5 The pharmaceutical composition is gabapentin in a ratio of 1:1000 and pregabalin is from 1:1000.

The pharmaceutical composition with a ratio of gabapentin to pregabalin from 1:1 to 1000:1 by weight.

10 The preferred pharmaceutical composition with a ratio from 1:1 to 250:1 by weight.

15 The invention is also a method for the treatment of pain in a mammal in need thereof comprising administering a therapeutically effective amount of gabapentin or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof and a therapeutically effective amount of pregabalin or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof in unit dosage form.

It is also a method for the treatment of pain in a mammal in need thereof comprising concomitant administration of gabapentin or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof and pregabalin or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof.

20 The method comprising administering gabapentin in the amount of from 5 to 250 mg and pregabalin in the amount of from 5 to 25 mg.

The range of the types of pain is wide including chronic and acute types.

BRIEF DESCRIPTION OF THE INVENTION

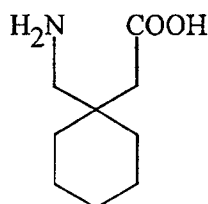
25 Figures 1 and 2 show the effect of a fixed dose 1:1 ratio of gabapentin and pregabalin on the maintenance of CITH.

Figures 3 and 4 show the effect of a fixed dose 10:1 ratio of gabapentin and pregabalin on the maintenance of CITH.

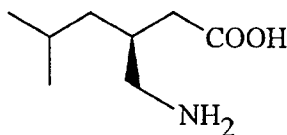
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Gabapentin is the generic name for the marketed product Neurontin®. The chemical name is 1-(aminomethyl)-cyclohexaneacetic acid. The chemical structure of the compound is:

5



Pregabalin is the generic name for (S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid. The chemical structure of the compound is:



It is also known as CI-1008 and as S-(+)-3-IBG.

10

Formerly, it was thought that gabapentin and pregabalin were the same in all pain models as one antagonist blocked both; therefore, a similar result was expected.

However, surprising differences have now been observed in an inflammatory model of pain.

15

The present invention relates to pharmaceutical comparisons and methods of using them. These comparisons have a synergistic effect in the treatment of pain. Advantages of these compositions include fewer side effects as lower dosages are needed. This increases patient compliance with the beneficial result of better control of pain.

20

The drugs can be administered together in the same dosage unit or can be prepared in separate dosage units administered at the same time. Different forms

of dosage units can be used, i.e., a tablet of gabapentin and an injection of pregabalin.

One particular advantage of the instant invention is the fact that no cross tolerance between the two compounds has been observed.

- 5 The synergistic composition of this invention utilizes any GABA analogs. A GABA analog is a compound derived from or based upon gamma-amino-butyric acid.

METHODS FOR COMBINATION STUDIES IN THE CARRAGEENAN-INDUCED THERMAL HYPERALGESIA MODEL

10 **Animals**

Male Sprague-Dawley rats (175-200 g), obtained from Bantin and Kingman (Hull, U.K.), were housed in groups of 6 under a 12-hour light/dark cycle (lights on at 07 h 00 min) with food and water ad libitum. All experiments were carried out by an observer unaware of drug treatments.

15 **Evaluation of Thermal Hyperalgesia**

- Thermal hyperalgesia was assessed using the rat plantar test (Ugo Basile, Italy) following a modified method of Hargreaves K., Dubner R., Brown F., Flores C., and Joris J., A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia, *Pain* 1988;32:77-88. Male Sprague-Dawley rats (70-90 g)
20 were habituated to the apparatus which consisted of three individual perspex boxes on an elevated glass table. A mobile radiant heat source located under the table was focused onto the desired paw and withdrawal latencies (PWL) recorded. PWLs were taken 3 times for both hind paws of each animal, the mean of which represented baselines for right and left hind paws. At least 5 minutes were allowed
25 between each PWL for an animal. The apparatus was calibrated to give a PWL of approximately 10 seconds. There was an automatic cut-off point of 20 seconds to prevent tissue damage. After baseline PWLs were determined, animals received an intraplantar injection of carrageenan (100 μ L of 20 mg/mL) into the right hind paw. PWL were reassessed following the same protocol as above 2 hours

72 40
72

postcarrageenan (this time point represented the start of peak hyperalgesia) to ascertain that hyperalgesia had developed. Test compounds were then administered as combinations at 2.5-hour post-carrageenan and PWL taken again at 1, 2, and 4-hour postdrug.

5 **Combination Studies**

Dose responses to gabapentin and pregabalin were first performed alone in the carrageenan-induced thermal hyperalgesia (CITH) model. The dose response data for both compounds were used to determine theoretical additive lines using the method described by Berenbaum M.C., What is synergy? *Pharmacological Reviews* 1989;41:93-141. Combinations of gabapentin and pregabalin were determined following a fixed ratio design, where the doses of both compounds vary in fixed dose ratios of 1:1 and 10:1. A dose response to the combination was performed following this design and compared to the theoretical additive line.

10 **Drugs**

Gabapentin and pregabalin were synthesised at Parke-Davis (Ann Arbor, USA). λ-Carrageenan were obtained from Sigma (Poole, UK). All compounds were dissolved in water except carrageenan which was dissolved in isotonic saline. Gabapentin and pregabalin combinations were administered in the same solution. Drug administrations were made in a volume of 1 mL/kg.

15 **Data Analysis**

Data for dose responses were subjected to a one-way analysis of variance (ANOVA) followed by a Dunnett's t-test. The dose response data for both compounds were used to determine theoretical additive lines as described by Berenbaum 1989.

The figures show the synergy between gabapentin and pregabalin by comparing the theoretical addition and the synergetic responses.

25 Figures 1 and 2. Effect of a 1:1 Fixed Dose Ratio of Gabapentin: Pregabalin on the Maintenance of Carrageenan-Induced Thermal Hyperalgesia. Dose response data for gabapentin and pregabalin alone (a). Fixed dose ratio of 1:1 gabapentin:pregabalin combination (b). The theoretical additive line was calculated from the dose response data in (a). All compounds were administered

P.O. and PWL to plantar test were examined 1-hour post drug administration.

Results are expressed as mean PWL(s) (vertical bars represent $\pm$ SEM).

Figures 3 and 4. Effect of a 10:1 Fixed Dose Ratio of Gabapentin:

Pregabalin on the Maintenance of Carrageenan-Induced Thermal Hyperalgesia.

5 Dose response data for gabapentin and pregabalin alone (a). Fixed dose ratio of 10:1 gabapentin:pregabalin combination (b). Theoretical additive line was calculated from the dose response data in (a). All compounds were administered P.O. and PWL to plantar test were examined 1-hour post-drug administration. Results are expressed a mean PWL(s) (vertical bars represent $\pm$ SEM).

10 The instant invention is useful in a range of types of pain. It refers to acute as well as chronic pain.

Acute pain is usually short-lived (e.g. postoperative pain). Chronic pain is usually defined as pain persisting from 3 to 6 months and includes somatogenic pains and psychogenic pains. Other types of pain are caused by injury or infection of peripheral sensory nerves. It includes, but is not limited to pain from peripheral nerve trauma, herpes virus infection, diabetes mellitus, causalgia, plexus avulsion, neuroma, limb amputation, and vasculitis. Neuropathic pain is also caused by nerve damage from chronic alcoholism, human immunodeficiency virus infection, hypothyroidism, uremia, or vitamin deficiencies.

20 Psychogenic pain is that which occurs without an organic origin such as low back pain, atypical facial pain, and chronic headache.

Other types of pain are: inflammatory pain, osteoarthritic pain, trigeminal neuralgia, cancer pain, diabetic neuropathy, restless leg syndrome, acute herpetic and postherpetic neuralgia, causalgia, brachial plexus avulsion, occipital neuralgia, gout, phantom limb, burn, and other forms of neuralgia, neuropathic and idiopathic pain syndrome.

