



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social WARNER LAMBERT COMPANY

No de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) _____

País de Domicilio EE UU

Departamento o Estado New Jersey

Dirección 201 Tabor Road

Ciudad Morris Plains Teléfono _____

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

Dirección y Domicilio Transv 6 No 27-10 Pent-House Edificio Antares

Ciudad SANTAFE DE BOGOTA Teléfono 3-417003

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es) BRUMMEL, ROGER N,

SINGH, LAKHBIR

Identificación Ciudadanos de Estados Unidos y Gran Bretaña

Dirección 321 Peppermill Lane, Holland, 49423, EE UU

4 Low Rd, Queen Adelaide, Ely CB7 3SP, Reino Unidos

Ciudad Michigan y Cambridgeshire Teléfono _____

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención UNA COMBINACION SINERGETICA. GABAPENTINA Y PREGABALINA

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☒ UNIONISTA ☐

(33) País EE.UU. (32) Fecha JULIO 02 DE 1999 (31) No. Solicitud 60/142 215

Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61K 31/19 // 31/13

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

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

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC (Protocolo No 17877 de Oct 22/97)	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina SI	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista	
Copia certificada de la primera solicitud	☐
Nota Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☒
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☒
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

||

NOMBRE RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

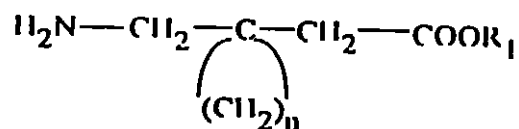
CC 3'792 584-Cartagena

TF No.59 363

UNA COMBINACIÓN SINERGETICA GABAPENTINA Y PREGABALINA

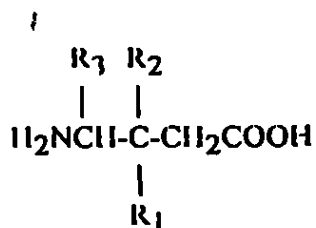
Antecedentes de la Invención

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 numero 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 craneales, 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 numero 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 metodo 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

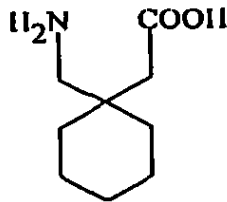
Las figuras 1 y 2 muestran el efecto de una proporción de 1 1 de una dosis fija de gabapentina y pregabalina en el mantenimiento de la CITH

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 .

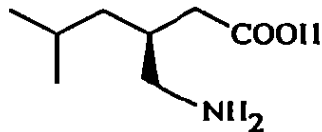
Descripción detallada de la Invención

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

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 Hiperálgesia Térmica

Se calculó la hiperálgesia 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 hiperálgesia 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

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 estas 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 carragenan 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 Hiperalgnesia 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)

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 braquial, 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, pildoras, 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 preparacion 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

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,

la composicion 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 mas 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

Capsulas

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

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.

Injectables

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.

Capsulas

100mg, 300 mg, 400 mg

Gabapentina, 95 mg de

Pregabalina, 5 mg de

Lactosa

Almidón de maíz

Talco

Gelatina

Dióxido de Titanio

Capsulas

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

Reivindicaciones

- 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

- 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 metodo 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

9 Un método de acuerdo con la reivindicación 7 caracterizado *
porque el dolor se selecciona de Hiperalgnesia, alodinia e
inflamatorio