A skilled physician will be able to determine the appropriate situation in which subjects will find the synergistic combination useful.

30 The compounds of the present invention can be prepared and administered in a wide variety of oral and parenteral dosage forms. Thus, the compounds of the present invention can be administered by injection, that is, intravenously, intramuscularly, intracutaneously, subcutaneously, intraduodenally, or

34 70
24

intraperitoneally. Also, the compounds of the present invention can be administered by inhalation, for example, intranasally. Additionally, the compounds of the present invention can be administered transdermally. It will be obvious to those skilled in the art that the following dosage forms may comprise as the active component, either a compound of Formula I or a corresponding pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula I.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds of the present invention, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, pills, capsules, cachets, suppositories, and dispersible granules. A solid carrier can be one or more substances which may also act as diluents, flavoring agents, binders, preservatives, tablet disintegrating agents, or an encapsulating material.

In powders, the carrier is a finely divided solid which is in a mixture with the finely divided active component.

In tablets, the active component is mixed with the carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired.

The powders and tablets preferably contain from five or ten to about seventy percent of the active compound. Suitable carriers are magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, a low melting wax, cocoa butter, and the like. The term "preparation" is intended to include the formulation of the active compound with encapsulating material as a carrier providing a capsule in which the active component with or without other carriers, is surrounded by a carrier, which is thus in association with it. Similarly, cachets and lozenges are included. Tablets, powders, capsules, pills, cachets, and lozenges can be used as solid dosage forms suitable for oral administration.

For preparing suppositories, a low melting wax, such as a mixture of fatty acid glycerides or cocoa butter, is first melted and the active component is dispersed homogeneously therein, as by stirring. The molten homogenous mixture is then poured into convenient sized molds, allowed to cool, and thereby to solidify.

65
95

Liquid form preparations include solutions, suspensions, and emulsions, for example, water or water propylene glycol solutions. For parenteral injection liquid preparations can be formulated in solution in aqueous polyethylene glycol solution.

5 Aqueous solutions suitable for oral use can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants, flavors, stabilizing and thickening agents as desired.

10 Aqueous suspensions suitable for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in water with viscous material, such as natural or synthetic gums, resins, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and other well-known suspending agents.

15 Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for oral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions, and emulsions. These preparations may contain, in addition to the active component, colorants, flavors, stabilizers, buffers, artificial and natural sweeteners, dispersants, thickeners, solubilizing agents, and the like.

20 The pharmaceutical preparation is preferably in unit dosage form. In such form the preparation is subdivided into unit doses containing appropriate quantities of the active component. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of preparation, such as packeted tablets, capsules, and powders in vials or ampoules. Also, the unit dosage form can be a capsules, tablet, cachet, or lozenge itself, or it can be the appropriate number of any of these in packaged form.

25 The quantity of active component in a unit dose preparation may be varied within wide limits. For practical purposes, it is present in a concentration of about 10% in a solid composition and about 2% in a primary liquid composition. In medical use the drug may be administered 1 to 3 times daily as, for example, as capsules. The composition can, if desired, also contain other compatible
30 therapeutic agents.

 In therapeutic use, the compounds utilized in the pharmaceutical method of this invention are administered at the initial dosage of about 1 mg to about 1000 mg/kg daily. A daily dose range of about 1 mg to about 500 mg/kg is

preferred. The dosages, however, may be varied depending upon the requirements of the patient, the severity of the condition being treated, and the compound being employed. Determination of the proper dosage for a particular situation is within the skill of the art. Generally, treatment is initiated with smaller dosages which are less than the optimum dose of the compound. Thereafter, the dosage is increased by small increments until the optimum effect under the circumstances is reached. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day, if desired.

The relative amounts of the active ingredients in the combination may vary within a wide range.

The synergistic combination may contain a ratio of about 1:1 to about 1000:1, preferably 1:1 to 500:1 and particularly from 1:1 to 250:1 parts by weight of gabapentin or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof to pregabalin or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof.

The synergistic compositions of the instant invention are prepared by methods known in the pharmaceutical industry. For example, the compositions may be prepared by admixing the active ingredient with inert, non-toxic carriers or diluents (e.g. cellulose, silicic acid, stearine, polyornyspyrrolidone, talc, starch, etc.). The compositions may also contain well known additives (e.g. emulsifying or suspending agents, dyes, salts for controlling the osmotic pressure, buffers, etc.)

The following examples are for illustrative purposes and are not intended to limit the scope of the invention.

EXAMPLES

Capsules

50 mg, 100 mg, 125 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, or 400 mg
Gabapentin, 125 mg
Pregabalin, 50 mg
Lactose USP, Anhydrous q.s. or 250 g
Sterotex Powder HM, 5 g

Combine the compound and the lactose in a tumble blend for 2 minutes, blend for 1 minute with the intensifier bar, and then tumble blend again for

28
27

1 minute. A portion of the blend is then mixed with the Sterotex powder, passed
though a #30 screen and added back to the remainder of the blend. The mixed
ingredients are then blended for 1 minute, blended with the intensifier bar for
30 seconds, and tumble blended for an additional minute. The appropriately sized
5 capsules are filled with 141 mg, 352.5 mg, or 705 mg of the blend, respectively,
for the 50 mg, 125 mg and 250 mg containing capsules.

Tablets

5 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, or 600 mg

Gabapentin, 200 mg

10 Pregabalin, 5 mg

Corn Starch NF, 200 g

Cellulose, Microcrystalline, 46 g

Sterotex Powder HM, 4 g

Purified Water q.s. or 300 mL

15 Combine the corn starch, the cellulose, and the compound together in a
planetary mixer and mix for 2 minutes. Add the water to this combination and mix
for one minute. The resulting mix is spread on trays and dried in a hot air oven at
50°C until a moisture level of 1 to 2 percent is obtained. The dried mix is then
milled.

20 Injectables

Gabapentin, 125 mg

Pregabalin, 5 mg

Water for Injection USP, q.s.

25 The compound or a suitable salt thereof is dissolved in water and passed
through a 0.2-micron filter. Aliquots of the filtered solution are added to ampoules
or vials, sealed and sterilized.

48
82
78

Capsules

100 mg, 300 mg, 400 mg

Gabapentin, 95 mg

Pregabalin, 5 mg

5 Lactose

Corn Starch

Talc

Gelatin

Titanium Dioxide

10 Capsules

Gabapentin or Pregabalin 100 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg

Gabapentin: 100 mg and inactive ingredients gelatin and titanium dioxide

300 mg and inactive ingredients gelatin, titanium dioxide, and yellow
iron oxide

15 400 mg and inactive ingredients gelatin, red iron oxide, titanium
dioxide, and yellow iron oxide

The above amounts can be adjusted as needed.

19
83
79

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition of synergistic effect which comprises a therapeutically effective amount of gabapentin or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof and therapeutically effective amount of pregabalin or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof.
5
2. A pharmaceutical composition according to Claim 1 which comprises gabapentin in the form of the free acid and pregabalin is in the form of the free acid.
3. A pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein gabapentin is in a ratio from 1:1000 and pregabalin is from 1:1000.
10
4. A pharmaceutical composition with a ratio of gabapentin to pregabalin from 1:1 to 1000:1 by weight.
5. A pharmaceutical composition with a ratio from 1:1 to 250:1 by weight.
6. A method for the treatment of pain in a mammal in need thereof comprising administering a therapeutically effective amount of gabapentin or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof and a therapeutically effective amount of pregabalin or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof in unit dosage form.
15
7. A method for the treatment of pain in a mammal in need thereof comprising concomitant administration of gabapentin or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof and pregabalin or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof.
20
8. A method according to Claim 7 wherein gabapentin is administered in the amount of from 5 to 250 mg and pregabalin in the amount of from 5 to 25 mg.
25

- [illegible]

ABSTRACT

The instant invention is a synergistic pharmaceutical composition of gabapentin and pregabalin which provides an improved method for the treatment of pain.

82 86
82

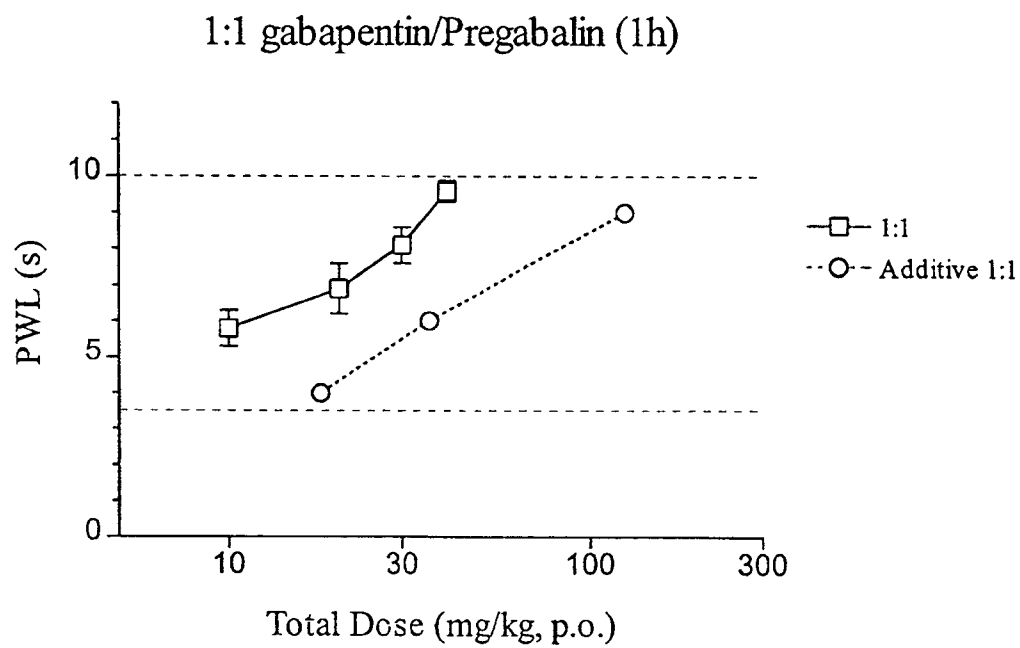


FIGURE 1

23
83

Dose response for gabapentin/pregabalin (1h)

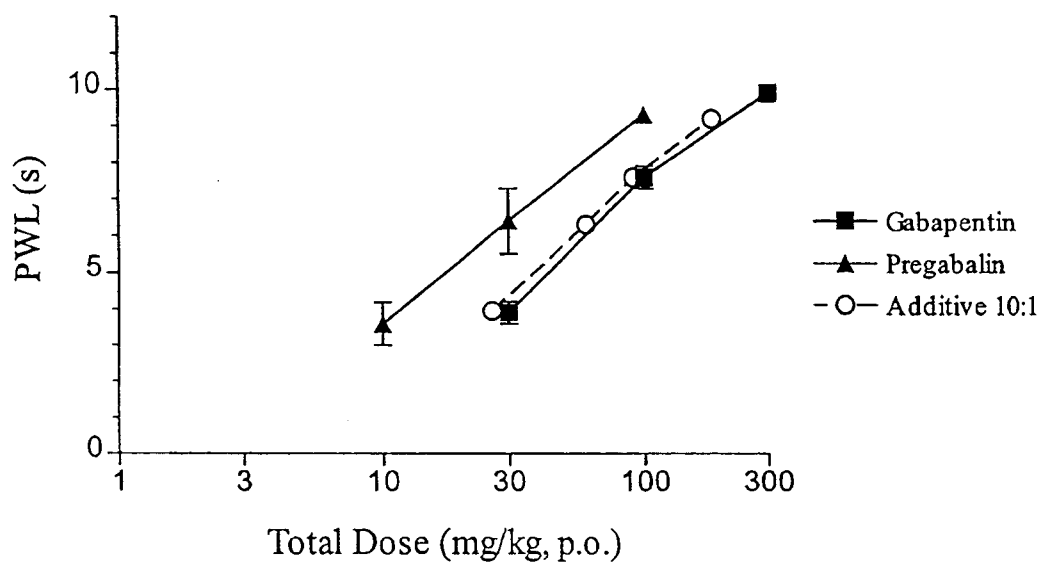


FIGURE 2

24
84

Dose response for gabapentin/pregabalin (1h)

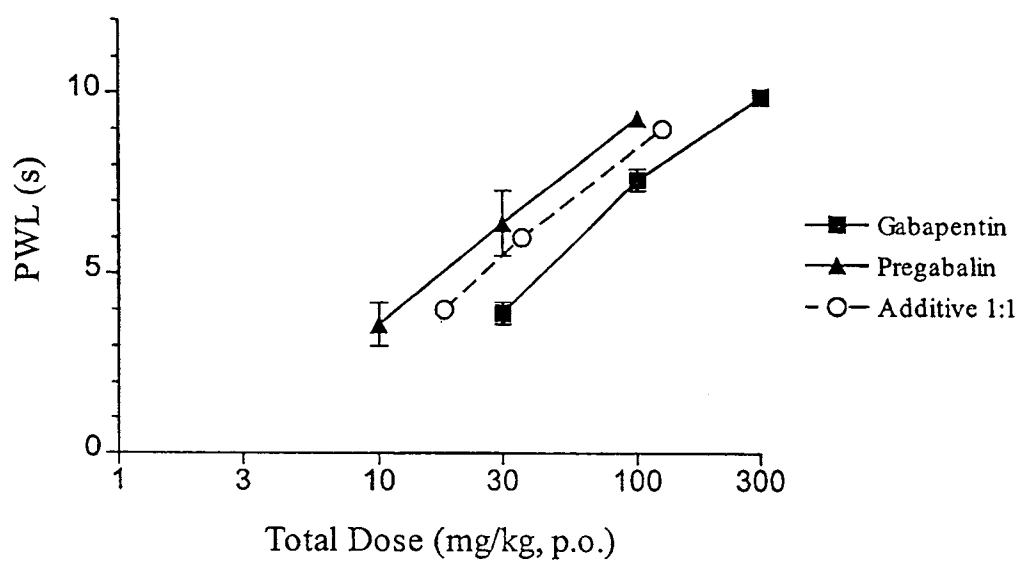


FIGURE 3

25
85

10:1 gabapentin/Pregabalin (1h)

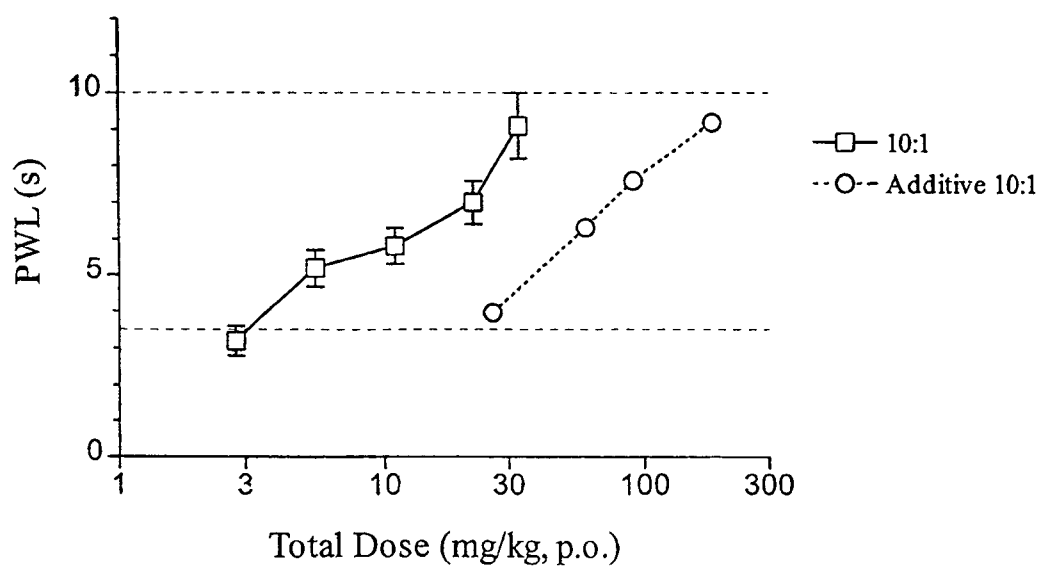


FIGURE 4

TRADUCCION-----

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA-----

A TODOS A QUIENES CORRESPONDA CONSTE POR LA PRESENTE QUE:-----

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA,
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de América.