Resumen

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

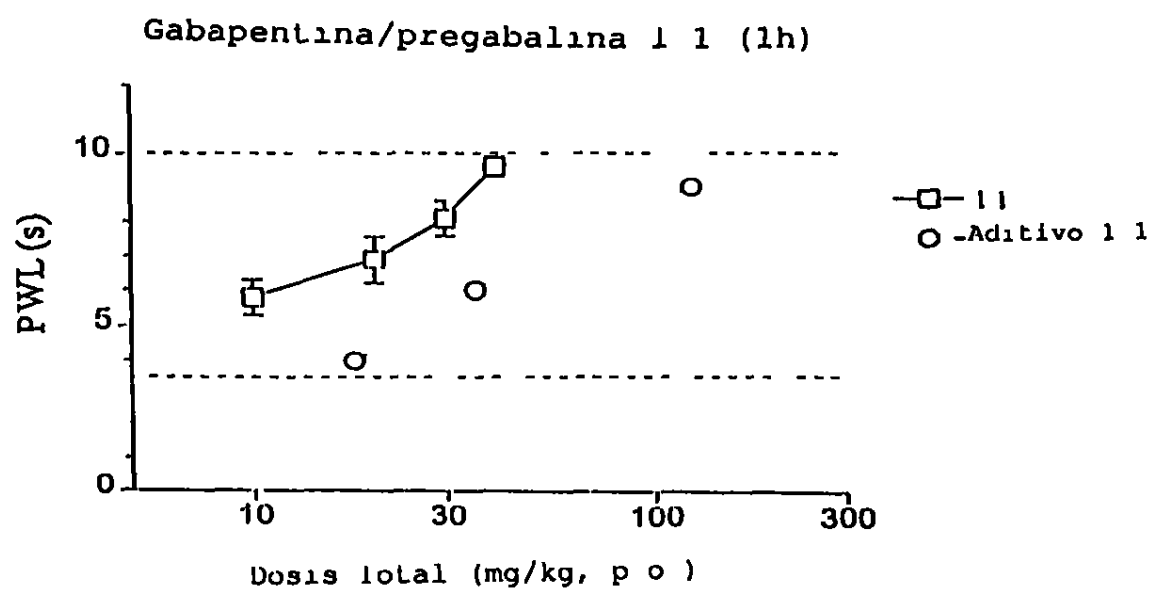


FIGURA 1

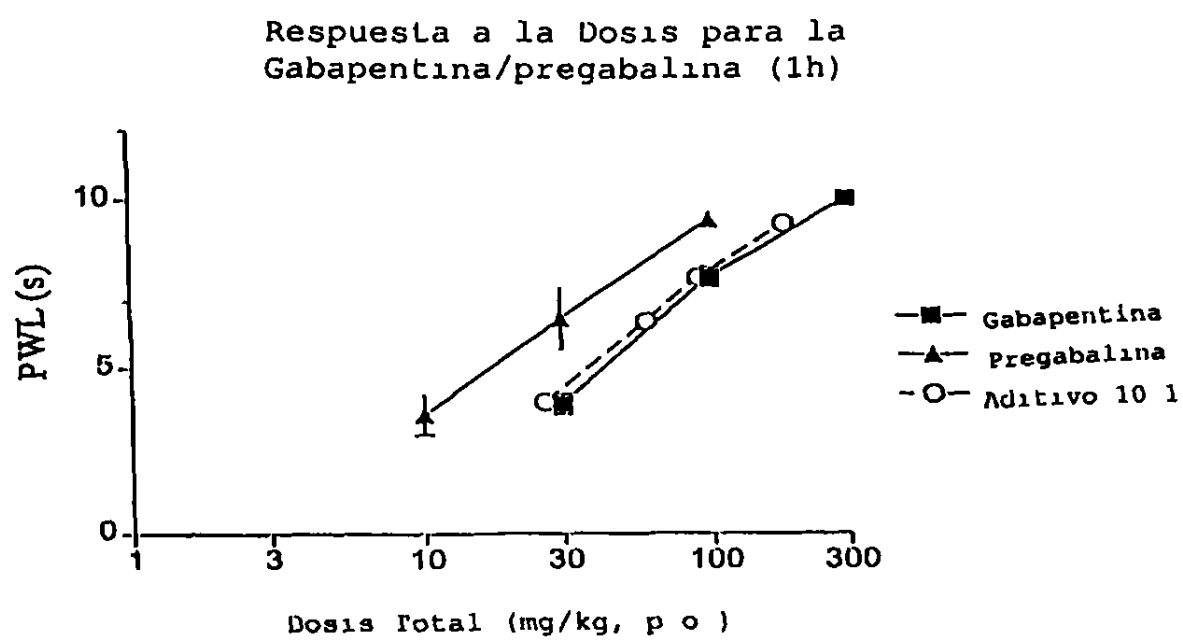


FIGURA 2

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

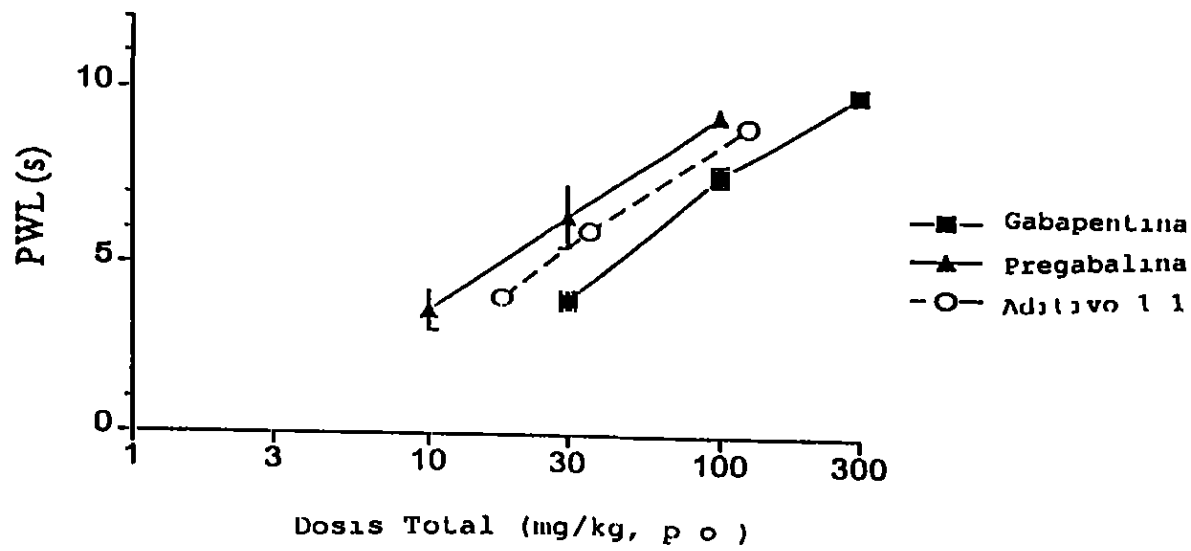


FIGURA 3

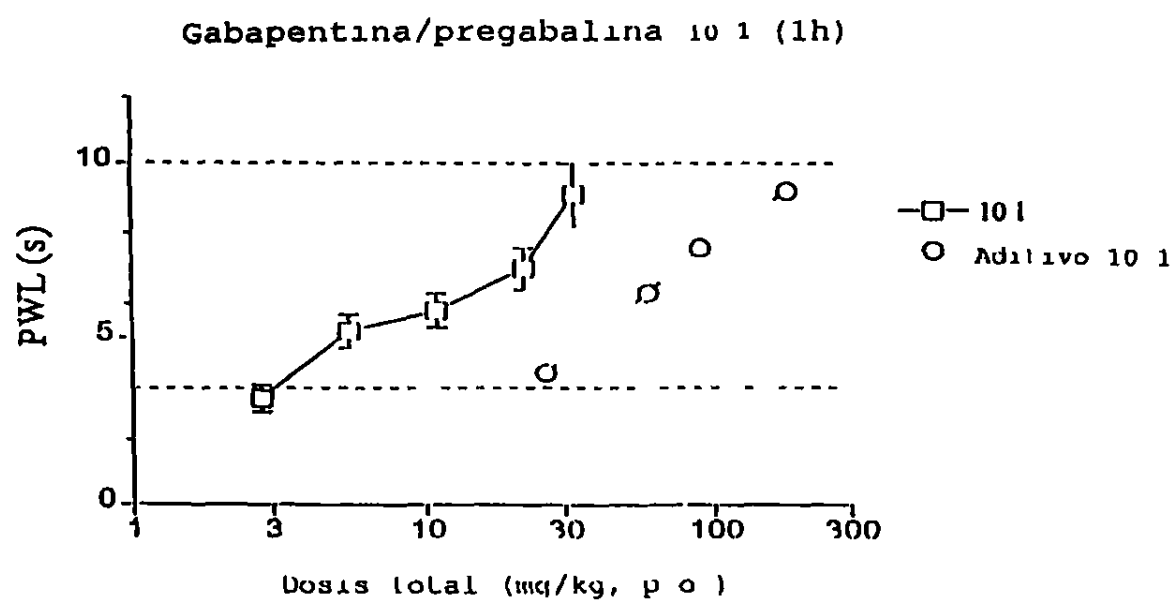


FIGURA 4

A0000060-01-MJA

A SYNERGISTIC COMBINATION GABAPENTIN AND PREGABALIN

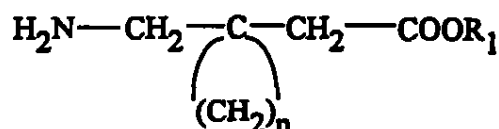
DM_FILE/PD A0000060PCT

-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.

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

15 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

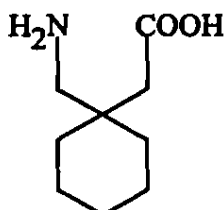
Figures 3 and 4 show the effect of a fixed dose 10 1 ratio of gabapentin and pregabalin on the maintenance of CITH

-3-

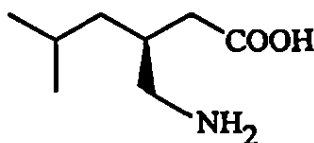
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Gabapentin is the generic name for the marketed product Neurontin®. The chemical name is 1-(aminomethyl)-cyclohexanecarboxylic 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

-5-

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.

15 **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.

20 **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.

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

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)

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.

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.

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

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

-8-

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 capsule, 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
5 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
10 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
15 or suspending agents, dyes, salts for controlling the osmotic pressure, buffers, etc.)
20

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

EXAMPLES

Capsules

- 25 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

30 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

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 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

Injectables

20 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

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

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
5 pregabalin or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof
- 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
10 in a ratio from 1 1000 and pregabalin is from 1 1000
- 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
15 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
- 7 A method for the treatment of pain in a mammal in need thereof
20 comprising concomitant administration of gabapentin or a
pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof and pregabalin or a
pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof
- 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 25 mg

- 9 A method for the treatment of pain according to Claim 7 wherein the pain is selected from hyperalgesia, allodynia, and inflammatory

-14-

ABSTRACT

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

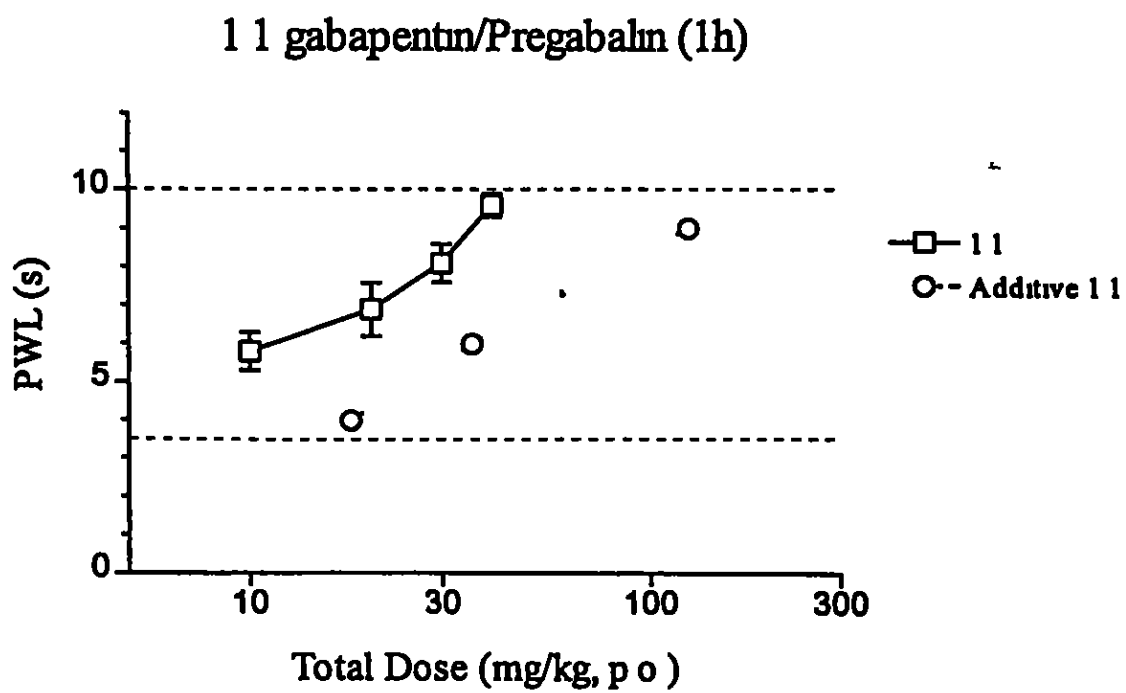


FIGURE 1

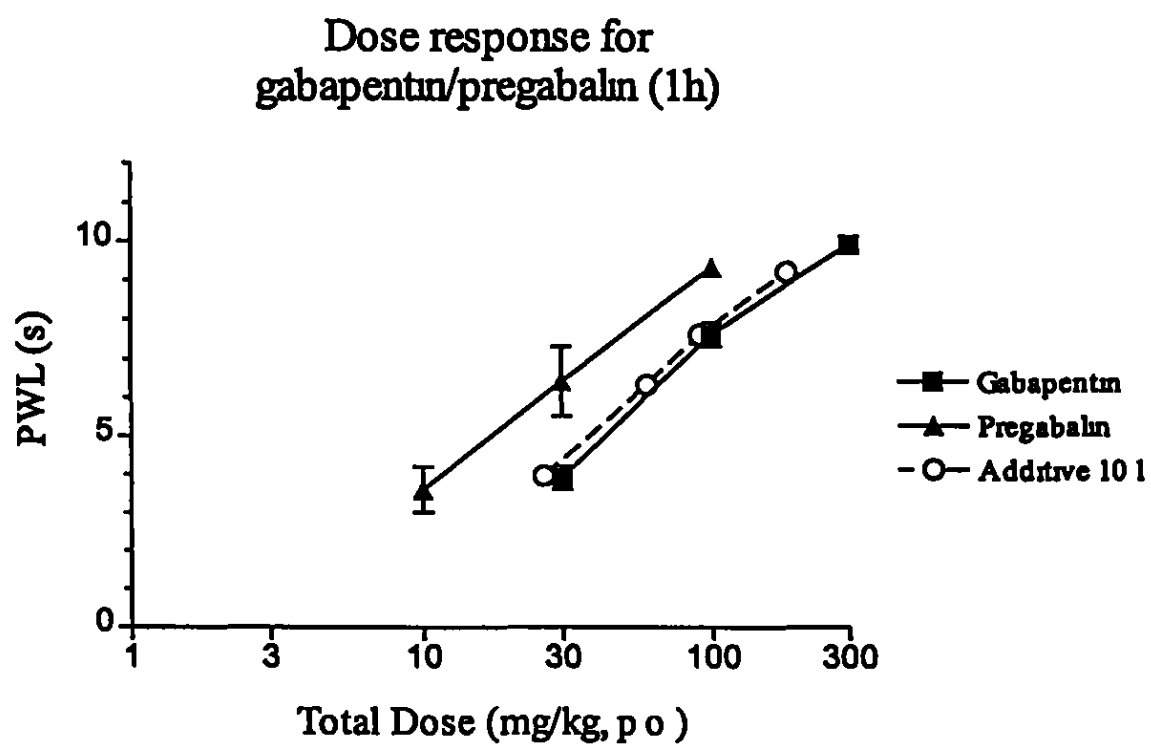


FIGURE 2

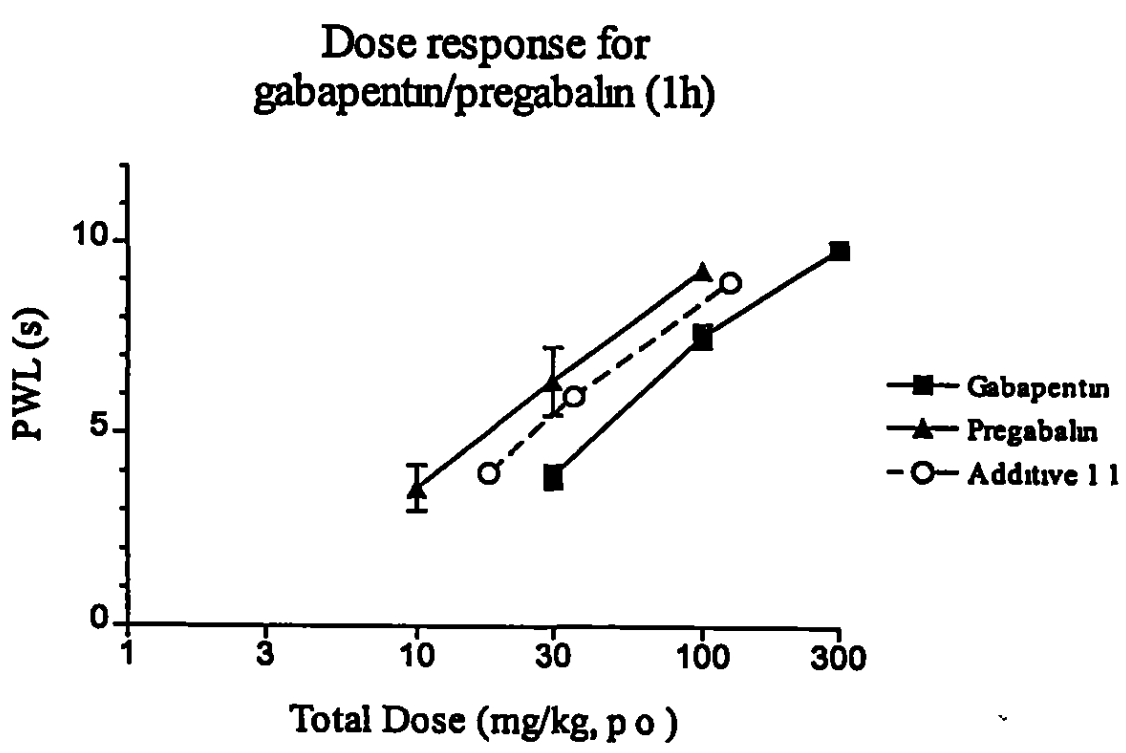


FIGURE 3

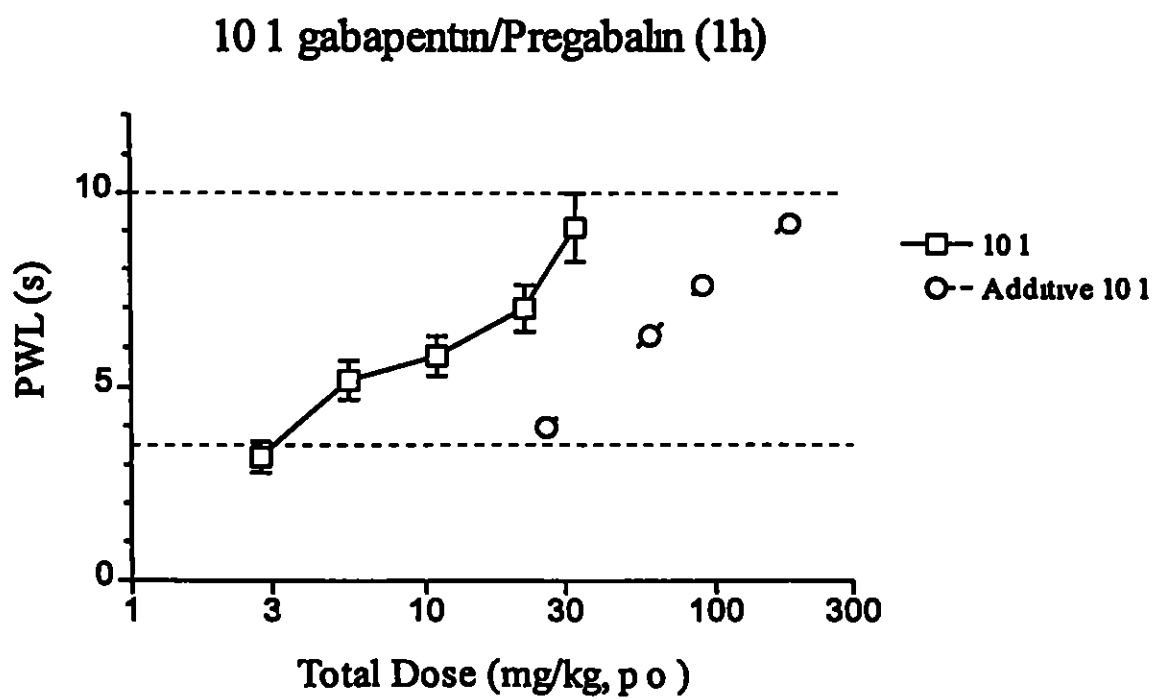


FIGURE 4

FIG. 1 1:1 GABAPENTIN / PREGABALIN (1h)

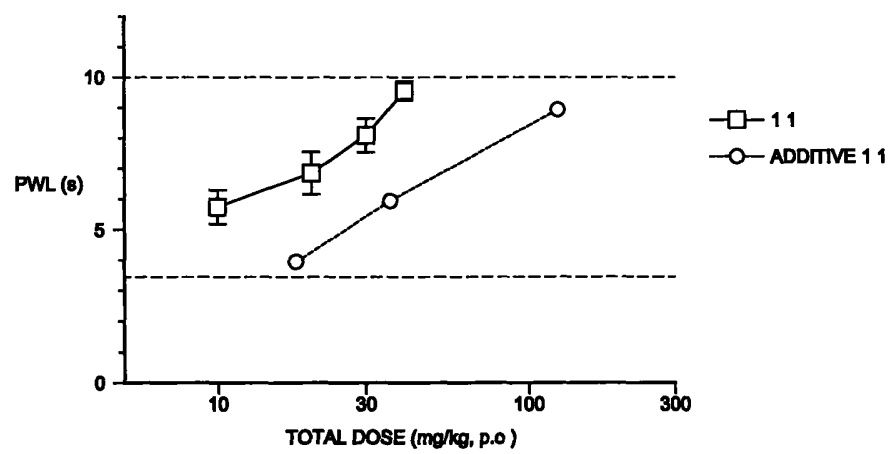


FIG. 2 DOSE RESPONSE FOR GABAPENTIN / PREGABALIN (1h)