17 de mayo de 2000-----

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE LA ADJUNTA ES COPIA FIEL DEL
ARCHIVO QUE OBRA EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA DE LOS DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES A
LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ABAJO QUE CUMPLEN CON
LOS REQUISITOS PARA QUE SE LES OTORGUE UNA FECHA DE
PRESENTACION CONFORME AL TITULO 35, ARTICULO 111 DEL CODIGO DE
ESTADOS UNIDOS-----

SOLICITUD NUMERO: 60/142.215-----

FECHA DE PRESENTACION: 2 de julio de 1999-----

En representación del COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS.

[Aparecen una firma y aclaración de firma que rezan:]

W.MONTGOMERY, Funcionario Certificador-----

[Sobre el margen inferior izquierdo aparece un sello que
reza:] Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de
América-----

[En el margen izquierdo de todas las páginas del documento
aparece un timbrado que reza:] 60/142215.2/07/99-----

28 27
37

jc583 Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos, 2/07/99

jc541, Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos,
60/142215, 2/07/99

Correo Expreso No.: EJ3742842994US

Coloque un signo más (+) dentro de este casillero → [+]

Archivo No.5830L1-01EMA

CARATULA DE SOLICITUD DE PATENTE PROVISORIA

(Gran Empresa)

La presente es un pedido de presentación de Solicitud Provisoria conforme al Título 37, artículo 1.53(b)(2) del Código de Normas Federales

INVENTOR(ES) / SOLICITANTE(S)		
Nombre (primero y segundo [si tuviere])	Apellido	DOMICILIO (Ciudad y Estado o País Extranjero)
Roger N.	Brummel	321 Peppermill Lane, Holland, Michigan 49423
Lakhbir	Singh	23 Hinton View, Haddenham, Cambridgeshire CB6 5SP, UK (Reino Unido)
☒ [x] Se mencionan inventores adicionales en la página 2 adjunta a la presente.		
TITULO DE LA INVENCION (280 caracteres máximo)		
UNA COMBINACIÓN SINERGÉTICA: GABAPENTINA Y PREGABALINA		

DOMICILIO PARA CORRESPONDENCIA

Dirija toda la correspondencia a:

☐ Número de Cliente →Coloque la Etiqueta
de Código de Barras
de Número de Cliente
aquí.

O

☒ Nombre de Empresa o Persona Física	Elizabeth M. Anderson				
Domicilio	Warner-Lambert Company				
Domicilio	2800 Plymouth Road				
Ciudad	Ann Arbor	Estado	Michigan	C.P.	48105
País	Estados Unidos	Teléfono	734-622-7304	Fax	734-622-1553

PARTES DE LA SOLICITUD ADJUNTAS (marque lo que corresponda)

- [x] Memoria Descriptiva Número de páginas [12]
- [x] Dibujos Número de páginas [4]
- [x] Otros (especifique) 9 reivindicaciones en 1 página
- Resumen en 1 página

FORMA DE PAGO DEL ARANCEL DE PRESENTACION PARA ESTA SOLICITUD
DE PATENTE PROVISORIA (marque una opción)

30
29

☐ Se adjunta cheque u orden de pago para cubrir el arancel de presentación	IMPORTE DEL ARANCEL DE PRESENTACION	\$150,00
☒ Por la presente se autoriza al Comisario a debitar el arancel de presentación o a acreditar todo pago excedente a la Cuenta de Depósito		
Número: 23-0455.		

La invención fue hecha por una repartición del Gobierno de los Estados Unidos o conforme a un contrato celebrado con una repartición del Gobierno de Estados Unidos.

X No

___ Sí, el nombre de la repartición del Gobierno de EE.UU. y el número de contrato es _____

Presentado respetuosamente por:

FIRMA: Elizabeth M. Anderson. Fecha: 2 de julio de 1999

ACLARACION DE FIRMA: Elizabeth M. Anderson. Reg.No. 31.585

(si corresponde)

Teléfono: 734-622-7304

USAR SOLO PARA PRESENTACION DE SOLICITUDES PROVISORIAS

REMITASE A: Casillero Solicitudes Provisorias, Subcomisario de Patentes, Washington, DC 20231

Página 1 de 2

CARATULA PARA SOLICITUD DE PATENTE PROVISORIA (Gran Empresa)

INVENTOR(ES)/SOLICITANTE(S)		
Nombre (primero y segundo [si tuviere])	Apellido	DOMICILIO (Ciudad y Estado o País Extranjero)

Certificado de Envío por Correo Expreso

Por la presente certifico que esta carátula de solicitud de patente provisoria y el arancel se depositan el 11 de septiembre de 1998, en el Servicio Postal de Estados Unidos como servicio de "Correo Expreso al Destinatario" conforme al Título 37, artículo 1.10 del Código de Normas Federales y está dirigido al Subcomisario de Patentes, Washington, DC 20231.

[Aparece una firma ilegible y debajo reza:] Firma del Remitente de Correspondencia.

Cindy Malocha

Aclaración de firma del Remitente de Correspondencia

USAR SOLO PARA PRESENTACION DE SOLICITUDES PROVISORIAS

REMITASE A: Casillero Solicitudes Provisorias, Subcomisario de Patentes, Washington, DC 20231

Página 2 de 2

Correo Expreso No. EJ374284299US

A0000060L1-01EMA

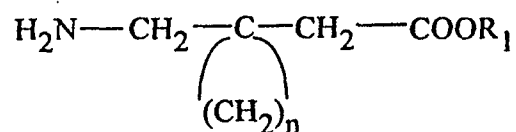
UNA COMBINACIÓN SINERGÉTICA: GABAPENTINA Y PREGABALINA

DM_ARCHIVO/PD A0000060L1

UNA COMBINACIÓN SINERGÉTICA: GABAPENTINA Y PREGABALINA

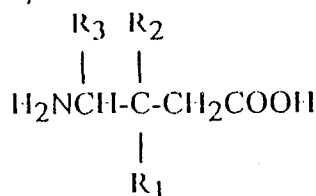
Antecedentes de la Invención

Los compuestos que tienen la fórmula



donde R_1 es hidrógeno o un radical de alquilo menor y n es 4, 5 o 6, se conocen en la patente estadounidense número 4.024.175 y su patente estadounidense divisional 4.087.544. Los usos que se revelan son: un efecto protector contra calambres inducido por tiosemicarbazida, una acción protectora contra calambre de cardiazol, afecciones cerebrales, epilepsia, desvanecimientos, hipoquinesia, y traumas cerebrales, y una mejora en las funciones cerebrales. Los compuestos son de utilidad para pacientes geriátricos. Las patentes se han incorporado como referencia.

Los compuestos que tienen la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde R1 es un grupo alquilo recto o ramificado que posee de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo o cicloalquilo que poseen de 3 a 6 átomos de carbono; R2 es hidrógeno o metilo; y R3 es hidrógeno, o carboxilo, se conocen en la patente estadounidense número 5.563.175 y sus diferentes patentes divisionales. Dichas patentes se han incorporado como referencia.

Resumen de la Invención.

La presente invención es una composición farmacéutica de efecto sinérgico que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de gabapentina o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de lo mismo y una cantidad terapéuticamente efectiva de pregabalina o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

La composición farmacéutica comprende gabapentina en la forma de ácido libre y la pregabalina se encuentra en la forma de ácido libre.

La composición farmacéutica es gabapentina en una proporción de 1:1000 y pregabalina es de 1:1000.

La composición farmacéutica tiene una proporción de gabapentina a pregabalina de 1:1 a 1000:1 en peso.

La composición farmacéutica preferida tiene una proporción de gabapentina a pregabalina de 1:1 a 250:1 en peso.

La invención se refiere además a un método para el tratamiento de dolores en mamíferos que necesitan del mismo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de gabapentina o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de lo mismo y una cantidad terapéuticamente efectiva de pregabalina o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de lo mismo en la forma de dosaje por unidad.

También se refiere a un método para el tratamiento de mamíferos que necesitan del mismo que comprende una administración concomitante de gabapentina o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable y pregabalina o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable.

El método comprende la administración de gabapentina en cantidades que van de 5 a 250 mg y pregabalina en cantidades que van de 5 a 25 mg

El alcance de los tipos de dolores es amplio e incluye tipos de dolores agudos y crónicos.

Breve Descripción de la Invención.

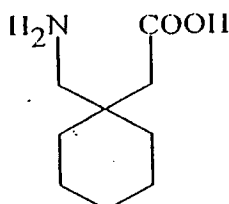
Las figuras 1 y 2 muestran el efecto de una proporción de 1:1 de una dosis fija de gabapentina y pregabalina en el mantenimiento de la CITH

Las figuras 3 y 4 muestran el efecto de una proporción de 10:1 de una dosis fija de gabapentina y pregabalina en el mantenimiento de la CITH

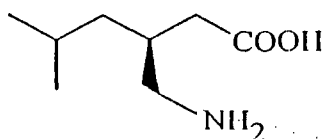
Descripción detallada de la Invención.

Gabapentina es el nombre genérico que se le asigna al producto comercial Neurontin ®. El nombre químico es ácido 1-

(aminometil)-ciclohexanacético. La estructura química del compuesto es la siguiente:



Pregabalina es el nombre genérico que se le asigna al ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico. La estructura química del compuesto es la siguiente:



También se lo conoce como CI-1008 y como S-(+)-3-IBG.

Al principio se creía que la gabapentina y la pregabalina eran lo mismo en todos los modelos de dolores ya que un antagonista bloqueaba a ambas; entonces, se esperaba un resultado similar.

Sin embargo, se han observado asombrosas diferencias en un modelo de dolor inflamatorio.

38
92 102

La presente invención se refiere a comparaciones farmacéuticas y sus métodos de utilización. Tales comparaciones poseen un efecto sinérgico en el tratamiento del dolor. Entre las ventajas de estas composiciones se incluye una menor cantidad de efectos colaterales ya que se requieren dosis menores. Esto aumenta la conformidad de los pacientes con el resultado beneficioso de un mejor control del dolor.

Las drogas pueden suministrarse juntas en la misma unidad de dosaje o se las puede preparar en unidades de dosaje separadas y administrarse al mismo tiempo. Pueden utilizarse diferentes tipos de unidades de dosaje, es decir, una tableta de gabapentina y una inyección de pregabalina.

Una ventaja en particular de la presente invención es el hecho de que no se ha observado una tolerancia interrelacionada entre los dos compuestos.

La composición sinérgica de la presente invención emplea cualquiera de los análogos GABA. Un análogo GABA es un compuesto derivado o con base de ácido gama-amino-butírico.

MÉTODOS PARA ESTUDIOS DE COMBINACIÓN EN EL MODELO DE HIPERALGESIA TÉRMICA INDUCIDA POR CARRAGEN

Animales.

Los ratones Sprague-Dawley (175-200g), que se obtuvieron de Bantin y Kingman (Hull, G.B) se alojaron en grupos de 6 bajo un ciclo de 12 hs de luz/oscuridad. (las luces se encendían a las 7hs) con agua y comida a voluntad. Todos los experimentos se llevaron a cabo por un observador que no estaba interiorizado con los tratamientos con drogas.

La Evaluación de la Hiperalgnesia Térmica.

Se calculó la hiperalgnesia térmica por medio del "Rat Plantar Test" (Ugo Basile, Italia) ("Prueba Plantar de Ratones") siguiendo un método modificado de Hargreaves K., Dubner R., Brown F., Flores C., y Joris J., un nuevo método sensible que sirve para medir la nocicepción térmica en la hiperalgnesia cutánea, Pain 1988; 32:77-88. Se habituó a los ratones Sprague-Dawley (70-90g) al aparato que consistía de, tres cajas perspex individuales sobre una mesa de vidrio elevada. Una fuente de calor radiante móvil que estaba alojada debajo de la mesa se enfocó sobre la

540
TOH
99

pata deseada y se grabaron las latencias de retraimiento (PWL). Se tomaron las PWL 3 veces para cada pata trasera de cada animal, el promedio de éstas representaba las líneas de base para las patas traseras derecha e izquierda. Se permitieron al menos 5 minutos entre cada PWL para un animal. Se calibró el aparato para que diera una PWL de aproximadamente 10 segundos. Hubo un corte automático de 20 segundos para prevenir el daño de los tejidos. Una vez establecidas las PWL de la línea de base, los animales recibieron una inyección interplantar de carragenan (100 μ L de 20mg/mL) en la pata trasera derecha. Las PWL se volvieron a calcular por medio del mismo protocolo con más de dos horas de aplicada la carragenan (este tiempo representa el comienzo de la hiperalgesia pico) para determinar que se había desarrollado la hiperalgesia. Luego se administraron los compuestos de la prueba como combinaciones 2,5 hs después de inyectar carragen y se volvió a medir la PWL a 1, 2 y 4hs después de inyectada la droga.

Estudios de Combinaciones

Las respuestas a las dosis de gabapentina y pregabalina se realizaron al principio solo en el modelo de hiperalgesia térmica inducida por carragenan (CITH). La información de la respuesta a

la dosis para ambos compuestos se utilizó para determinar líneas aditivas teóricas a través del método que describe Berenbaum M.C., What is Synergy? *Pharmacological Reviews* 1989; 41:93-141 (¿Qué es la Sinergia? *Revisiones farmacológicas* 1989; 41:93-141). Se determinaron las combinaciones de gabapentina y pregabalina siguiendo un diseño de proporciones fijas, en el que las dosis de ambos compuestos varían en proporciones de dosis fijas de 1:1 y 10:1. Una respuesta a la dosis de la combinación se llevó a cabo siguiendo este diseño y se la comparó con la línea aditiva teórica

Drogas.

La gabapentina y la pregabalina se sintetizaron en Parke-Davis (Ann Arbor, USA). λ -Carragen se obtuvieron de Sigma (Poole, UK). Se disolvieron todos los compuestos en agua salvo el carragenan que se lo disolvió en solución salina isotónica. Las combinaciones de gabapentina y pregabalina se administraron en la misma solución. La administración de drogas se hizo en un volumen de 1 mL/kg.

Análisis de la Información.

La información para las respuestas a la dosis estaba sujeta a una forma de análisis de la variancia (ANOVA) seguida de un Dunnett's t-test (el ensayo "t" de Dunnett). La información de la respuesta a la dosis para ambos compuestos se utilizó para determinar líneas aditivas teóricas como lo describe Berenbaum 1989.

Las figuras muestran la sinergia entre la gabapentina y la pregabalina al comparar la adición teórica y las respuestas sinérgicas.

Figuras 1 y 2. Efecto de una proporción de dosis fija 1:1 de Gabapentina: Pregabalina para el Mantenimiento de Hiperálgia Térmica Inducida por Carragen.

Información de la respuesta a la dosis para la gabapentina y la pregabalina solas. (a). Proporción de una dosis fija de la combinación gabapentina: pregabalina 1:1 (b). La línea aditiva teórica se calculó de la información de respuesta a la dosis de (a). Se administraron todos los compuestos P.O. y 1 hora después de la administración de carragen se examinaron las PWL de la prueba plantar. Los resultados se expresan como PWL(s) promedio (las barras verticales representan $\pm$ SEM).

43
102707

Figuras 3 y 4. Efecto de una dosis fija 10:1 de Gabapentina: Pregabalina en el Mantenimiento de Hiperalgnesia Térmica Inducida por Carragen.

La información de respuesta a la dosis para la gabapentina y pregabalina solas (a). Proporción de dosis fija de la combinación gabapentina: pregabalina 10:1 (b). La línea aditiva teórica se calculó de la información de respuesta a la dosis de (a). Se administraron todos los compuestos P.O. y 1 hora después de la administración de la droga se examinaron las PWL de la prueba plantar. Los resultados se expresan como PWL(s) medias (las barras verticales representan $\pm$ SEM).

La presente invención es de utilidad en una gama de tipos de dolores. Se refiere tanto a dolores agudos como a dolores crónicos.

El dolor agudo generalmente tiene poca duración (por ejemplo, el dolor post operatorio). El dolor crónico generalmente se lo define como un dolor que persiste entre 3 y 6 meses e incluye dolores somatogénicos y psicogénicos. Otros dolores se producen por heridas o infección de los nervios sensoriales perisféricos. Se incluyen, aunque no se limitan sólo a estos, el dolor del trauma nervioso periférico, infección de virus de herpes,

diabetes mellitus, causalgia, avulsión del plexo, neuroma, amputación de miembros y vasculitis. El dolor neuropático se produce también por el daño nervioso causado por el alcoholismo crónico, la infección de virus de la inmunodeficiencia humana, el hipotiroidismo, la uremia o por deficiencias vitamínicas.

El dolor psicogénico es el que se produce sin un origen orgánico como por ejemplo, el dolor de espalda inferior, el dolor facial atípico, y el dolor de cabeza crónico.

Entre otro tipo de dolores se encuentran: el dolor inflamatorio, dolor osteoartrítico, la neuralgia del trigémino, el dolor producido por el cáncer, la neuropatía diabética, el síndrome de la "pierna inquieta", la neuralgia aguda causada por herpes y post herpes, causalgia, avulsión del plexo branquial, neuralgia occipital, gota, miembro fantasma, quemaduras, y otras formas de neuralgia, el síndrome del dolor idiopático y neuropático.

Un médico versado podrá determinar la situación adecuada en que la combinación sinérgica puede ser de utilidad.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse y administrarse en una amplia variedad de formas orales y de dosaje

parenteral. Así, los compuestos de la presente invención pueden administrarse como inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal, o intraperitoneal. También, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía transdérmica. Para aquellos versados en el tema, resultará obvio que las siguientes formas de dosaje comprendan como componente activo un compuesto de la fórmula 1 o bien una sal correspondiente que sea farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula 1.

Para preparar composiciones de los compuestos de la presente invención, los portadores que son farmacéuticamente aceptables pueden bien ser sólidos o líquidos. Las preparaciones de formas sólidas incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sachets, supositorios, y gránulos dispersables. Un portador sólido puede componerse de una o más sustancias que además pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, aglutinantes, conservantes, y agentes de desintegración de la tableta, o material para el encapsulado.

En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido que se encuentra en una mezcla con el componente activo finamente dividido.

En las tabletas, el componente activo se mezcla con el portador y tienen las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y se compactan en la forma y tamaño deseado.

Los polvos y las tabletas contienen preferentemente de un cinco o diez por ciento hasta un setenta por ciento del componente activo. Son portadores adecuados el carbonato de magnesio, el estearato de magnesio, el talco, el azúcar, la lactosa, la pectina, la dextrina, el almidón, la gelatina, el tragacanto, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica, una cera de baja fusión, la manteca de cacao, y similares. Con el término "preparación" se busca incluir la formulación del compuesto activo con el material de encapsulado como un portador que proporciona una cápsula en la que el componente activo, ya sea con o sin otros portadores, se encuentra rodeado por un portador que así se encuentra en asociación con éste. De forma similar, se incluyen los sachets y las grageas. Se pueden usar las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sachets, y grageas como formas de dosaje sólido adecuadas para la administración oral.

Para la preparación de supositorios, primero se funde una cera de baja fusión, como puede ser una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa de forma homogénea, mientras se revuelve. Luego, se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes de tamaño conveniente, se lo deja enfriar y de ese modo solidificar.

Las preparaciones de formas líquidas incluyen las soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, las soluciones de propilenglicol en agua o las soluciones en agua. Para una inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden formularse en soluciones de polietilenglicol acuosas

Las soluciones acuosas adecuadas para el uso oral se pueden realizar al dispersar en agua el componente activo finamente dividido con un material viscoso, como por ejemplo las gomas sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión muy conocidos.

También se incluyen las preparaciones de formas sólidas que están previstas para convertirse en preparaciones de forma líquida poco tiempo antes de su uso para administración oral. Estas formas

200
112
107

líquidas incluyen las soluciones, suspensiones y emulsiones. Tales preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, agregados, endulzantes naturales y artificiales, dispersantes, espesadores, agentes solubilizadores, y similares.

Se prefiere la preparación farmacéutica en forma de dosaje por unidad. Así, la preparación se subdivide en unidades de dosis que contengan las cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosaje por unidad puede ser una preparación en forma de paquete, dicho paquete contendrá cantidades discretas de la preparación, como por ejemplo, tabletas empaquetadas, cápsulas, y polvos en frasco o ampollas. También, la forma de dosaje por unidad puede ser una cápsula, tableta sachet, o gragea, o bien el número apropiado de cualquiera de estas en forma de paquete.

La cantidad de componente activo en una preparación de dosis por unidad puede variar dentro de amplios límites. A efectos prácticos, se encuentra presente en una concentración de un 10% en una composición sólida y un 2% en una composición líquida primaria. En el uso médico, se puede administrar la droga de 1 a 3 veces por día, por ejemplo, en forma de cápsulas. Si se desea,

41
TF
103

la composición puede además contener otros agentes terapéuticos compatibles.

En el uso terapéutico, los compuestos que se utilizan en el método farmacéutico de la presente invención se administran con la dosis inicial de entre 1mg y 1000mg/kg por día. Se prefiere una dosis diaria entre 1mg y 500mg/kg. De todos modos, los dosajes pueden variar de acuerdo a los requerimientos del paciente, la gravedad de la enfermedad que se está tratando, y el compuesto que se emplea. La decisión de determinar la dosis apropiada para cada situación en particular depende de la habilidad que se tiene en la materia. En general, el tratamiento se inicia con dosajes más pequeños que son menores al dosaje óptimo del compuesto. A partir de eso, se aumenta el dosaje poco a poco hasta llegar al efecto óptimo de acuerdo a las circunstancias. Es conveniente, si se desea, que el dosaje diario completo se divida y administre en porciones durante el día.

Las cantidades relativas de los ingredientes activos en la combinación pueden variar dentro de una amplia gama.

La combinación sinérgica puede contener una proporción de 1:1 a 1000:1; preferentemente 1:1 a 500:1 y en particular de 1:1 a 250:1 partes en peso de gabapentina o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de lo mismo a pregabalina o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

Las composiciones sinérgicas de la presente invención se preparan a través de métodos que son conocidos en la industria farmacéutica. Por ejemplo, se pueden preparar las composiciones mezclando el ingrediente activo con diluyentes o portadores no tóxicos inertes (por ejemplo, celulosa, ácido silícico, estearina, poliornispirsolidona, talco, almidón, etc.). Las composiciones también pueden contener aditivos muy conocidos (por ejemplo, agentes de suspensión o emulsión, colorantes, sales para controlar la presión osmótica, reguladores de PH, etc.)

Los ejemplos que se muestran a continuación son a fines ilustrativos y no se proponen limitar el alcance de la invención.

EJEMPLOS

Cápsulas.

110

50mg, 100mg, 125mg, 200mg, 250mg, 300mg, o 400mg

Gabapentina, 125mg

Pregabalina, 50mg

Lactosa USP, Anhidra q.s o 250g

Polvo Sterotex HM, 5g

Combinar el compuesto y la lactosa en un mezclador oscilante por 2 minutos, mezclar 1 minuto con la barra intensificadora y luego volver a poner en el mezclador oscilante por 1 minuto. Una porción de la combinación se mezcla luego con el polvo Sterotex, se pasa por un tamiz #30 y se vuelve a agregar al resto de la combinación. Los ingredientes mezclados luego se combinan por un minuto, se combinan con la barra intensificadora por 30 segundos, y se ponen en el mezclador oscilante por otro minuto más. Las cápsulas de medida apropiada se rellenan con 141 mg, 352,5 mg, o 705mg de la combinación respectivamente, para las cápsulas que contienen los 50 mg, 125 mg y 250 mg.

Tabletas.

5 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, o 600 mg

Gabapentina, 200 mg

Pregabalina, 5 mg de

S2
+16
111

Almidón de maíz NF, 200 g

Celulosa, microcristalina, 46 g de

Polvo Sterotex HM, 4 g

Agua Purificada q.s. ó 300mL

Combinar el almidón de maíz, la celulosa, y el compuesto en un mezclador planetario y mezclar durante 2 minutos. Agregar el agua a esta combinación y mezclar por un minuto. La mezcla que se obtiene se esparce en bandejas y se seca en un horno de aire caliente a 50°C hasta obtener un nivel de humedad de un 1 a un 2 por ciento. Luego se muele la mezcla seca.

Inyectables

Gabapentina, 125 mg

Pregabalina, 5 mg

Agua para la Inyección USP, q.s.

El compuesto o bien una sal adecuada de lo mismo debe disolverse en agua y pasarse por un filtro de 0,2 micrones. Se agregan alícuotas de la solución filtrada a las ampollas o frascos, se sella y se esteriliza.

SD
112
47Cápsulas.

100mg, 300 mg, 400 mg

Gabapentina, 95 mg de

Pregabalina, 5 mg de

Lactosa

Almidón de maíz

Talco

Gelatina

Dióxido de Titanio.

Cápsulas

Gabapentina o Pregabalina 100 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg

Gabapentina: 100 mg e ingredientes inactivos de gelatina y dióxido de titanio

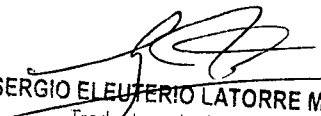
300 mg e ingredientes inactivos de gelatina, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

400 mg e ingredientes inactivos de gelatina, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo

Las cantidades indicadas arriba pueden ajustarse de acuerdo con las necesidades.

00-49385 ^{sf}
110
13Reivindicaciones.

1. Una composición farmacéutica de efecto sinérgico que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de gabapentina o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de lo mismo y una cantidad terapéuticamente efectiva de pregabalina o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende gabapentina en forma de ácido libre y pregabalina en forma de ácido libre.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque la gabapentina se encuentra en una proporción desde 1:1000 y la pregabalina desde 1:1000.
4. Una composición farmacéutica con una proporción de gabapentina a pregabalina de 1:1 a 1000:1 en peso.



SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

114

5. Una composición farmacéutica con una proporción de 1:1 a 250:1 en peso.
6. Un método para el tratamiento del dolor de mamíferos que necesitan del mismo que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de gabapentina o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de lo mismo y una cantidad terapéuticamente efectiva de pregabalina o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de lo mismo en forma de dosaje por unidad.
7. Un método para el tratamiento de mamíferos que necesitan del mismo que comprende una administración concomitante de gabapentina o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de lo mismo y una cantidad terapéuticamente efectiva de pregabalina o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.
8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7 caracterizado porque la gabapentina se administra en cantidades de 5 a 250 mg y la pregabalina en cantidades de 5 a 25 mg

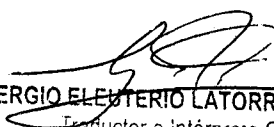

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

46
115
120

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 7 caracterizado porque el dolor se selecciona de: Hiperalgesia, alodinia e inflamatorio.

EL SUSCRITO TRADUCTOR OFICIAL HA REVISADO LA TRADUCCION DE LAS REIVINDICACIONES DE ESTE DOCUMENTO Y ESTA CORRECTA

ESTE DOCUMENTO FUE LEGALIZADO BAJO EL No. 291443 DE JULIO 5 DEL 2000 DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
293284
S 293284
Cuya firma aparece en el
documento de semperia
las indicaciones indicadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 JUL -7 A 9:48
Mcd
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Resumen.

La presente invención es una composición farmacéutica sinérgica de gabapentina y pregabalina que proporciona un método mejorado para el tratamiento del dolor.

CERTIFICO QUE LA QUE ANTECEDE ES TRADUCCIÓN FIEL AL ESPAÑOL DEL DOCUMENTO ORIGINAL REDACTADO EN IDIOMA INGLÉS QUE TUVE A MI VISTA Y AL CUAL ME REMITO EN BUENOS AIRES A LOS VEINTISÉIS DÍAS DEL MES DE JUNIO DE DOS MIL.

58
117.12

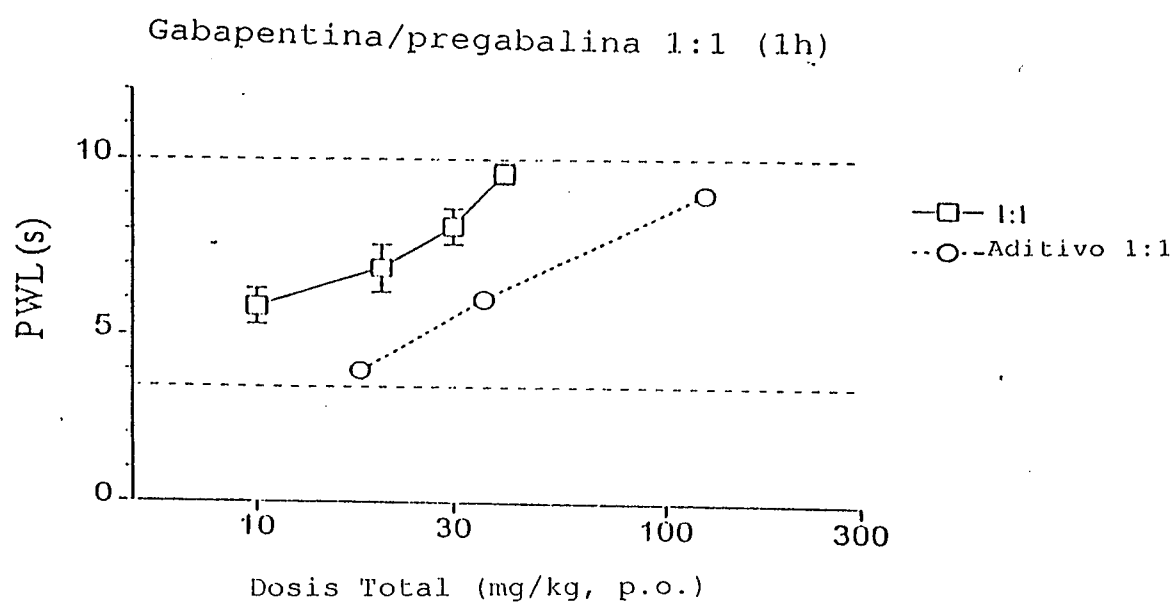


FIGURA 1

89
27
118

Respuesta a la Dosis para la
Gabapentina/pregabalina (1h)

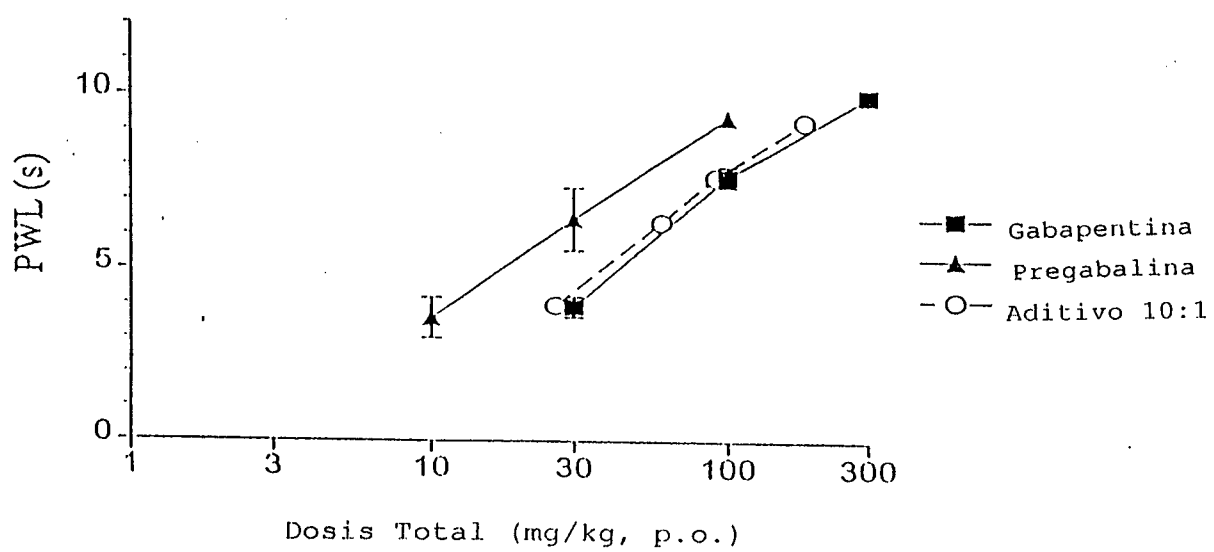


FIGURA 2

Respuesta a la Dosis para la
Gabapentina/pregabalina (1h)

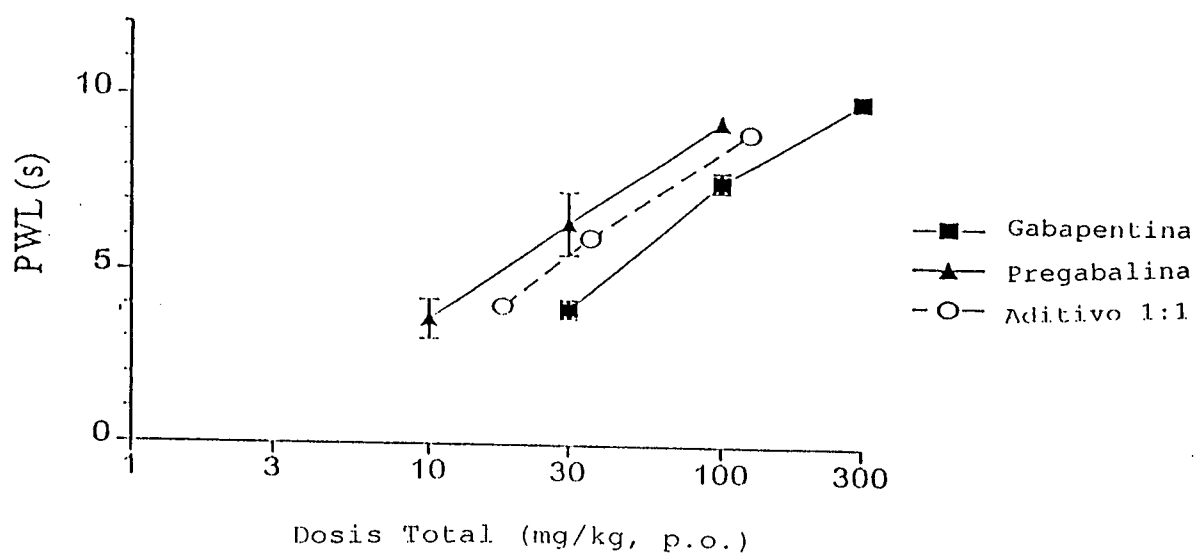


FIGURA 3

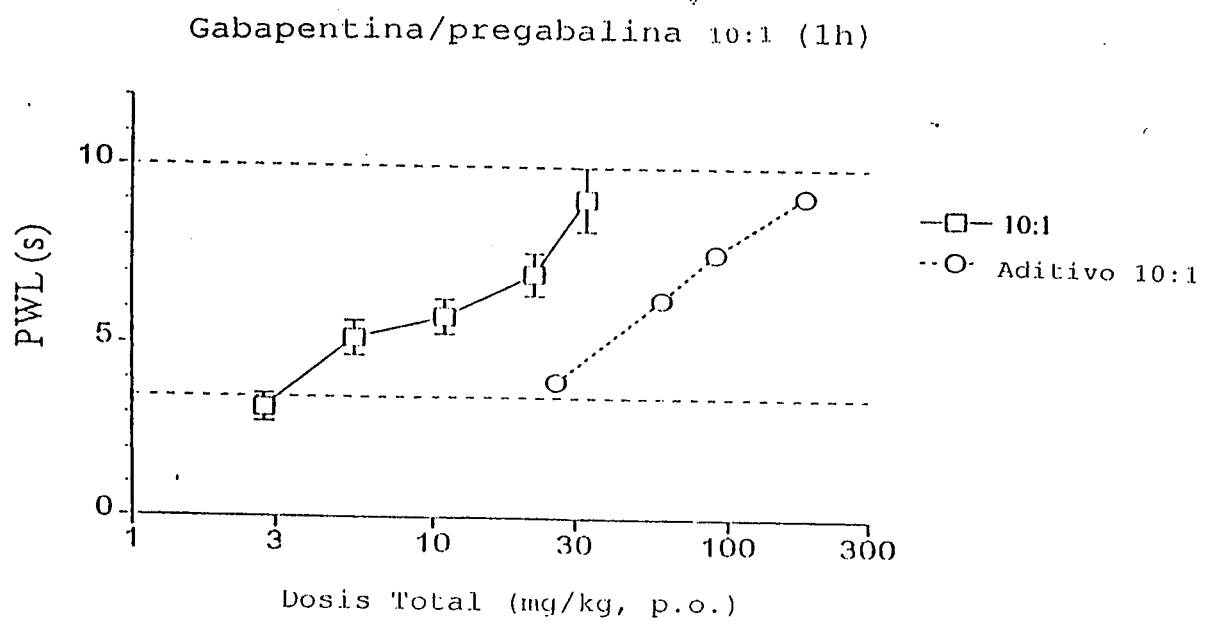


FIGURA 4