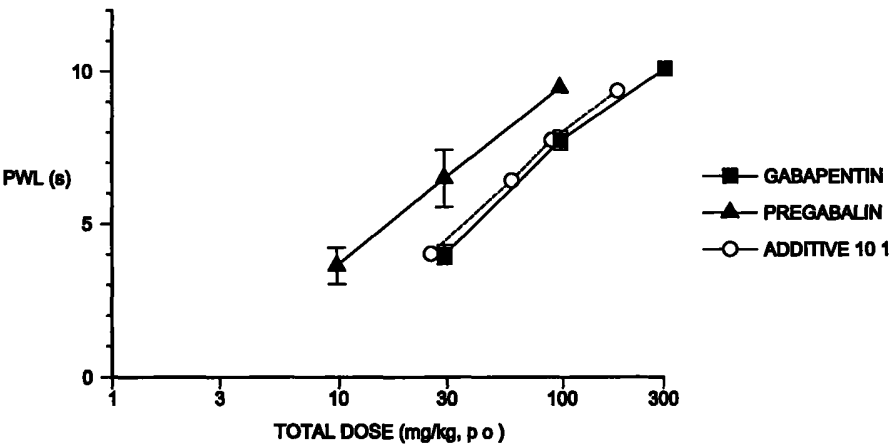


FIG. 3 DOSE RESPONSE FOR GABAPENTIN / PREGABALIN (1h)

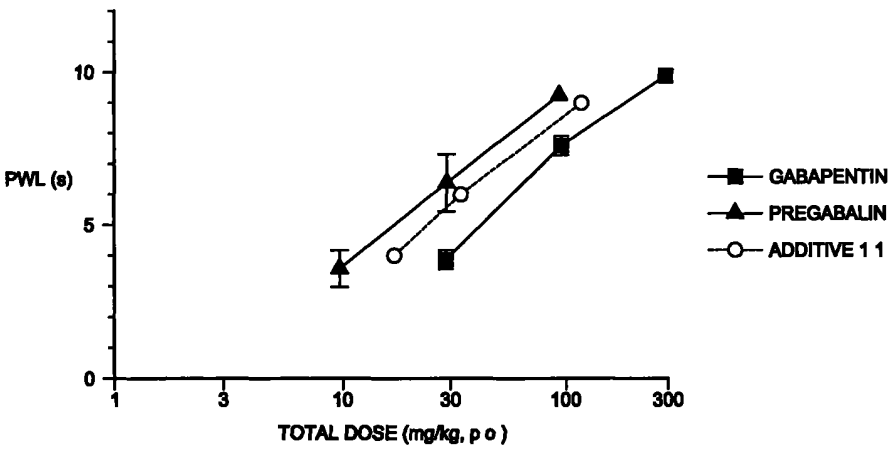
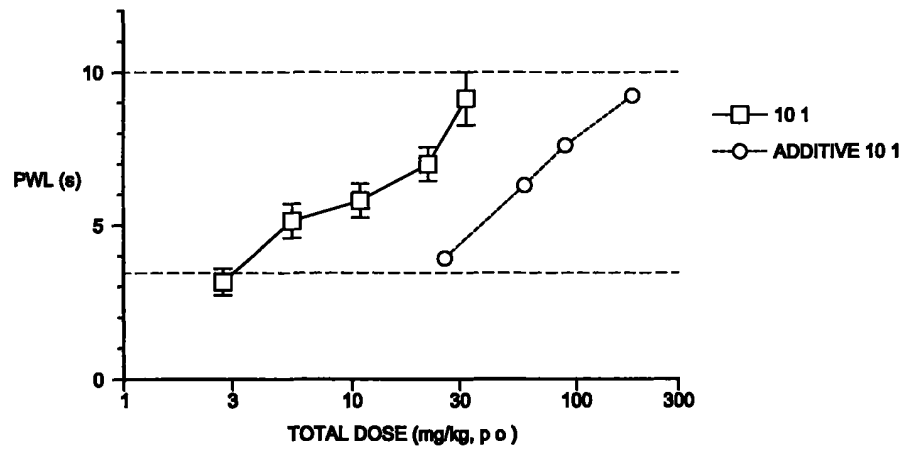
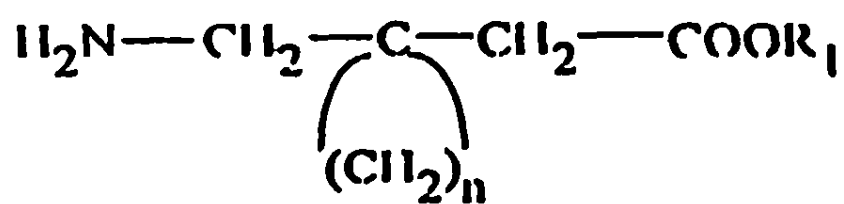
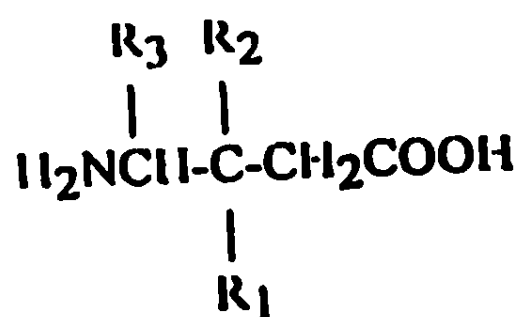


FIG. 4 10 1 GABAPENTIN / PREGABALIN (1h)



Nota
Se retiro el Extracto para Publicación
que corresponde al folio 56
202040

Nota
Los folios
54 Tarjeta archivo temático
55 " " propietarios,
fueron retirados para archivar
Ago 10 del 2000





55

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 40,704
FECHA JUNIO 30 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 00049385 00000000 Folios 59
Fecha (AND) 2000-06-30 17 07 01
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Valor PAGO
JUAN P SEPULVEDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2768193	1,621,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01 01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE 1ª	608,000 00
		TOTAL	\$ 608,000 00

SOL SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
Santa Fe de Bogota D.C Colombia



REQUISITOS MINIMOS PARA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion 00049385 00000000 Folios 59
Fecha (AMD) 2000-06-30 17 07 01
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones []
- Resumen []
- Comprobante de Pago []

COMPLETA []

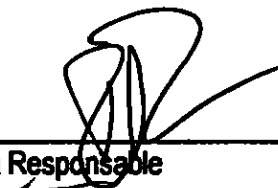
INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2 3-4
Fax 281 31 25 e mail info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D C - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-49385

Fecha- 4 de Julio del 2000

Se certifica que-

Desde fecha 22 de octubre de 1997 ,
del folio 94 235 al folio 94 238 del
libro de Protocolo N° 323 , obra el poder
N° 17 877 conferido por WARNER-
LAMBERT COMPANY

domiciliado(a) en Morris Plains, New Jersey
E U A

al doctor RODOLFO RODRIGUEZ MADRID y/o
CARLOS JULIO BUITRAGO y/o MARINA RODRIGUEZ

Representante en Santafé de Bogota D.C. Los
mismos

Facultad para desistir y sustituir si

Revisado

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA**

EXPEDIENTE 00-49386

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención

SI [X] NO [] NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art 14-a)

SI [X] NO [] NO APLICABLE [] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art 14-c de la Decisión 344, literal g) del art 4 del Decreto 117/94)

SI [x] NO [] NO APLICABLE [] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación (art 13-f de la Decisión 344 y el Decreto 298 del 17 de febrero de 1999)

SI [X] NO [] EXTEMPORANEAMENTE [] Revindicó prioridad, de acuerdo con lo previsto en el art 12 de la Decisión 344

SI [X] NO [] NO APLICABLE [] Indicó fuente normativa de reciprocidad (Decisión 344, art 12, Decreto 117/94, art 4 literal f)

SI [] NO [X] NO APLICABLE [] Contiene la copia de la solicitud de la cual reclama prioridad (art 14-b Decisión 344)

SI [] NO [X] NO APLICABLE [] Contiene la traducción oficial de las reivindicaciones de la primera solicitud de patente, avalada por el Ministerio de Relaciones Exteriores (arts 14-c Decisión 344, 4-e) Decreto 117/94, Circular externa número 004 de 1997)

SI [] NO [X] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES Y OTROS

En consecuencia, se conceptua que esta solicitud

SI [] NO [X] Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [] NO [X] Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente

Santafé de Bogotá, D C , 4 de Julio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221 2 3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá D C Colombia

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1286

00 049 385

A 61 K 31/19 // 31/13

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art 8, Art 13-a)
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a)
 SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art 13-e)
 SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art 13-b)
 SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art 13-c)
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art 14-c junto con el literal d) del Art 4 del Dto 117 /94)
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art 14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980)
 SI ☒ NO ☐ Contiene una o mas reivindicaciones en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art 13-d)
 SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art 14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94)
 SI ☒ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art 14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94)
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)

SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D C ,

Agosto 10 del 2000

EXAMINADOR TECNICO 

202007

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-49385

AUTO 2290

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO Reconocer personería al doctor RODOLFO RODRIGUEZ MADRID como apoderado de la Sociedad solicitante en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementé los antecedentes señalados en el examen de forma

ARTICULO TERCERO Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

22 AGO 2000

Dado en Santafé de Bogotá D C , a los _____

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D C , notificado por anotación en estado de esta misma fecha

24 AGO. 2000

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA