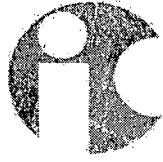


0909



QF
PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

OK
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

09-128266

21. EXPEDIENTE N° _____
54. TÍTULO COMPOSICIÓN FARMACEUTICA QUE COMPRENDE LA
COMBINACIÓN DE UN AGENTE ANTIINFLAMATORIO NO
ESTEROIDEO Y UN AGENTE ANTICONVULSIVANTE.
51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/197
71. SOLICITANTE WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE, AG.
DOMICILIO Zug, Suiza 624
74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
22. BOGOTÁ, D.C. _____

Canon
21-12-2009



No. 09-128266- 00000-0000

Fecha: 2009-11-11 15:15:17 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **WORLD-TRADE**
IMPORT-EXPORT, WTIE, AG.

Dirección: Baarerstrasse 73, CH-6302 Zug,
Suiza.

Nacionalidad o domicilio: Zug, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ**
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088

Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/MX2008/000060

Fecha 19 de mayo de 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/143489 A1

Fecha 27 de noviembre de 2008

6 TÍTULO (54) COMPOSICIÓN FARMACEUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE UN
AGENTE ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO Y UN AGENTE ANTICONVULSIVANTE.

7 Clasificación Internacional (51)

A61K 31/197 A61P 25/02
A61K 31/5415

8 Prioridad

(33) País de Origen

MÉXICO

(32) Fecha

21 de mayo de 2007

(31) Número de Solicitud

MX/a/2007/006091

SI ☒ NO ☐

9 Comprobante de pago No. 09 - 76.209

Fecha 9 de octubre de 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 76,209
FECHA : OCTUBRE 9 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-128266-00000-0000

Fecha: 2009-11-11 15:15:17 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130829171	08/10/2009	76,140,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-2371
2

ANEXOS

INVENTORES

1.)

GARCÍA, ARMENTA, Maria, Elena

(Del Greco No. 5259, Col. Real Vallarta, C.P. 45020 Guadalajara, Jalisco, México);

2.)

SANTOS, MURILLO, Josefina

(Arcoiris No. 916, Arcos de Zapopan, C.P. 44600 Zapopan, Jalisco, México);

3.)

ÁLVAREZ, OCHOA, Victor, Guillermo

(Paseo del Tabachin No. 131, La Herradura, C.P. 45222 Zapopan, Jalisco, México).

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6. Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de
WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE AG

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
SUIZA

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en
Baarerstrasse 73, CH-6302, Zug, Suiza

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y **CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ**, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia lesleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

Granted and signed at

on this day of

Firma / signature

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of
World Trade Import-Export, WTIE AG

an organization existing under the laws of

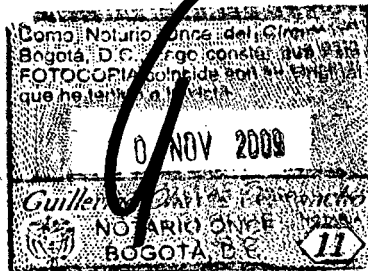
Switzerland

and in present execution of its business activity, domiciled at

Baarerstrasse 73, CH 6302, Zug, Suiza

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and **CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ**, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.



DECLARACIÓN NOTARIAL

Marco Strahm, Notario del Cantón de Berna (Suiza), registrada en el registro de notarios del Canton de Berna (Suiza), con oficinas en Berna (Suiza), certifica:

que la firma que antecede impuesta por Jakob Hartmann es auténtica-, que el signatario desempeña actualmente el cargo de miembro del consejo de administración, con firma individual

de WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT WTIE AG, compañía con oficinas registradas en Zug (Suiza), CH-170.3.629.811-8;

que dicha Compañía está domiciliada en c/o TRIBEG Treuhand AG Zug, Baarerstrasse 73, 6302 Zug (Suiza)

y actualmente existe y, está organizada de acuerdo con las leyes de Suiza.

Todos los hechos anteriores me constan por haber examinado los documentos siguientes y de todo ello doy fe: extracto del registro mercantil.

El Notario Público

X1704726



NOTARIAL CERTIFICATE

Marco Strahm, notary of the canton of Berne (Switzerland), registered in the register of notaries of the Canton of Berne (Switzerland), with office in Berne (Switzerland) certifies:

that the preceding signature by Jakob Hartmann is authentic, that the signer has the current position of Member of the Board of Directors, authorized to sign on behalf of the company with single signature

of WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT WTIE AG, with registered office at Zug (Switzerland), CH-170.3.629.811-8);

that said company is addressed at c/o TRIBEG Treuhand AG Zug, Baarerstrasse 73, 6302 Zug (Switzerland)

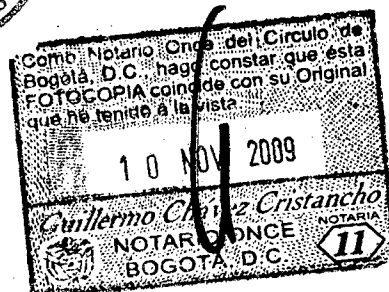
and it actually exists and is organized in accordance with the laws of Switzerland.

All the foregoing facts are known to me due to me having examined the following documents to which I, the Notary, attest: abstract of the commercial registry.

Certified at the office of the Notary on the twenty-five February twothousandandeight.

25 February 2008

Notary Public



ANTONIO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Confederación Suiza, Cantón de Berna

El presente documento público

2. ha sido firmado por Marco Strahm

3. actuando en calidad de notario

4. se halla sellado/timbrado con notario del cantón de Berna

Certificado

5. en Berna 6. el 26/02/2008

7. por Ursula Liechti

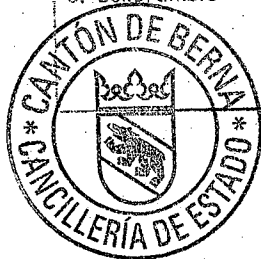
funcionario/a de la Cancillería de Estado del cantón de Berna

8. con el número: 708

9. Sello/timbre

10. Firma

U. Liechti



Tasa: CHF 15.-



RESUMEN DE LA INVENCION.

La presente invención esta relacionada con una
5 composición farmacéutica compuesta por la combinación
sinérgica de un agente anticonvulsivante, como lo es el
principio activo: Gabapentina y un agente
antiinflamatorio no esteroideo, como lo es el principio
activo: Meloxicam, los cuales se encuentran formulados
10 en una sola unidad de dosificación para ser
administrada por vía oral, misma que esta indicada para
el tratamiento del Dolor Neuropático provocado por
diversas etiologías.

6

**COMPOSICIÓN FARMACEUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN
DE UN AGENTE ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO Y UN AGENTE
ANTICONVULSIVANTE.**

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención ha sido desarrollada para ser utilizada en el campo de la industria farmacéutica y describe una composición farmacéutica compuesta por la combinación sinérgica de un agente antiinflamatorio no esteroideo, como lo es el principio activo:
- 10 Meloxicam y un agente anticonvulsivante, tal como el principio activo: Gabapentina, los cuales se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación, misma que está indicada para el tratamiento del Dolor Neuropático provocado por diversas etiologías.
- 15 La combinación de los agentes terapéuticos mencionados anteriormente produce un mayor efecto cuando son administrados en conjunto en una sola unidad de dosis a diferencia de cuando éstos se administran de forma independiente, generando beneficios como lo son:
- 20 menores dosis administradas, mayor rapidez del efecto terapéutico y menores efectos colaterales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El dolor es una experiencia que ha formado parte de la existencia humana desde que comenzó la creación del hombre sobre la tierra. Al transcurrir por las
5 diferentes épocas en las que ha vivido el ser humano, éste, según su grado de conocimiento, trataba de explicar las causas y los mecanismos que producían el dolor.

De acuerdo a la diversidad de culturas existentes,
10 el dolor ha adquirido diferentes significados y es asociado a un sinfín de sentimientos. En nuestra cultura, el dolor es percibido desde dos importantes puntos de vista: como una sensación de amenaza a la integridad física y/o biológica de un individuo, lo que
15 revela una enfermedad para la cual se requiere buscar una cura; o como una emoción que provoca sufrimiento y que es ocasionada por la ruptura de relaciones interpersonales, laborales, etc.

El ser humano percibe de forma constante una gran
20 cantidad de estímulos desde su cuerpo (internos), así como del medio ambiente (externos) que llegan a su corteza cerebral, son analizados e integrados por el cerebro y éste emite una respuesta para cada uno de

ellos. El dolor es producto de distintos estímulos que tienen como principal función la de alertar al organismo y de acuerdo a la intensidad que tenga cada estímulo, puede o no convertirse en nocivo para el
5 cuerpo humano.

El Dolor es una experiencia emocional (subjetiva) y sensorial (objetiva) desagradable que se asocia con una lesión tisular, siendo éste el síntoma más frecuente por el cual los pacientes acuden a
10 consultarse con los médicos.

El Dolor esta clasificado de acuerdo a diversas categorías las cuales se describen a continuación: según el Tiempo de Evolución, pudiendo ser de dos tipos: **Dolor Crónico**, que es el dolor que dura más de
15 tres meses y **Dolor Agudo**, que es el dolor que generalmente dura alrededor de dos semanas; según su Fisiología, pudiendo ser: **Dolor Fisiológico**, que es el producido por una estimulación breve de los nociceptores (receptores del dolor) que provoca una
20 activación de las vías nociceptivas manifestada por una sensación dolorosa de pocos minutos de duración y poca lesión tisular; **Dolor Inflamatorio**, que es un estímulo más prolongado en tiempo, provocado usualmente como

consecuencia de una lesión tisular que ha llegado a un estadio de inflamación, en el cual existe una activación permanente de las vías nociceptivas que puede evolucionar a la resolución del dolor cuando cesa la inflamación al cabo de días, a la cronicidad o a la transformación en un dolor neuropático; y **Dolor Neuropático**, en el cual el estímulo nociceptivo ha provocado una lesión nerviosa, de tal manera que el dolor se manifiesta ante la presencia de estímulos mínimos e incluso sin que éstos existan; y según la Localización del Dolor, pudiendo ser: **Dolor Somático**, que es un dolor sordo, continuo y bien localizado, producido por la activación de los nociceptores encontrados en la piel, hueso y partes blandas; **Dolor Visceral**, que es un dolor pobremente localizado, profundo y opresivo, ocasionado por la activación de los nociceptores presentes en procesos tales como: infiltración, compresión, distensión, tracción o isquemia de vísceras pélvicas, abdominales, torácicas y espasmos de la musculatura lisa en vísceras huecas. Cuando es agudo se acompaña frecuentemente de manifestaciones vegetativas como náuseas, vómitos, sudoración, taquicardia y aumento de la presión

arterial, siendo frecuente que el dolor se refiera a localizaciones cutáneas que se encuentran distantes de la lesión que motiva dicha manifestación.

En la actualidad, el Dolor Neuropático es uno de los mayores problemas en el campo del dolor crónico no neoplásico y también del dolor provocado por cáncer, convirtiéndose en un gran desafío para la industria farmacéutica el realizar la investigación y el desarrollo de alternativas farmacéuticas que aporten beneficios para el control y tratamiento del dolor de tipo neuropático, el cual esta considerado como uno de los más frecuentemente encontrados en la práctica clínica; sin embargo y a pesar de dicha consideración, la eficacia y el éxito de su tratamiento permanece aún distante.

El Dolor Neuropático influye de forma significativa en el funcionamiento efectivo y la calidad de vida de las personas que lo padecen, ya que presentan dificultad para dormir, concentrarse, trabajar, caminar, falta de energía, somnolencia, depresión, e incluso algunas personas manifiestan dificultad para vestirse dado que el contacto de la

ropa sobre la piel genera una sensación de ardor insoportable.

El dolor neuropático es provocado por la presencia de daño neurológico de cualquier origen en los nervios
5 periféricos, que son estructuras del sistema nervioso que se encargan de llevar la información que proviene del cerebro desde la médula espinal hacia todos los órganos del cuerpo, y viceversa. Pueden provocar problemas en el movimiento y en las sensaciones, y
10 dependiendo de la magnitud del daño, los problemas que se pudieran presentar van desde una pequeña molestia hasta la parálisis o la pérdida total de la sensibilidad.

El dolor neuropático, producto de alteraciones en
15 el sistema de transmisión nociceptiva es un grave síndrome con gran repercusión sobre el paciente. La Diabetes mellitus es la enfermedad endocrina más frecuente y una de las principales causantes de dolor neuropático.

20 El dolor neuropático es un síndrome que agrupa a numerosas enfermedades, mecanismos fisiopatológicos, topografía y manifestaciones clínicas. El dolor neuropático no existe como una entidad única, no se

trata de un solo síntoma, ya que lo forman una variedad de síntomas sensoriales positivos con mecanismos fisiopatológicos diferentes que los pacientes manifiestan como dolor ya que evocan una emoción negativa. En un mismo paciente puede coexistir más de un síntoma que será debido a más de un mecanismo diferente, de la misma forma, pacientes que presentan los mismos síntomas responden de un modo diferente al mismo tratamiento, sin que sepamos predecir que
5
10 pacientes van a responder a un determinado tratamiento.

El dolor crónico puede tener distintos orígenes, pudiendo tratarse de dolor nociceptivo o de dolor neuropático. El dolor nociceptivo es consecuencia de un estímulo mecánico, térmico o químico, por daño directo
15 o inflamación de tejidos somáticos o viscerales, activándose los nociceptores del sistema musculoesquelético, cutáneos o viscerales y respondiendo al estímulo en forma de potencial de acción. Este tipo de dolor suele corresponder en
20 intensidad al estímulo que lo desencadena y su objetivo es defender al organismo de una agresión externa.

El dolor neuropático es un síndrome doloroso muy complejo, con diversos síntomas y signos que fluctúan

con el tiempo en número e intensidad. El dolor neuropático es resultado de un daño o alteración del sistema nervioso, ya sea a nivel periférico, central o ambos, produciéndose una alteración en la transmisión nerviosa del dolor, por lo que se desencadena en ausencia de estímulos reconocibles. Es muy frecuente en la practica clínica, observándose en un 2 a un 40% de la población que acude a consulta médica. Ejemplos de síndromes con dolor neuropático son: los cuadros clínicos producidos por infecciones virales (Herpes simple y zoster, neuralgia post-herpética, VIH asociado a neuralgia); las alteraciones metabólicas (Diabetes mellitus: neuropatía diabética); síndrome de dolor regional complejo; trauma del nervio periférico o atrapamiento (como en la neuralgia del trigémino o el dolor del miembro fantasma); síndrome de dolor post-accidente (isquémico, cerebrovascular); traumatismo del tronco nervioso; algunos tipos de dolor relacionado con las neoplasias o con su tratamiento; alteraciones de la médula espinal (como la esclerosis múltiple).

Tipos de Neuropatías Periféricas.

-Polineuropatía periférica. Es la forma más frecuente de presentación. Su localización suele ser

simétrica y distal en MMII con distribución "en calcetín" y produce acorchamiento, parestesias, hiperestesias intensas y dolor. El dolor puede ser intenso, urente y suele empeorar por la noche, acompañándose de hiperestesias que hacen que el paciente no tolere el roce de la sabanas.

La afectación de las fibras propioceptivas origina alteraciones de la marcha y artropatía (articulación de Charcot). A la exploración física destaca la abolición de los reflejos tendinosos y la pérdida de la sensibilidad vibratoria.

-Polineuropatía simétrica proximal. Se caracteriza principalmente por una pérdida de fuerza que afecta sobre todo la cintura pelviana.

Amiotrofia diabética: Se produce un déficit motor asimétrico en músculos proximales de los MMII.

Mononeuropatías: Con afectación característica de pares craneales (III, IV y VI). Las lesiones suelen ser unilaterales y de buen pronóstico.

Radiculopatía: Es un síndrome sensitivo en el que el dolor aparece en la distribución de uno o varios nervios raquídeos, principalmente en la pared torácica o abdominal.

-Neuropatía autonómica: Puede afectar a múltiples órganos. El aparato gastrointestinal es uno de los más afectados, pudiendo manifestarse como disfunción esofágica, alteraciones de la deglución, retraso en el
5 vaciamiento gástrico, diarreas (postprandiales y nocturnas) o estreñimiento. A veces se observa hipotensión ortostática y síncope manifiesto. Puede aparecer impotencia y eyaculación retrógrada. La vejiga neurógena puede obligar a la colocación de una sonda
10 permanente. Otras posibles manifestaciones son la sudoración excesiva, la dishidrosis, las alteraciones pupilares y las hipoglucemias inadvertidas.

La diabetes mellitus es la enfermedad endocrina más frecuente, su incidencia oscila entre 1 y 2% de la
15 población. La forma más frecuente es la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). El dolor neuropático es una de las complicaciones más frecuentes y molestas del paciente diabético, afectando aproximadamente a un 45% de los diabéticos de más de 25
20 años de edad y a más del 50% de pacientes diabéticos de más de 60 años de edad. El dolor puede presentarse en varios de los distintos tipos de neuropatía diabética, pero tiene una incidencia y grado de intensidad

variable y su naturaleza es subjetiva. Aunque rara vez es causa directa de mortalidad, sí es de morbilidad y puede afectar casi a cualquier parte del sistema nervioso.

5 El dolor neuropático en pacientes diabéticos se asocia frecuentemente con una repercusión en el estado de ánimo, alteraciones del sueño, sufrimiento emocional, deterioro funcional y alteraciones en las relaciones sociales, lo que provoca que la calidad de
10 vida del paciente disminuya de manera considerable. No obstante, sólo una minoría de los pacientes que presentan neuropatía diabética refieren sintomatología clínica, por lo que la ausencia de síntomas no descarta la presencia de la neuropatía.

15 La neuralgia post-herpética (NPH) no es una continuación del herpes zoster, sino una complicación del mismo. El Herpes zoster (HZ) es una enfermedad ocasionada por un virus, caracterizada por dolor radicular unilateral, que se suele acompañar de una
20 erupción vesiculosa, normalmente limitada al dermatoma inervado por un mismo ganglio sensitivo, automilitada en el tiempo a unas tres semanas, resolviéndose habitualmente sin complicaciones. Se entiende por NPH

al dolor continuo a lo largo de un nervio y de sus ramificaciones, por lo común sin fenómenos inflamatorios, que acontece durante más de un mes una vez desaparecidas las lesiones cutáneas, otros autores
5 lo consideran a partir de dos meses. El Forum Internacional para el Tratamiento de Herpes ha introducido un nuevo término " dolor asociado al zoster" donde el dolor se mantendría de forma continuada a lo largo de todo el proceso. Así pues,
10 durante el rash y en la fase aguda del herpes puede haber dolor y por supuesto precisar tratamiento, pero lo que realmente nos preocupa es el dolor crónico tras la curación de la fase aguda, que puede persistir durante meses y años. La incidencia de HZ es de $125/10^5$
15 /año en la población general. No parece haber predisposición estacional, ni sexual, ni racial. La incidencia de HZ es muy baja en niños y en adultos hasta la quinta década de la vida, incrementándose en ancianos (mayores de 80 años $5-10/10^3$ pacientes/año)
20 probablemente por una disminución de la inmunidad, siendo la causa de mayor incidencia en pacientes con enfermedades malignas e inmunosupresión iatrogénica (trasplantes de órganos, entre otros), variando su

incidencia del 2 al 50%. El HZ oftálmico presenta una incidencia del 10-17% de los casos de HZ, siendo el más frecuente después del HZ torácico. Se estima que el 10% de los pacientes que padecen un HZ tendrán una NPH, el 50% de los mayores de 60 años y el 75% de los mayores de 70 años. Según Watson, el 5% de los pacientes que han padecido HZ sufren dolor severo a los tres meses y entre el 2-3% al año. La forma clínica más frecuente es la intercostal afectando a uno o dos pares de raíces y ganglios intercostales de un lado, con la aparición de vesículas en disposición metamérica, que progresivamente pueden adoptar una posición semicircular, desde la línea media posterior hasta el plano anterior. A la vez surgen los dolores locales de tal intensidad que pueden llegar a dificultar la propia respiración. El HZ bilateral es poco frecuente.

La lesión más frecuente de los pares craneales es en el trigémino y con frecuencia existe una inflamación del ganglio de Gasser. Generalmente la erupción herpética se limita a una sola rama, siendo la oftálmica la más frecuentemente afectada, dando lugar al HZ oftálmico, que se acompaña de: dolor en el 93% de los pacientes (persiste a los seis meses en el 31% de

los casos, porcentaje que asciende al 71% de los casos en los mayores de 80 años). Las localizaciones más frecuentes del HZ son: torácica, craneal, I-II rama del trigémino y finalmente, la porción lumbar y sacra.

5 El dolor neuropático no solo causa dolor intenso a largo plazo y reduce la calidad de vida de las personas, también produce una disminución de la capacidad de trabajo y una necesidad aumentada de los servicios para el cuidado de la salud. Ahora es bien
10 sabido que el daño al sistema nervioso central y periférico produce una cascada de eventos neurobiológicos en el cordón espinal y en las estructuras del cerebro que reciben información del área dañada. En estos cambios interviene la
15 sensibilización además de una gran variedad de manifestaciones clínicas, incluyendo dolores exagerados y prolongados, así como diferentes tipos de dolores evocados, en los cuales el dolor se extiende a estructuras de tejidos distantes.

20 El dolor neuropático es representativo en un grupo heterogéneo de enfermedades con diferente etiología, entre las cuales podemos encontrar al cáncer y la diabetes. El dolor neuropático también difiere con

respecto a su localización, ya que los desórdenes generados entre el receptor periférico y el cerebro pueden existir en cualquier parte del cuerpo. Existen diversos ejemplos del dolor neuropático, entre los
5 cuales se incluye: el dolor fantasma, debido a la gran mayoría de nervios periféricos largos; dolor por avulsión del plexo, debido a lesiones de raíces periféricas; y el dolor post-apoplejía como una consecuencia de la disrupción del tracto espino-
10 trigémino-talámico o sus proyecciones corticales.

No obstante la heterogenicidad en la etiología y localización anatómica, los dolores neuropáticos comparten ciertas características, incluyendo dolor en las áreas afectadas con pérdida de la sensibilidad
15 (estímulos independientes), dolor evocado (estímulos dependientes), hiperexcitabilidad, sensaciones posteriores, suma del dolor y el envolvimiento simpático. Esta combinación de síntomas y signos son compatibles con una sensibilización de primero, segundo
20 o tercer orden de neuronas en el sistema nervioso central que pierden parte de su asociación normal en su intervención. Bajo estas condiciones, el dolor neuropático está asociado a la intervención que esta

sustituida con un influjo aferente alterado. De hecho, la sensibilización es ahora considerada como un fenómeno esencial detrás de los dolores neuropáticos persistentes.

5 De estudios en animales y en pacientes, hemos reunido nuevas ideas acerca de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y fenómenos evocados con el dolor neuropático. Entre los mecanismos que contribuyen a la manifestación de dolor neuropático se
10 encuentran:

- Actividad patológica en los nociceptores o en los axones separados, los cuales inducen cambios secundarios en las neuronas centrales que procesan los estímulos que son transmitidos del cordón espinal hacia
15 el cerebro, produciendo finalmente hiperexcitabilidad y manifestación de dolor espontáneo y evocado.

- Pérdida a largo plazo de fibras C, lo que provoca que se realice una reorganización anatómica del cuerno dorsal, en la cual largas fibras mielinizadas
20 crecen e invaden las láminas externas del cuerno dorsal, en donde la mayoría de neuronas específicas nociceptivas están localizadas. En esta reorganización se asume que existe un aumento de la alodinia

localizada en la piel evocada al rozamiento, manifestándose a pesar de existir una falla severa en la función del nociceptor en la piel alodínica.

- Reacciones inflamatorias del tronco nervioso, las cuales pueden inducir la actividad ectópica en los nociceptores aferentes primarios y ser una causa potencial de dolor espontáneo y alodinia.

- Actividad incrementada en el sistema nervioso simpático, que puede liberar noradrenalina de las terminales simpáticas y expresar a nuevos receptores en la neurona nociceptiva aferente, dando como resultado una prolongación de la actividad en los nociceptores sensibilizados y el mantenimiento del dolor y la alodinia.

- Cambios neuroplásticos, como consecuencia de una lesión periférica o central alteran el procesamiento y modulación central del dolor.

Una forma útil de distinguir el dolor neuropático es identificar si es un dolor por estímulo independiente o estímulo dependiente (evocado) a través de una prueba clínica simple. Existen muchos tipos de dolor evocado que puede ser causado por diferentes mecanismos y responden diferencialmente a un agente en

particular. Este acercamiento hace posible, al menos teóricamente, determinar el tratamiento racional para el dolor neuropático. Sin embargo, es importante tener en mente ciertos puntos. En los pacientes individuales, 5 la mayoría de los síntomas y signos pueden estar presentes simultáneamente y la respuesta a una droga en particular puede estar comprometida. Adicionalmente, los pacientes con la misma enfermedad pueden presentar diferentes síntomas. Finalmente, no es claro todavía 10 como los mecanismos se trasladan a síntomas y no es posible actualmente predecir el éxito de un tratamiento sobre las bases de un análisis de síntomas en pacientes individuales.

Los cambios moleculares responsables de los 15 dolores neuropáticos son múltiples, una descripción detallada de cada uno de ellos va mas allá de esto. Sin embargo, cuatro de estos cambios moleculares merecen mención:

1.- Acumulación y nueva expresión de los canales 20 de calcio en la periferia.

2.- Actividad incrementada de las subpoblaciones del receptor de glutamato, en particular, la del receptor N-metil-D-aspartato.

3.- Reducción del ácido gama aminobutírico (GABA-érgico), inhibición.

4.- Cambios en la penetración de calcio dentro de las células.

5 Estos cambios moleculares pueden ser modificados por ciertos fármacos, entre los cuales se encuentran los anticonvulsivos que representan un grupo importante.

El papel del Óxido Nítrico en el dolor neuropático
10 ha sido comprobado. El óxido nítrico puede participar en la generación y perpetuación del dolor crónico asociado con una lesión en el tejido nervioso. Se observó que la actividad de la enzima sintasa del óxido nítrico (ONS) está aumentada en los ganglios de la raíz
15 dorsal pero disminuida en la médula espinal de ratas con dolor neuropático resultado de

una lesión en los nervios periféricos. Se conoce también que la administración de inhibidores de la síntesis del óxido nítrico bloquea el desarrollo de
20 hiperalgesia térmica inducida por una lesión constrictora crónica y la alodinia táctil inducida por ligadura de los nervios espinales L5/L6, en donde este último efecto es revertido por la administración de L-

arginina en una forma dependiente de la dosis del sustrato del óxido nítrico. Estos datos sugieren que el óxido nítrico tiene un papel funcional en la génesis y modulación del dolor neuropático. Al igual que en otros
5 estados dolorosos, en el dolor neuropático el papel del óxido nítrico depende de la enzima que esta involucrada en su síntesis lo que va a determinar la cantidad de óxido nítrico generado. En el dolor neuropático parece que la enzima ONSn es la que esta principalmente
10 involucrada, pues datos experimentales demuestran que las enzimas ONSe y la ONSi no son detectables en la médula espinal y en los ganglios de la raíz dorsal luego de la ligadura del nervio y en el momento en que se ha manifestado plenamente el dolor neuropático. Sin
15 embargo, recientemente se reportó un aumento en la expresión de las enzimas ONSi y la ONSe en el nervio ciático comprimido, aumento que fue atribuido a la expresión de las enzimas en macrófagos activados en células de Schwan, respectivamente en respuesta a la
20 inflamación secundaria ocasionada por una lesión en el nervio. Pero además, la relación causa - efecto de la expresión de la enzima ONSn en la generación y mantenimiento del dolor también es cuestionada. Así, si

bien la ligadura del nervio induce una moderada expresión de la enzima ONSn en los ganglios de la raíz dorsal que precede a la alodinia, la expresión de la enzima ONSn permanece elevada a pesar de la total
5 recuperación de la alodinia y, aún más, se eleva en animales que no desarrollan alodinia. En ratas con diabetes experimental y neuropatía inducida no se observa la sobreexpresión de la enzima ONSn y el tratamiento con L-NAME en estas ratas no es efectivo
10 para inhibir la hiperalgesia mecánica. En su conjunto estos resultados sugieren que el óxido nítrico producido por la sobreexpresión de la enzima ONSn puede ser importante en la neuroplasticidad necesaria luego de la lesión de un nervio periférico, pero no soportan
15 la visión de que el óxido nítrico sea un mediador directo de la alodinia neuropática. Al igual que en el dolor inflamatorio, se ha propuesto que el óxido nítrico podría tener en el dolor neuropático un papel desinhibitorio.

20 A pesar del descubrimiento de múltiples mecanismos subyacentes que producen el dolor crónico, en la actualidad los tratamientos utilizados para el manejo del dolor neuropático han resultado insuficientes y

hace necesario un replanteamiento para el desarrollo de nuevas alternativas farmacéuticas.

La clasificación tradicional del dolor neuropático de acuerdo a la etiología o localización anatómica ha sido de ayuda limitada en la investigación de un tratamiento racional aplicable en pacientes que cursan con dolor neuropático.

Con base en los mecanismos neuronales involucrados en el dolor neuropático, cualquier tratamiento que pueda reducir su hiperexcitabilidad es de gran valor. Los ensayos farmacológicos realizados en la actualidad se han enfocado a determinar si simplemente un tratamiento es efectivo o no por evaluaciones de la intensidad del dolor, alivio del dolor, satisfacción del paciente y preferencia del medicamento.

La industria farmacéutica y el personal médico se enfrentan ahora al reto de desarrollar alternativas farmacológicas para el tratamiento de una serie de mecanismos fisiopatológicos potenciales que pueden contribuir para la manifestación del dolor neuropático. Si estos mecanismos son identificados puede ser encontrado un tratamiento óptimo. Siguiendo la evaluación sistemática de pacientes con dolor

neuropático, debe ser posible seleccionar fármacos que sean mas efectivos en pacientes individuales.

SUMARIO DE LA INVENCION

Se tiene conocimiento que el dolor neuropático,
5 intenso e incapacitante, suele ser resistente al
tratamiento analgésico habitual, motivo por el cual la
presente invención tiene como objetivo principal el
desarrollo de una composición farmacéutica compuesta
por la asociación o combinación sinérgica de un **agente**
10 **anticonvulsivante** que actúa sobre los receptores
específicos implicados en la génesis y el mantenimiento
de la hiperexcitabilidad neuronal, bloqueando los
canales de calcio sensibles al voltaje, además de
estabilizar la membrana, y un **agente antiinflamatorio**
15 **no esteroideo** que tiene actividad sobre la cascada de
la inflamación con especificidad sobre las isoenzimas
COX-1 y COX-2, además de intervenir en el manejo del
dolor severo y moderado de todos los orígenes, siendo
esta composición farmacéutica una alternativa segura y
20 eficaz para el tratamiento del dolor neuropático.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION.

El término anticonvulsivante es un nombre
inespecífico para una serie de componentes

originalmente introducidos para el tratamiento de convulsiones epilépticas, pero con una variedad aplicable a otros mecanismos de acción. En adición a sus propiedades antiepilépticas, estos fármacos han
5 sido usados para tratar varias condiciones de dolor crónico, en particular, el dolor neuropático.

La carbamazepina y fenitoína, los agentes anticonvulsivantes prototipo, fueron los primeros en ser usados para el tratamiento de la neuralgia del
10 trigémino, basados en la idea del perfil temporal y la naturaleza abrupta de los ataques dolorosos que eran similares a los vistos en las convulsiones. Subsecuentemente, la lista se ha extendido para incluir otras condiciones de dolor y el número de
15 anticonvulsivantes se ha extendido considerablemente.

La mayoría de estos fármacos han mostrado una reducción de las descargas ectópicas en los nervios terminales lesionados y en las neuronas de los ganglios de las raíces dorsales por un bloqueo de los canales de
20 calcio. Estos fármacos incluyen los anticonvulsivantes: carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, lamotrigina, tiagabina, topiramato y felbamato.

La **Gabapentina** es un derivado del neurotransmisor GABA (ácido gamma-aminobutírico) y fue desarrollada como un análogo estructural para el sistema GABA, pero no actúa sobre los receptores GABA-érgicos, ni se
5 convierte o metaboliza en GABA o en un antagonista del GABA, ni es un inhibidor de la recaptación del GABA. La gabapentina no muestra ninguna afinidad hacia otros receptores comunes, como los: benzodiazepínicos, de glutamato, NMDA (N-metil-D-aspartato), $\alpha 1$ y $\alpha 2$ o β -
10 adrenérgicos, colinérgicos, muscarínicos, nicotínicos, dopaminérgicos, histamínicos, serotoninérgicos, opiáceos, cannabinoides, cálcicos voltaje-dependientes o canales de sodio. Tampoco altera la captación de dopamina, norepinefrina o serotonina.

15 Estudios subsecuentes no han dilucidado el mecanismo exacto por el cual la gabapentina ejerce su acción; sin embargo, se sabe que la gabapentina muestra una gran afinidad y se une a una proteína denominada $\alpha_2\delta$, la cual es una subunidad auxiliar de los canales
20 de calcio activados por el voltaje presente en las neuronas post-sinápticas del cuerno dorsal, mismas que juegan un papel muy importante en la modulación de la función GABA-érgica, glutaminérgica y monoaminérgica,

además de interrumpir a la mayoría de los procesos involucrados en el desarrollo del dolor neuropático.

La gabapentina es un aminoácido cíclico que esta estructuralmente relacionado con el ácido gamma-aminobutírico (GABA), y a diferencia de éste último, la gabapentina es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, distribuyéndose en el sistema nervioso central en concentraciones similares a las del plasma.

10 La gabapentina no interfiere con el metabolismo de otros fármacos antiepilépticos, por tal razón, no hay necesidad de monitorear ni de ajustar las dosis durante su empleo. Aunque se encuentra estructuralmente relacionado con GABA, el mecanismo de acción de la gabapentina es diferente al de otros fármacos que
15 intervienen en las sinapsis neuronales mediadas por GABA. La gabapentina no se acopla a los sitios de los receptores de fármacos antiepilépticos o a los receptores de neurotransmisión comunes. No se ha
20 encontrado que la gabapentina se una metabólicamente al GABA o a un agonista del GABA y tampoco se ha demostrado la recaptación o la degradación del GABA. Los estudios realizados en animales que cursan con

dolor han revelado que la gabapentina es particularmente eficaz en la prevención del dolor neuropático (ligadura de los nervios espinales, diabetes inducida por estreptozotocina, infección por Herpes zoster), aunque también previene el dolor asociado con procesos inflamatorios; sin embargo, la gabapentina no actúa sobre el dolor inmediato.

Las propiedades farmacocinéticas de la gabapentina predicen un buen perfil de seguridad y buena biodisponibilidad en un amplio espectro de poblaciones. Alrededor del 50 al 60% de la gabapentina es rápidamente absorbida en el tracto gastrointestinal después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas de gabapentina son alcanzadas dentro de las 3 primeras horas después de su administración, con variabilidad interindividual y dependiente de la dosis, ya que la biodisponibilidad de la gabapentina no es proporcional a la dosis: a medida que las dosis aumentan, la biodisponibilidad disminuye. Los alimentos no afectan ni la velocidad, ni la cantidad de gabapentina absorbida. La gabapentina no se une o se une muy poco a las proteínas plasmáticas (3%); es eliminada completamente por vía renal en forma no

metabolizada y no induce o inhibe a las enzimas hepáticas. La vida media de eliminación de la gabapentina es de 5 a 7 horas y no se ve afectada por la administración de dosis múltiples. No se han
5 identificado efectos específicos sobre el sistema cardiovascular o respiratorio. Aunque la insuficiencia renal reduce el aclaramiento de la gabapentina en adultos, la edad no tiene un efecto directo sobre la eliminación. No se han encontrado interacciones
10 significativas entre la gabapentina y otros agentes antiepilépticos convencionales o anticonceptivos orales. La gabapentina es ampliamente distribuida en el cuerpo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de las 3 primeras horas después de su
15 administración.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) han sido utilizados de forma independiente para el tratamiento del dolor neuropático con resultados menos óptimos; dado que los AINE's tienen actividad
20 específica sobre la ciclooxigenasa (COX), participando activamente en la reducción de los procesos inflamatorios.

Los beneficios potenciales de los AINE's son evaluados clínicamente contra los riesgos potenciales ocasionados por su uso, mismos que pueden ser significativos, especialmente en términos de su
5 toxicidad gastrointestinal, su potencial para el desarrollo de insuficiencia renal funcional y la precipitación de insuficiencia cardíaca congestiva en las personas susceptibles.

El Meloxicam se ha caracterizado por ser un
10 potente agente antiinflamatorio utilizado en diversos modelos convencionales de inflamación; además, ha demostrado tener una mínima ulcerogenicidad gástrica en el estómago de ratas, a pesar de su potente actividad antiinflamatoria. Cuando se obtuvieron los resultados
15 de los primeros estudios clínicos realizados con Meloxicam, no existía una explicación de cual era el mejor perfil farmacológico del Meloxicam en comparación con los AINE's convencionales. En ese momento, sólo se conocía una ciclooxigenasa (COX), la enzima responsable
20 de la síntesis de prostaglandinas, y se pensaba que la inhibición de la actividad de COX era responsable tanto de los efectos terapéuticos como de los efectos colaterales de los AINE's.

La inhibición de COX, y por ende la prevención de la formación de prostaglandinas, proporcionó una explicación unificadora de la acción de los AINE's con respecto a sus acciones terapéuticas, así como su
5 gastrotoxicidad, nefrotoxicidad y sus efectos antitrombóticos. A partir del descubrimiento de una segunda enzima COX, la COX-2, se ha propuesto la hipótesis de que los efectos antiinflamatorios de los AINE's se logran a través de un mecanismo diferente al
10 de los frecuentemente observados efectos colaterales de estos compuestos, incluida la alteración de la citoprotección en el estómago, la función renal y la inhibición de la agregación plaquetaria. La COX-1 es la isoenzima constitutiva que se encuentra bajo
15 condiciones fisiológicas en la mayoría de los tejidos, es una enzima "de mantenimiento"; mientras que la expresión de la isoenzima COX-2 es en su mayor parte inducida, particularmente durante los procesos inflamatorios. No obstante, existen evidencias
20 recientes que indican que la expresión de la isoenzima COX-2 también es constitutiva en algunos tejidos, como el Sistema Nervioso Central y el riñón.

La mayoría de los AINE's utilizados actualmente inhiben ambas enzimas de forma no selectiva, lo que ocasiona la manifestación de los efectos antiinflamatorios (relacionados con la inhibición de COX-2), pero también la aparición de efectos colaterales (relacionados con la inhibición de COX-1), comúnmente de naturaleza gastrointestinal. A partir de entonces se ha demostrado que el Meloxicam inhibe más potentemente a la isoenzima COX-2 que a la isoenzima COX-1, a las dosis antiinflamatorias recomendadas.

El **Meloxicam** (4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido) es un antiinflamatorio no esteroideo que desempeña funciones antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Es un derivado enolcarboxamídico que pertenece al grupo del ácido enólico (relacionado con los oxicanos: piroxicam, tenoxicam, sudoxicam). Desempeña una potente actividad inhibitoria sobre la ciclooxigenasa-2 (COX-2), con una selectividad 75 veces superior para la COX-2 comparada con la COX-1, interviniendo como inhibidor en la síntesis de prostaglandinas que tienen la función de ser mediadores responsables de los procesos inflamatorios.

El bloqueo selectivo y específico realizado sobre la ciclooxigenasa-2 le brinda al Meloxicam un doble beneficio terapéutico al conseguir, por un lado, una notable actividad antiinflamatoria y analgésica, y por otro lado, tiene una excelente tolerancia con mínimos efectos adversos gastrointestinales o ulcerogénicos, a diferencia de aquellos pacientes que son tratados con otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, como la indometacina, diclofenaco, piroxicam, naproxeno o el ácido acetilsalicílico.

El grupo 5-metil del anillo tiazolil del Meloxicam puede entrar al espacio adicional en el sitio activo de la COX-2, lo que explica parte de su selectividad. El acceso intracelular efectivo del Meloxicam está determinado por sus propiedades lipofílicas y anfifílicas. La baja hidrosolubilidad del Meloxicam a un pH ácido y su comportamiento de protonación anfifílica son los responsables de la cinética tisular que evita que se eleven las concentraciones de este principio activo en ciertos tejidos del tubo digestivo.

En su forma ácida, el Meloxicam tiene una solubilidad de membrana 10 veces mayor a la del Piroxicam y sale de las membranas aproximadamente dos

veces más rápido que el Diclofenaco. En general, en Meloxicam se transporta rápidamente a través de las membranas, pero dentro de un rango que le permita interactuar eficientemente con su enzima blanco (COX-
5 2), dando como resultado que éste no muestre el típico comportamiento de "atrapamiento iónico" que caracteriza a la mayoría de los AINE's de la clase del ácido carbónico, lo que puede contribuir al favorable perfil de tolerabilidad gastrointestinal que se observa
10 clínicamente.

El Meloxicam tiene una buena absorción digestiva y una óptima biodisponibilidad (89%), luego de haber sido administrada una dosis única por vía oral. El Meloxicam es prácticamente insoluble en agua. Aproximadamente a
15 los 50 minutos después de su administración se obtiene una concentración de 1.6 µg/mL. Se obtienen concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 6 a 9 horas después de su administración por vía oral. Algunas de las principales características
20 farmacocinéticas son: su absorción prolongada, sus concentraciones séricas sostenidas y su larga vida media de eliminación (20 horas), lo que permite que sea administrada una única dosis diaria. El Meloxicam se

metaboliza principalmente por oxidación del grupo metilo de la molécula tiazolil. Una vez realizada su absorción en el tracto digestivo, el Meloxicam se difunde fácilmente hacia la sangre y los tejidos inflamados, teniendo una alta adherencia con las proteínas plasmáticas (99%). Cerca de la mitad de la dosis administrada es eliminada por la orina, mientras que el resto se excreta a través de las heces fecales.

La composición farmacéutica motivo de la presente invención esta compuesta por la combinación farmacéuticamente aceptable de un agente anticonvulsivante, conocido como: Gabapentina y de un agente antiinflamatorio no esteroideo, tal como: Meloxicam, además de excipientes farmacéuticamente aceptables, mismos que se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral, la cual produce un eficaz efecto sinérgico, con mejor tolerancia y menores manifestaciones de efectos colaterales, utilizando menores concentraciones de los agentes antes mencionados, en comparación con las dosis que comúnmente son utilizadas cuando se administran dichos principios activos por separado.

Para evaluar la eficiencia y tolerancia de la composición farmacéutica motivo de la presente invención, así como el efecto sinérgico de los principios activos Gabapentina y Meloxicam combinados
5 en una sola unidad de dosificación, se realizó un estudio comparativo en el cual se administraron por separado los principios activos antes mencionados, así como la combinación de éstos.

Mediante el estudio descrito a continuación se
10 evaluó y fundamentó que al administrar por vía oral el principio activo Gabapentina en combinación con el principio activo Meloxicam se presenta un efecto más eficaz y una actividad terapéutica más potente en el alivio del dolor en un modelo experimental animal en el
15 cual la nocicepción inflamatoria periférica fue inducida por la inyección intraplantar de A-carragenina en la pata trasera de la rata. En este estudio se realizó un análisis isobolográfico para comprobar la interacción de Gabapentina y Meloxicam administrada en
20 tres condiciones distintas.

Materiales y métodos:

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley machos con un peso aproximado entre 200 - 300 g. Los animales se mantuvieron en jaulas con ciclos de luz - oscuridad de 12 horas, libres al acceso de agua y alimentos. Las 5 ratas fueron utilizadas una vez y recibieron solo una dosis del fármaco o de la combinación de los fármacos.

Las ratas fueron colocadas en un cilindro rotatorio a 4 rpm y su pata trasera fue conectada a una terminal de la computadora.

10 Después de aclimatar por 1 hora a las ratas se les aplicó en la superficie plantar de la pata trasera 100 µl de una solución al 1% de A-carragenina. Se determinó la línea basal 2.5 horas después para confirmar la presencia de hiperalgesia. El vehículo administrado en 15 un volumen de 2 mg/kg de peso corporal fue Gabapentina (3.0-300.0 mg/kg), Meloxicam (0.1-30.0 mg/kg), o la mezcla de Gabapentina y Meloxicam (0.0001-300.0 mg/kg de la dosis total).

Las latencias de respuesta para la pata trasera 20 ipsilateral y contralateral fueron determinadas a los 30, 60, 90 y 120 minutos después de la administración del medicamento.

La Gabapentina y el Meloxicam fueron administrados en radios de dosis fijas de 50:1, 10:1, 1:1. Estos radios de dosis fijas fueron elegidas por un rango del valor de la DE50 de cada medicamento y el recíproco de este radio. El tiempo de administración del medicamento estuvo basado en hallazgos tempranos de hiperalgesia inducida por A-carragenina que fue máxima de 2.5 horas y permaneció estable por al menos 2 horas más.

El volumen de la pata se determinó por pletismometría antes de la inyección de A-carragenina y 2.5 horas después de la inyección de A-carragenina (justo antes de la inyección del fármaco y 2 horas después de la administración de éste).

Después de estas evaluaciones, las ratas fueron anestesiadas con halotano y se obtuvieron muestras de sangre para hacer pruebas de cromatografía.

Se realizaron dos análisis de varianza para evaluaciones repetidas con el fin de comparar los efectos de Gabapentina, Meloxicam y la combinación Gabapentina / Meloxicam, así como el control (vehículo). Se determinó la relación dosis - respuesta de Gabapentina, Meloxicam y la combinación Gabapentina / Meloxicam utilizando la SLP (Suspensión de la

Latencia en la Pata) obtenida 120 minutos después de la administración del medicamento al mismo tiempo que el efecto pico.

Para determinar la naturaleza de la interacción, la relación derivada de la dosis - respuesta para la dosis total de Gabapentina y Meloxicam fue comparada con la relación teórica de dosis - aditiva por un método de línea paralela estándar.

Resultados:

10 Efectos de la Gabapentina y Meloxicam
administrados de forma independiente.

La administración de Gabapentina 3.0 - 300.0 mg/kg después de la inducción de inflamación produjo un tiempo y una dosis - dependiente elevada en la SLP de la pata trasera ipsilateral. El efecto pico de la Gabapentina ocurrió a los 120 minutos. Las latencias de respuesta de la pata contralateral no inflamada no mostraron afectación. El valor de DE50 para la Gabapentina fue de 19.2 mg/kg (con un rango de 5.4-43.1 mg/kg).

La administración de Meloxicam de 0.1 - 30 mg/kg después de la inducción de inflamación produjo un tiempo y una dosis - dependiente elevada en la SLP de

la pata ipsilateral pero no en la contralateral, pata trasera no inflamada. El efecto pico del Meloxicam ocurrió a los 120 minutos. El valor de DE50 para el Meloxicam fue de 0.46 mg/kg (con un rango de 0.04 -
5 1.37 mg/kg).

La relación dosis - respuesta se determinó 2 horas después de la administración de Gabapentina o Meloxicam para la pata trasera ipsilateral.

Efecto de la Gabapentina y Meloxicam administrados
10 en combinación.

Se observó la relación dosis - respuesta para cada dosis fija de la combinación de Gabapentina / Meloxicam determinada 2 horas después de la administración del medicamento y la correspondiente respuesta teórica
15 dosis - aditiva.

Cada combinación produjo una mejoría significativa de la hiperalgesia inducida por A-carragenina. El curso de tiempo del efecto antihiperálgésico fue similar para cada radio de dosis fija y su efecto máximo fue dentro
20 de los 120 minutos después de la administración oral. Ninguna combinación de Gabapentina y Meloxicam tuvo un efecto antinociceptivo en la pata no lesionada contralateral.

Para el radio de dosis fija de Gabapentina / Meloxicam que fue de 50:1, (aproximadamente el valor del radio que resulta de los valores de DE50 obtenidos al administrar los principios activos de forma independiente), el total de dosis de 10.0 mg/kg incrementó de forma significativa la SLP en la pata trasera inflamada. La relación dosis - respuesta para la combinación fue situada a la izquierda de la línea dosis - aditiva teórica y fue significativamente diferente de la línea dosis - aditiva, consistiendo en una interacción sinérgica.

Para el radio de dosis fija de Gabapentina / Meloxicam que fue de 10:1, el total de dosis de 1.0 mg/kg incrementó significativamente la SLP en la pata trasera inflamada. La relación dosis - respuesta para la combinación fue situada a la izquierda de la línea dosis - aditiva teórica y fue significativamente diferente de la línea dosis - aditiva, consistiendo en una interacción sinérgica.

20 Para el radio de dosis fija de Gabapentina / Meloxicam que fue de 1:1, el total de dosis de 0.01 mg/kg o mayores incrementó significativamente la SLP en la pata trasera inflamada. La relación dosis -

46
74

respuesta para dosis muy bajas de la combinación estuvieron situadas a la izquierda de la línea dosis - aditiva teórica y fue significativamente diferente de la línea dosis - aditiva, consistiendo en una
5 interacción sinérgica.

La administración de una dosis total de 10 mg/kg del radio de dosis 1:1 no produjo un aumento de la SLP mayor que el de 0.1 mg/kg de la dosis total, la cual fue suficiente para la revertir la hiperalgesia.

10 Los análisis isobolográficos usando radios de 50:1, 10:1 y 1:1 (Gabapentina / Meloxicam) revelaron una interacción sinérgica entre los dos principios activos, mientras que el análisis de radio de 1:50 (Gabapentina / Meloxicam) revelaron solo una
15 interacción aditiva.

Los análisis de cromatografía de las muestras sanguíneas indican que la presencia adicional de Meloxicam no altera las concentraciones plasmáticas de Gabapentina.

20 Los mecanismos responsables para la interacción sinérgica de Gabapentina / Meloxicam son la farmacocinética de cada uno de los principios activos,

ya que se demostró que no se alteran los niveles de ninguno de ellos al encontrarse combinados.

Mecanismos por los cuales la Gabapentina y el Meloxicam pueden interactuar.

5 Los sitios en donde la Gabapentina produce antihiperlgesia (predominantemente en el cordón espinal) y los sitios en los cuales el Meloxicam actúa (cordón espinal y periferia) parecen ser complementarios. Las vías por las cuales estos
10 principios activos actúan son diferentes. Este perfil puede ser la base para una interacción sinérgica de los componentes. La sensibilización y la correlación del comportamiento inducido por la inflamación periférica esta mediada en parte por la acción del glutamato
15 encontrado en los receptores NMDA, los cuales producen un influjo de calcio, incremento de la excitabilidad neuronal y la eventual upregulación de las prostaglandinas. La Gabapentina reduce el influjo de calcio por muchos mecanismos, el Meloxicam puede
20 sinergizar estos efectos a través de la inhibición de la síntesis de PGE2, la cual pudiera causar en las neuronas presinápticas una menor liberación de

glutamato y reducir con esto la excitabilidad de las neuronas del cuerno dorsal.

Las interacciones sinérgicas de Gabapentina / Meloxicam son reflejadas con un incremento en la
5 potencia y en la eficacia de la combinación. La principal ventaja de esta combinación es la habilidad para administrar menores dosis de los principios activos contenidos en ésta, mismos que al encontrarse combinados alcanzan reducciones significativas de la
10 hiperalgesia. Esto tiene una ventaja terapéutica para el manejo del dolor neuropático crónico particularmente entre los ancianos.

NOVEDAD DE LA INVENCION.

Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad y, por lo tanto, se reclama como
5 propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1.- Composición farmacéutica caracterizada por estar compuesta por la combinación sinérgica de un agente anticonvulsivante, siendo éste el principio
10 activo: Gabapentina y un agente antiinflamatorio no esteroideo, tal como lo es el principio activo: Meloxicam, además de excipientes farmacéuticamente aceptables; en donde los rangos de concentración presentes en la formulación para la Gabapentina son de
15 3.0 mg. a 300.0 mg. y de 0.1 mg. a 30.0 mg. para el Meloxicam; los cuales se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral, misma que está indicada para el tratamiento del Dolor Neuropático.

20 2.- Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente anticonvulsivante, como lo es el principio activo: Gabapentina se encuentra presente en la formulación en

un rango de concentración desde 3.0 mg. hasta 300.0 mg., siendo preferentemente utilizada en la formulación una concentración de 300.0 mg. por unidad de dosis.

3.- Composición farmacéutica de conformidad con
5 las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no esteroideo, como lo es el principio activo: Meloxicam se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración desde 0.1 mg. hasta 30.0 mg., siendo preferentemente utilizada en la
10 formulación una concentración de 7.5 mg. por unidad de dosis.

4.- Composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque esta formulada en una sola unidad de dosificación para ser
15 administrada por vía oral en forma de cápsulas y tabletas.

5.- El uso de la composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque esta indicada para el tratamiento
20 del Dolor Neuropático causado por diversas etiologías.

PCT

PETITORIO

El abajo firmante pide que la presente solicitud internacional sea tramitada con arreglo al Tratado de Cooperación en materia de Patentes.

Para uso de la Oficina receptora únicamente

PCT/MX 2008 / 0 0 0 0 6 0,

Solicitud internacional N°

19 MAYO 2008

Fecha de presentación internacional

SOLICITUD INTERNACIONAL PCT. R.O.MX

Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud internacional PCT"

Referencia al expediente del solicitante o del mandatario (si se desea (como máximo, 12 caracteres)) **P112208WP**

Recuadro N° I TÍTULO DE LA INVENCIÓN

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE UN AGENTE ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO Y UN AGENTE ANTICONVULSIVANTE

Recuadro N° II SOLICITANTE

☐ Esta persona también es inventor.

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)

ESPINOSA ABDALA, Leopoldo de Jesús
Circuito Madrigal No. 1640,
Col. Colinas de San Javier, C.P. 45110
Zapopan, Jalisco, MÉXICO

N° de teléfono

(52-33) 3777-0035

N° de facsimil

(52-33) 3151-0150

N° de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad (nombre del Estado):

MX

Estado de domicilio (nombre del Estado):

MX

Esta persona es solicitante para: ☒ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

Recuadro N° III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de continuación.

Recuadro N° IV MANDATARIO O REPRESENTANTE COMÚN; O DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA

La persona abajo identificada se nombra/ha sido nombrada para actuar en nombre del/ de los solicitante(s) ante las administraciones internacionales competentes como:



mandatario



representante común

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.)

PASCUAL GARCÍA, David
San Francisco No. 310
Col. Del Valle
C.P. 03100, México, D.F.
MÉXICO

N° de teléfono

(52-55) 5340-2300

N° de facsimil

(52-55) 5523-6148

N° de registro del mandatario en la Oficina

☐ Dirección para la correspondencia: márquese esta casilla cuando no se nombre/se haya nombrado ningún mandatario o representante común y el espacio de arriba se utilice en su lugar para indicar una dirección especial a la que deba enviarse la correspondencia.

Recuadro N° III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)	
Si no se ha de utilizar ninguno de estos subrecuadros, esta hoja no debe ser incluida en el petitorio.	
Nombre y dirección: <i>(apellido seguido del nombre: si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)</i> GARCÍA ARMENTA, María Elena Del Greco No. 5259, Col. Real Vallarta, C.P. 45020, Guadalajara, Jalisco, MÉXICO	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente <i>(si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.)</i> N° de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad <i>(nombre del Estado):</i> MX	Estado de domicilio <i>(nombre del Estado):</i> MX
Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	
Nombre y dirección: <i>(apellido seguido del nombre: si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado (es decir, país) de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)</i> SANTOS MURILLO, Josefina Arcoiris No. 916, Col. Arcos de Zapopan, C.P. 44600, Zapopan, Jalisco MÉXICO	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente <i>(si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.)</i> N° de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad <i>(nombre del Estado):</i> MX	Estado de domicilio <i>(nombre del Estado):</i> MX
Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	
Nombre y dirección: <i>(apellido seguido del nombre: si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)</i> ALVAREZ OCHOA, Victor Guillermo Paseo del Tabachín No. 131, La Herradura, C.P. 45222, Zapopan, Jalisco MÉXICO	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente <i>(si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.)</i> N° de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad <i>(nombre del Estado):</i> MX	Estado de domicilio <i>(nombre del Estado):</i> MX
Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	
Nombre y dirección: <i>(apellido seguido del nombre: si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)</i>	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☐ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente <i>(si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.)</i> N° de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad <i>(nombre del Estado):</i>	Estado de domicilio <i>(nombre del Estado):</i>
Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en otra hoja de continuación.	

53
57

Recuadro N° V DESIGNACIONES

Según la Regla 4.9.a), la presentación de este petitorio constituye la designación de todos los Estados contratantes vinculados por el PCT en la fecha de presentación internacional a efectos de todo tipo de protección disponible y, cuando proceda, de la concesión tanto de patentes regionales como de patentes nacionales.

Sin embargo,

- ☐ DE Alemania no se designa para ningún tipo de protección nacional
- ☐ JP Japón no se designa para ningún tipo de protección nacional
- ☐ KR República de Corea no se designa para ningún tipo de protección nacional
- ☐ RU Federación de Rusia no se designa para ningún tipo de protección nacional

(Se puede utilizar las casillas de arriba para excluir (de manera irrevocable) las designaciones en cuestión, a condición de que la solicitud internacional, en la fecha de presentación o ulteriormente según la Regla 26bis.1, reivindique en el Recuadro N° VI la prioridad de una solicitud nacional anterior presentada en el Estado en cuestión, para evitar que, en virtud de la ley nacional, cesen los efectos de esta solicitud anterior).

Recuadro N° VI REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Se reivindica la prioridad de las siguientes solicitudes anteriores:

Fecha de presentación de la solicitud anterior (día mes año)	Número de la solicitud anterior	Si la solicitud anterior es:		
		solicitud nacional: país o miembro de la OMC	solicitud regional: Oficina regional	solicitud internacional: Oficina receptora
Punto (1) 21-Mayo-2007 (21-05-2007)	MX/a/2007/006091	MX		
Punto (2)				
Punto (3)				

☐ En el recuadro suplementario se incluyen reivindicaciones de prioridad adicionales

Transmitir una copia certificada: se ruega a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud anterior de las solicitudes anteriores (sólo si la solicitud anterior ha sido presentada ante la oficina que a los fines de la presente solicitud internacional es la Oficina receptora) identificada(s) supra como:

☐ Todos los puntos ☒ Punto (1) ☐ Punto (2) ☐ Punto (3) ☐ otros, ver recuadro suplementario

Restaurar el derecho de prioridad: se solicita a la Oficina receptora que restaure el derecho de prioridad respecto a la(s) solicitud(es) anterior(es) indicada(s) más arriba o en el recuadro suplementario como punto(s): (_____). (Véanse también las Notas del Recuadro N° VI: se darán informaciones más amplias que apoyen la petición de restauración del derecho de prioridad).

Incorporación por referencia: cuando un elemento de la solicitud internacional mencionado en el Artículo 11.1(iii)(d) o e) o una parte de la descripción, de las reivindicaciones o de los dibujos mencionada en la Regla 20.5.a) no está contenido en otro lugar en esta solicitud internacional pero figura íntegramente en una solicitud anterior cuya prioridad se reivindica en la fecha en la que uno o varios elementos mencionados en el Artículo 11.1(iii) fueron recibidos inicialmente por la Oficina receptora, ese elemento o esa parte, a reserva de confirmación según la Regla 20.6, se incorporará por referencia en esta solicitud internacional a los efectos de la Regla 20.6.

Recuadro N° VII ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Elección de la Administración encargada de la búsqueda internacional (si dos o más Administraciones encargadas de la búsqueda internacional son competentes para efectuar la búsqueda internacional, indíquese el nombre de la Administración elegida: se puede utilizar el código de dos letras):

ISA / ES

Petición para que se utilicen los resultados de la búsqueda anterior; referencia a esa búsqueda (si una búsqueda anterior ha sido realizada por o pedida a la Administración encargada de la búsqueda internacional):

Fecha (día mes año) _____ Número _____ País (u Oficina regional) _____

Recuadro N° VIII DECLARACIONES

Las siguientes declaraciones se contienen en los Recuadros N° VIII.i) a v) (márquense las casillas indicadas abajo que correspondan, e indíquese el número de cada tipo de declaración en la columna de la derecha):

- ☐ Recuadro N° VIII.i) Declaración sobre la identidad del inventor :
- ☐ Recuadro N° VIII.ii) Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, para solicitar y que le sea concedida una patente :
- ☐ Recuadro N° VIII.iii) Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior :
- ☐ Recuadro N° VIII.iv) Declaración sobre la calidad de inventor (sólo para la designación de los Estados Unidos de América) :
- ☐ Recuadro N° VIII.v) Declaración sobre las divulgaciones no perjudiciales o las excepciones a la falta de novedad :

Número de
declaraciones

Recuadro N° IX LISTA DE VERIFICACIÓN: IDIOMA DE PRESENTACIÓN

La presente solicitud internacional contiene:	La presente solicitud internacional va acompañada del(los) siguiente(s) documento(s) (marcar las casillas que procedan e indicar en la columna de la derecha el número de cada documento):	Número de documentos
a) el siguiente número de hojas en papel:		
petitorio (incluidas las hojas de declaración y suplementarias) :	1. ☐ hoja de cálculo de tasas :	
descripción (excluidas la lista de secuencias y los cuadros conexos) :	2. ☐ poder separado original :	
reivindicaciones :	3. ☐ poder general original :	
resumen :	4. ☐ copia del poder general: número de referencia, en su caso: :	
dibujos :	5. ☐ declaración explicativa de la ausencia de firma :	
Número subtotal de hojas : 50	6. ☐ documento(s) de prioridad identificado(s) en el Recuadro N° VI como punto o puntos: :	
Lista de secuencias :	7. ☐ traducción de la solicitud internacional al idioma: :	
Cuadros conexos :	8. ☐ indicaciones separadas relativas a microorganismos depositados o a otro material biológico :	
<i>(para ambas enumeraciones, número total de hojas si éstas han sido presentadas en papel, con independencia de que también se presentaran en formato electrónico; ver el abajo)</i>	9. ☐ lista de secuencias en formato electrónico (indicar el tipo y el número de soportes)	
Número total de hojas : 50	i) ☐ copia presentada para la búsqueda internacional, según la Regla 13ter sólo (y no como parte de la solicitud internacional) :	
b) ☐ sólo en formato electrónico (según la Instrucción 801.a)i):	ii) ☐ sólo cuando se ha marcado la casilla b)ii) o c)ii) en la columna de la izquierda) copias adicionales, incluyendo, cuando proceda, la copia para la búsqueda internacional según la Regla 13ter :	
i) ☐ lista de secuencias	iii) ☐ junto a la declaración que proceda sobre la identidad de la copia - o copias - respecto de la lista de secuencias mencionada en la columna de la izquierda :	
ii) ☐ cuadros conexos	10. ☐ cuadros conexos, en formato electrónico, a la lista de secuencias (indicar el tipo y el número de soportes)	
c) ☐ asimismo en formato electrónico (según la Instrucción 801.a)ii):	i) ☐ copias presentadas para la búsqueda internacional según la Instrucción 802.b-quater) sólo (y no como parte de la solicitud internacional) :	
i) ☐ listas de secuencias	ii) ☐ (sólo cuando se ha marcado la casilla b)ii) o c)ii) en la columna de la izquierda) copias adicionales, incluyendo, cuando proceda, la copia para la búsqueda internacional, según la Instrucción 802.b-quater) :	
ii) ☐ cuadros conexos	iii) ☐ junto a la declaración que proceda sobre la identidad de la copia - o copias - respecto de los cuadros mencionados en la columna de la izquierda :	
Tipo y número de soportes (disquete, CD-ROM, CD-R u otros) que contienen las:	11. ☐ otros (especifíquese): :	
i) ☐ lista de secuencias:		
ii) ☐ cuadros conexos:		
<i>(las copias adicionales se deben indicar en los puntos 9.ii) y/o 10.ii) de la columna de la derecha)</i>		
Figura de los dibujos que debe acompañar el resumen:	Idioma de presentación de la solicitud internacional:	ESPAÑOL

Recuadro N° X FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL MANDATARIO O DEL REPRESENTANTE COMÚN

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio).

David Pascual García
Mandatario

Para uso de la Oficina receptora únicamente	
1. Fecha efectiva de recepción de la pretendida solicitud internacional:	2. Dibujos: ☐ recibidos: ☐ no recibidos:
3. Fecha efectiva de recepción, rectificada en razón de la recepción ulterior, pero dentro de plazo, de documentos o de dibujos que completen la pretendida solicitud internacional:	
4. Fecha de recepción, dentro de plazo, de las correcciones requeridas según el Artículo 11.2) del PCT:	
5. Administración encargada de la búsqueda internacional especificada por el solicitante: ISA /	
6. ☐ Transmisión de la copia para la búsqueda diferida hasta que se pague la tasa de búsqueda.	

Para uso de la Oficina Internacional únicamente

Fecha de recepción del ejemplar original por la Oficina Internacional:

55

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
27 de Noviembre de 2008 (27.11.2008)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2008/143489 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 31/197 (2006.01) A61P 25/02 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)

[MX/MX]; Paseo del Tabachin No. 131, La Herradura, C.P.
45222 Zapopan, Jalisco (MX).

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/MX2008/000060

(74) Mandatario: PASCUAL GARCÍA, David; San Francisco No. 310, Col. Del Valle, C.P. 03100 México, D.F. (MX).

(22) Fecha de presentación internacional:

19 de Mayo de 2008 (19.05.2008)

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

MX/a/2007/006091

21 de Mayo de 2007 (21.05.2007) MX

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante: ESPINOSA ABDALA, Leopoldo de Jesús [MX/MX]; Circuito Madrigal No. 1640, Col. Colinas de San Javier, C.P. 45110 Zapopan, Jalisco (MX).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): GARCÍA ARMENTA, María Elena [MX/MX]; Del Greco No. 5259, Col. Real Vallarta, C.P. 45020 Guadalajara, Jalisco (MX). SANTOS MURILLO, Josefina [MX/MX]; Arcoiris No. 916, Arcos de Zapopan, C.P. 44600 Zapopan, Jalisco (MX). ALVAREZ OCHOA, Victor Guillermo

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMBINING A NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY AGENT AND AN ANTICONVULSANT AGENT

(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE UN AGENTE ANTI INFLAMATORIO NO ESTEROIDEO Y UN AGENTE ANTICONVULSIVANTE.

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition comprising a synergic combination of an anticonvulsant agent such as the active principle gabapentin and a non-steroidal anti-inflammatory agent such as the active principle meloxicam, which are formulated in a single dosage unit for oral administration, said composition being intended for the treatment of neuropathic pain caused by different etiologies.

(57) Resumen: La presente invención esta relacionada con una composición farmacéutica compuesta por la combinación sinérgica de un agente anticonvulsivante, como lo es el principio activo: Gabapentina y un agente antiinflamatorio no esteroideo, como lo es el principio activo: Meloxicam, los cuales se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral, misma que esta indicada para el tratamiento del Dolor Neuropático provocado por diversas etiologías.

WO 2008/143489 A1

56
54

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario	PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN		ver Formulario PCT/ISA/220 y, en su caso, el punto 5 de esta hoja.
Solicitud internacional N°	Fecha de presentación internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año)	
PCT/ MX 2008/000060	19 Mayo 2008 (19.05.2008)	21 Mayo 2007 (21.05.2007)	
Solicitante ESPINOSA ABDALA, Leopoldo Jesús, GARCÍA ARMENTA, María Elena, y otros.			

El presente informe de búsqueda internacional, elaborado por esta Administración encargada de la búsqueda internacional, se transmite al solicitante, conforme al Artículo 18. Se remite una copia del mismo a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda internacional comprende un total de 5 hojas.

☒ Se adjunta una copia de cada uno de los documentos del estado de la técnica citados en el informe.

1. Base del informe

a. En lo que se refiere al idioma, la búsqueda internacional se ha realizado sobre la base de:

☒ la solicitud en el idioma en el que se presentó

☐ una traducción de la solicitud al _____, que es el idioma de la traducción proporcionada a los fines de la búsqueda internacional (Reglas 12.3.a) y 23.1.b))

b. ☐ Este informe de búsqueda internacional se ha realizado teniendo en cuenta la rectificación de un error evidente autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91(Regla 43.6bis. a)).

c. ☐ En lo que se refiere a las secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos divulgadas en la solicitud internacional (en su caso), véase Recuadro I.

2. ☒ Se estima que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (ver Recuadro II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III).

4. Con respecto al título,

☒ el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante.

☐ el texto ha sido establecido por esta Administración con la siguiente redacción:

5. Con respecto al resumen ,

☒ el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante.

☐ el texto (reproducido en el Recuadro IV) ha sido establecido por esta Administración de conformidad con la Regla 38.2.b).

El solicitante puede presentar observaciones a esta Administración en el plazo de un mes a contar desde la fecha de expedición del presente informe de búsqueda internacional.

6. Con respecto a los dibujos,

a. la figura de los dibujos a publicar junto con el resumen es la Figura N° _____

☐ propuesta por el solicitante.

☐ propuesta por esta Administración, por no haber propuesto el solicitante ninguna figura.

☐ propuesta por esta Administración, por caracterizar mejor, esta figura, la invención.

b. ☒ no debe publicarse ninguna figura.

57
55

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ MX 2008/000060

Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones según el Artículo 17.2.a) por los siguientes motivos:

1. ☒ Las reivindicaciones N°: 5
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:
La reivindicación 5 se refiere a un método de tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal. La búsqueda se ha realizado en base a los posibles efectos de la composición.
2. ☐ Las reivindicaciones N°:
se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:
3. ☐ Las reivindicaciones N°:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la Regla 6.4.a).

Recuadro III Observaciones cuando falta unidad de invención (continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la búsqueda internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.
3. ☐ Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones N°:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones N°:

Indicación en cuanto a la protesta

- ☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.
- ☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo establecido para ello.
- ☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

58
58

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ MX 2008/000060

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, NPL

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	US 2005070524 A (STEPHENSON et al.) 31.03.2005; párrafos [0023], [0096], [0433], [0453], [0462], [0477], [0490], tabla 4-c (página 56).	1-5
X	WO 9912537 A (WARNER-LAMBERT COMPANY) 18.03.1999; página 2, línea 15 - página 5, línea 15; página 7, líneas 5-14; página 8, líneas 1-4; ejemplo 1.	1-5
A	MYUNG HA YOON; Evaluation of interaction between gabapentin and ibuprofen on the formalin test in rats; Anesthesiology, octubre 1999, volumen 91, número 4, páginas 1006-1013.	1-5
A	WO 2007093183 A (H.LUNDBECK; MERCK SHARP & DOHME LIMITED) 23.08.2007; todo el documento.	1-5

☐ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

23.Julio.2008 (23.07.2008)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

28 de julio de 2008 (28/07/2008)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

O.E.P.M.

Funcionario autorizado

N. Vera Gutiérrez

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.

N° de fax 34 91 3495304

N° de teléfono +34 91 349 55 44

Formulario PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 2008)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/MX 2008/000060

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
US 2005070524 A	31.03.2005	WO 2005000294 A	06.01.2005
WO 9912537 A	18.03.1999	ZA 9808159 A	11.03.1999
		CA 2296336 AC	18.03.1999
		AU 9198798 A	29.03.1999
		IS 5362 A	25.01.2000
		NO 20001175 A	07.03.2000
		NO 324122 B	27.08.2007
		EP 1011658 AB	28.06.2000
		BR 9812162 A	18.07.2000
		PL 339142 A	04.12.2000
		HU 0003705 A	28.04.2001
		HU 226165 B	28.05.2008
		JP 2001515859 T	25.09.2001
		JP 3782935 B	07.06.2006
		AU 750578 B	25.07.2002
		AU 4887202 A	08.08.2002
		US 2002115705 A	22.08.2002
		US 6593368 B	15.07.2003
		NZ 502671 A	31.01.2003
		US 2003065028 A	03.04.2003
		US 6942876 B	13.09.2005
		US 2003176505 A	18.09.2003
		AT 311867 T	15.12.2005
		AU 784225 B	23.02.2006
		DK 1011658 T	03.04.2006
		SI 1011658 T	30.04.2006
		ES 2253825 T	01.06.2006
		DE 69832712 T	22.06.2006

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/197 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

La solicitud de examen preliminar internacional debe presentarse directamente a la Administración encargada del examen preliminar internacional competente o, si son competentes varias Administraciones, a una de ellas, a elección del solicitante. El solicitante puede indicar el nombre completo o el código de dos letras de esa Administración encima de la línea que figura a continuación:

IPEA/ _____

PCT

CAPÍTULO II

SOLICITUD DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

según el Artículo 31 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes,
el abajo firmante pide que la solicitud internacional especificada a continuación sea objeto
de examen preliminar internacional de conformidad con el Tratado de Cooperación en materia de Patentes.

Para uso de la Administración encargada del examen preliminar internacional únicamente		
Administración encargada del examen preliminar internacional		Fecha de recepción de la solicitud de examen preliminar internacional
Recuadro N° I IDENTIFICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL		Referencia al expediente del solicitante o del mandatario P112208WP
Solicitud internacional N° PCT/MX2008/000060	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 19 MAYO 2008 (19.05.08)	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 21 MAYO 2007 (21.05.07)
Título de la invención COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE UN AGENTE ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO Y UN AGENTE ANTICONVULSIVANTE.		
Recuadro N° II SOLICITANTE(S)		
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.) ESPINOSA ABDALA, Leopoldo de Jesús Circuito Madrigal No. 1640, Col. Colinas de San Javier, C.P. 45110 Zapopan, Jalisco MX		N° de teléfono: (52-33) 3777-0035
		N° de facsimil: (52-33) 3151-0150
		N° de registro del solicitante en la Oficina:
☐ Autorización a utilizar el correo-e: al marcar esta casilla se autoriza a la Administración de examen preliminar a utilizar la dirección de correo-e que se indica en este recuadro para enviar con antelación, si la Administración así lo desea, copias de las notificaciones de la presente solicitud internacional (véanse también las notas relativas al Recuadro N° II)		Dirección de correo-e:
Estado de nacionalidad (nombre del Estado): MX	Estado de domicilio (nombre del Estado): MX	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.) GARCÍA ARMENTA, María Elena Del Greco No. 5259, Col. Real Vallarta, C.P. 45020 Guadalajara, Jalisco MX		
Estado de nacionalidad (nombre del Estado): MX	Estado de domicilio (nombre del Estado): MX	
☒ Los demás solicitantes se indican en una hoja de continuación		

Continuación del Recuadro N° II SOLICITANTE(S)

Si no se ha de utilizar ninguno de estos subrecuadros, esta hoja no debe ser incluida en la solicitud de examen preliminar internacional

Nombre y dirección: *(apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.)*

SANTOS MURILLO, Josefina
Arcoiris No. 916,
Col. Arcos de Zapopan, C.P. 44600
Zapopan, Jalisco
MX

Estado de nacionalidad *(nombre del Estado):*
MX

Estado de domicilio *(nombre del Estado):*
MX

Nombre y dirección: *(apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.)*

ALVAREZ OCHOA, Victor Guillermo
Paseo del Tabachín No. 131,
La Herradura, C.P. 45222,
Zapopan, Jalisco
MX

Estado de nacionalidad *(nombre del Estado):*
MX

Estado de domicilio *(nombre del Estado):*
MX

Nombre y dirección: *(apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.)*

Estado de nacionalidad *(nombre del Estado):*

Estado de domicilio *(nombre del Estado):*

Nombre y dirección: *(apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.)*

Estado de nacionalidad *(nombre del Estado):*

Estado de domicilio *(nombre del Estado):*

☐ Los demás solicitantes se indican en otra hoja de continuación.

Recuadro N° III MANDATARIO O REPRESENTANTE COMÚN; O DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA

La persona indicada a continuación es ☒ mandatario ☐ representante común	
y ☒ ha sido nombrada anteriormente; también representa al (los) solicitante(s) para el examen preliminar internacional.	
☐ se nombra por la presente; todo nombramiento anterior de mandatario(s) o de representante común queda revocado.	
☐ se nombra por la presente, especialmente para el procedimiento ante la Administración encargada del examen preliminar internacional, además del mandatario o mandatarios o del representante común nombrados anteriormente.	
Nombre y dirección: <i>(apellido seguido del nombre: si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.)</i>	N° de teléfono: (52-55) 5340-2300
PARDAVELL JUÁREZ, María Angélica San Francisco No. 310 Col. Del Valle, C.P. 03100 México, D.F., MX	N° de facsimil: (52-55) 5523-6418
	N° de registro del mandatario en la Oficina:
☒ Autorización a utilizar el correo-e: al marcar esta casilla se autoriza a la Administración de examen preliminar a utilizar la dirección de correo-e que se indica en este recuadro para enviar con antelación, si la Administración así lo desea, copias de las notificaciones de la presente solicitud internacional (véanse también las notas relativas al Recuadro N° II)	Dirección de correo-e: apardavell@clarkemodet.com .mx
☐ Dirección para la correspondencia: márquese esta casilla cuando no se nombre/se haya nombrado ningún mandatario o representante común y el espacio de arriba se utilice en su lugar para indicar una dirección especial a la que deba enviarse la correspondencia.	

Recuadro N° IV BASE DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**Declaración relativa a las modificaciones:***

1. El solicitante desea que el examen preliminar internacional comience sobre la base de:

☒ la solicitud internacional tal como ha sido originalmente presentada.la descripción ☒ tal como ha sido originalmente presentada.
☐ tal como fue modificada en virtud del Artículo 34.las reivindicaciones ☒ tal como han sido originalmente presentadas.
☐ tal como fueron modificadas en virtud del Artículo 19 (junto a cualquier declaración de acompañamiento).
☐ tal como fueron modificadas en virtud del Artículo 34.los dibujos ☐ tal como han sido originalmente presentados.
☐ tal como fueron modificados en virtud del Artículo 34.2. ☐ El solicitante desea que toda modificación efectuada a las reivindicaciones en virtud del Artículo 19 se considere invalidada.3. ☐ Cuando la Administración encargada del examen preliminar internacional desee iniciar el examen preliminar internacional al mismo tiempo que la búsqueda internacional según la Regla 69.1.b), el solicitante solicita a la Administración encargada del examen preliminar internacional que difiera el comienzo del examen preliminar internacional hasta el vencimiento del plazo aplicable según la Regla 69.1.d).4. ☐ El solicitante desea expresamente que el examen preliminar internacional comience antes de la expiración del plazo aplicable según la Regla 54bis.1.a).

* Cuando no se haya marcado ninguna casilla, el examen preliminar internacional comenzará sobre la base de la solicitud internacional tal como haya sido presentada inicialmente, o, si la Administración encargada del examen preliminar internacional recibe una copia de las modificaciones efectuadas a las reivindicaciones en virtud del Artículo 19 y/o de las modificaciones efectuadas a la solicitud internacional en virtud del Artículo 34 antes de haber comenzado a redactar una opinión escrita o el informe de examen preliminar internacional, comenzará sobre la base de la solicitud internacional así modificada.

Idioma a los efectos del examen preliminar internacional: ESPAÑOL☒ que es el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada.☐ que es el idioma de una traducción aportada a efectos de la búsqueda internacional.☐ que es el idioma de publicación de la solicitud internacional.☐ que es el idioma de la traducción (que debe ser) aportada a efectos del examen preliminar internacional.**Recuadro N° V ELECCIÓN DE ESTADOS**

La presentación de esta solicitud constituye la elección de todos los Estados contratantes que han sido designados y que son vinculados por el Capítulo II del PCT.

Recuadro N° VI LISTA DE VERIFICACIÓN

A efectos del examen preliminar internacional, se adjuntan a la solicitud de examen preliminar internacional los documentos siguientes en el idioma indicado en el Recuadro N° IV:

- | | | |
|---|---|-------|
| 1. traducción de la solicitud internacional | : | hojas |
| 2. modificaciones según el Artículo 34 | : | hojas |
| 3. copia (o, cuando se requiere, traducción) de las modificaciones según el Artículo 19 | : | hojas |
| 4. copia (o, cuando se requiere, traducción) de la declaración según el Artículo 19 | : | hojas |
| 5. carta | : | hojas |
| 6. otros documentos (<i>precisar</i>) | : | hojas |

Para uso de la Administración encargada del examen preliminar internacional únicamente

recibido no recibido

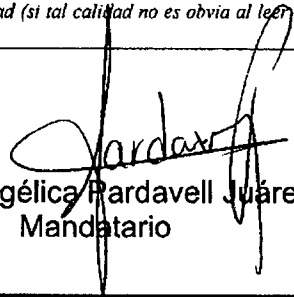
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

También se adjunta a la solicitud de examen preliminar internacional el documento o documentos marcados a continuación:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ hoja de cálculo de tasas | 5. ☐ declaración explicativa de la ausencia de firma |
| 2. ☐ poder separado original | 6. ☐ lista de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en formato electrónico |
| 3. ☐ poder general original | 7. ☐ cuadros conexos a la lista de secuencias en formato electrónico |
| 4. ☐ copia del poder general; número de referencia, si hay: | 8. ☐ otros (<i>especifíquese</i>): |

Recuadro N° VII FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL MANDATARIO O DEL REPRESENTANTE COMÚN

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer la solicitud de examen preliminar internacional).


María Angélica Gardavell Juárez
Mandataria

Para uso de la Administración encargada del examen preliminar internacional únicamente

1. Fecha efectiva de recepción de la SOLICITUD DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL:

2. Fecha modificada de recepción de la solicitud de examen preliminar internacional, en caso de CORRECCIONES efectuadas en virtud de la Regla 60.1.b):

3. ☐ La solicitud de examen preliminar internacional se ha recibido DESPUÉS DE la expiración de 19 meses contados desde la fecha de prioridad y no son aplicables los puntos 4 y 5, que siguen.
☐ El solicitante ha sido informado en consecuencia.
4. ☐ La solicitud de examen preliminar internacional se ha recibido DENTRO del plazo de 19 meses contados desde la fecha de prioridad, prorrogado en virtud de la Regla 80.5.
5. ☐ Aun cuando la solicitud de examen preliminar internacional se haya recibido más de 19 meses después de la fecha de prioridad, el retraso queda EXCUSADO en virtud de la Regla 82.

6. ☐ La solicitud de examen preliminar internacional se ha recibido DESPUÉS DE la expiración del plazo según la Regla 54bis.1.a) y no son aplicables los puntos 7 y 8, que siguen.
7. ☐ La solicitud de examen preliminar internacional se ha recibido DENTRO del plazo según la Regla 54bis.1.a), prorrogado en virtud de la Regla 80.5.
8. ☐ Aun cuando la solicitud de examen preliminar internacional se haya recibido DESPUÉS DE la expiración del plazo según la Regla 54bis.1.a), el retraso queda EXCUSADO en virtud de la Regla 82.

Para uso de la Oficina Internacional únicamente

Solicitud de examen preliminar internacional recibida de la Administración encargada del examen preliminar internacional el:

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario P112208WP	PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN Véase formulario PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional N° PCT/MX2008/000060	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 19 MAYO 2008 (19.05.2008)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 21 MAYO 2007 (21.05.2007)
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional e CIP VER HOJA ADICIONAL		
Solicitante ESPINOSA ABDALA, Leopoldo de Jesús, GARCÍA ARMENTA, María Elena y otros.		

- El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36.
- Este INFORME comprende 7 hojas, incluida la presente hoja de portada.
- Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden:
 - ☐ (remitido al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de ____ hojas, descritas a continuación:
 - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Recuadro I y en el Recuadro Suplementario.
 - ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s)) _____, que contiene una lista de secuencias y/o tabla(s) relativas(s), solo en formato electrónico, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a listas de secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).
- El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:
 - ☒ Recuadro I Base de este informe
 - ☐ Recuadro II Prioridad
 - ☒ Recuadro III No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
 - ☐ Recuadro IV Falta de unidad de invención
 - ☒ Recuadro V Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
 - ☐ Recuadro VI Ciertos documentos citados
 - ☒ Recuadro VII Defectos en la solicitud internacional
 - ☐ Recuadro VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud de examen preliminar internacional 18 MARZO 2009 (18.03.2009)	Fecha de finalización del presente informe 04 JUNIO 2009 (04.06.2009)
Nombre y dirección postal de la Administración encargada del examen preliminar internacional OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España) N° de fax: 91 349 53 04	Funcionario autorizado Vera Gutiérrez, Natividad N° de teléfono: 91 349 55 44

Formulario PCT/IPEA/409 (hoja de portada) (Enero 2009)

66
84

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000060

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al idioma, este informe se ha establecido sobre la base:

- ☒ de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó
- ☐ de una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3.a) y 23.1.b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4.a))
- ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2.a) y/o 55.3.a))

2. Por lo que respecta a los elementos de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de (las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina Receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe):

- ☒ la solicitud internacional tal y como fue inicialmente presentada/enviada
- ☐ la descripción:
- páginas _____, tal como se presentaron/enviaron inicialmente
- páginas * _____ recibidas por esta Administración en fecha _____
- páginas * _____ recibidas por esta Administración en fecha _____
- ☐ las reivindicaciones:
- páginas _____, tal como se presentaron/enviaron inicialmente
- páginas * _____, modificadas (acompañadas de una declaración) según el Artículo 19
- páginas * _____ recibidas por esta Administración en fecha _____
- páginas * _____ recibidas por esta Administración en fecha _____
- ☐ los dibujos:
- páginas _____, tal como se presentaron/enviaron inicialmente
- páginas * _____ recibidas por esta Administración en fecha _____
- páginas * _____ recibidas por esta Administración en fecha _____
- ☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) - ver Recuadro Suplementario relativo a listas de secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la anulación de:

- ☐ la descripción, páginas _____
- ☐ las reivindicaciones, Nos. _____
- ☐ los dibujos, hojas/fig. _____
- ☐ la lista de secuencias (precisar) _____
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (precisar) _____

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2.c)).

- ☐ la descripción, páginas _____
- ☐ las reivindicaciones, Nos. _____
- ☐ los dibujos, hojas/fig. _____
- ☐ la lista de secuencias (precisar) _____
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (precisar) _____

5. ☐ Este informe se ha establecido tomando en consideración la rectificación de un error evidente autorizado por o notificado a esta Administración según la regla 91 (Regla 70.2(e)).

6. ☐ El informe de búsqueda internacional suplementaria emitido por la Administración _____ ha sido recibido y tenido en cuenta en la elaboración de esta opinión (Regla 45bis.8(b) y (c))

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida"

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000060

Recuadro III. No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

No se ha examinado la cuestión de saber si el objeto de la invención reivindicada parece ser nuevo, si implica una actividad inventiva (no ser evidente), o si es susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta:

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
☒ a las reivindicaciones Nos. 5

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional o las reivindicaciones Nos. 5 en cuestión, se refieren al objeto siguiente, respecto del cual la Administración no está obligada a efectuar un examen preliminar internacional (*precisar*):

La reivindicación 5 se refiere a una materia que esta Administración considera que está afectada por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) PCT, sobre métodos de tratamiento quirúrgico o terapéutico del cuerpo humano o animal.

Consecuentemente, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de esa reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) PCT)

- ☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*indíquense cuáles a continuación*) o las reivindicaciones Nos. _____ en cuestión, no son claros, de manera que no es posible formular una opinión significativa (*precisar*):

- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. _____ en cuestión, no están fundadas adecuadamente en la descripción, por lo que es imposible formular una opinión significativa (*precisar*)

- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. _____

- ☐ no fué posible formular una opinión significativa sin la lista de secuencias; el solicitante no aportó en el plazo previsto:

- ☐ una lista de secuencias en papel de acuerdo a la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del examen preliminar internacional en forma y manera aceptable para ella.

- ☐ una lista de secuencias en formato electrónico, de acuerdo con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del examen preliminar internacional en forma y manera aceptable para ella

- ☐ la tasa por presentación tardía de una lista de secuencias en respuesta a un requerimiento según las Reglas 13ter.1a) o b) y 13ter.2

- ☐ no se pudo formular una opinión significativa sin las tablas relativas a las listas de secuencias; el solicitante no presentó en el plazo establecido dichas tablas en formato electrónico de acuerdo con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estuvieron a disposición de la Administración encargada del examen preliminar internacional en forma y manera aceptable para ella.

- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si se han presentado únicamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas

- ☐ ver Recuadro Suplementario para más detalles.

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000060

Recuadro V. Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad	Reivindicaciones		SÍ
	Reivindicaciones	1-5	NO
Actividad inventiva	Reivindicaciones		SÍ
	Reivindicaciones	1-5	NO
Aplicación industrial	Reivindicaciones	1-4	SÍ
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Documentos tenidos en consideración.

Doc.	Número Publicación o Identificación	Fecha Pub.
D01	US 2005070524 A	31.03.2005
D02	WO 9912537 A	18.03.1999

La invención se refiere a una composición farmacéutica compuesta por un agente anticonvulsivante (gabapentina) y un agente antiinflamatorio no esteroideo (meloxicam) formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral. Los rangos de concentración son de 3 a 300 mg de gabapentina y de 0,1 a 30 mg de meloxicam. La composición es útil para el tratamiento del dolor neuropático.

El documento D01 divulga composiciones que incluyen un agente anticonvulsivante y un inhibidor de la ciclooxigenasa-2. En la tabla 4-c viene recogida la asociación de distintos compuestos, entre ellos meloxicam y gabapentina. En el párrafo [0462] se detalla que la dosis de gabapentina es de 600 a 4800 mg/día, repartida en 3 ó 4 dosis diarias, lo que supone un margen de 150 a 1600 mg por unidad de dosificación. Respecto a la dosis del agente inhibidor de ciclooxigenasa-2, en el párrafo [0433] se indica que está en el rango entre 0,1 y 2000 mg, preferiblemente entre 0,5 y 500 mg. En el párrafo [0477] se contempla que los dos compuestos se pueden administrar simultáneamente, por ejemplo incorporando la mezcla de los mismos a una cápsula. La administración conjunta de los dos agentes supone una mejora en el tratamiento respecto a la administración por separado de los mismos (párrafo [0094]).

Continúa en página siguiente...

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000060

Continuación Recuadro V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

En el documento D02 se describen composiciones analgésicas que combinan un compuesto anti-epiléptico con un antiinflamatorio no esteroideo. En el ejemplo 1 se evalúa la actividad analgésica tras la administración por vía oral de gabapentina (3-100 mg/Kg), naproxeno sódico (0,3-30 mg/Kg) y una combinación de los mismos (relación 1:1 y 50:1 gabapentina:naproxeno). En la página 5, líneas 3-9 se cita el meloxicam como uno de los antiinflamatorios no esteroideos del tipo de los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2, compuestos que presentan ventajas en su administración por ser menos dañinos para la mucosa gástrica. Con estas composiciones se consigue disminuir la frecuencia y severidad del dolor y la incidencia de los efectos secundarios de cada agente por separado, incrementando así los efectos analgésicos, lo que puede traducirse en una reducción de la dosis empleada.

En consecuencia, a la vista de lo divulgado en el estado de la técnica, la invención recogida en las reivindicaciones 1 a 5 de la solicitud no es nueva (Artículo 33 (2) PCT).

Finalmente, se considera que las reivindicaciones 1 a 4 cumplen con el requisito de aplicación industrial tal como se define en el Artículo 33(4) del PCT. Respecto a la reivindicación 5, para la valoración de si esta reivindicación tiene aplicación industrial, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad puede depender también de la redacción de las reivindicaciones.

70
88

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000060

Recuadro VII. Defectos en la solicitud internacional

Se han comprobado los defectos siguientes, respecto de la forma o el contenido de la solicitud internacional:

Se han detectado los defectos siguientes, respecto de la forma o el contenido de la solicitud internacional:

Las reivindicaciones 2 a 4 no están fundadas en la descripción como exige el Artículo 6 PCT.

La descripción no está redactada conforme a las reivindicaciones como se exige en la regla 5.1(a)(iii) PCT:

En la descripción (página 36, líneas 14-18) no queda claro cuáles son las dosis de administración. Además, en la descripción se detallan "mg por kilogramo de peso", mientras que en las reivindicaciones 1 a 3 se hace referencia a "mg por unidad de dosis".

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000060

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/197 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

Remitente: LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA
DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Destinatario:
PASCUAL GARCIA, David
SAN FRANCISCO, 310
COL DEL VALLE
C.P. 03100 MEXICO D.F
- MEJICO -

PCT

**OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

(Regla 43bis.1 del PCT)

Fecha de expedición (día/mes/año)	28 de julio de 2008 (28/07/2008)
--------------------------------------	---

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario

PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN

Véase el punto 2

Solicitud internacional N° PCT/MX2008/000060	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 19 MAYO 2008 (19.05.2008)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 21 MAYO 2007 (21.05.2007)
--	--	--

Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional e CIP
VER HOJA ADICIONAL

Solicitante **ESPINOSA ABDALA, Leopoldo Jesús, GARCÍA ARMENTA, María Elena, y otros.**

1. La presente opinión contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de la opinión |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según la Regla 43bis.1.a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☒ | Recuadro VII | Defectos en la solicitud internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

2. **CONTINUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN**

Si se hace una petición de examen preliminar internacional, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la Administración encargada del examen preliminar internacional ("IPEA") salvo en aquellos casos en los que el solicitante elija una Administración distinta a ésta y, la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional según lo previsto en la Regla 66.1bis(b) que las opiniones escritas de esta Administración encargada de la búsqueda internacional no serán consideradas como tales.

Si esta opinión es, como se indica más arriba, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a que presente ante la IPEA una respuesta por escrito junto con modificaciones, en su caso, antes de la expiración del plazo de 3 meses a contar desde la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de la expiración del plazo de 22 meses a contar desde la fecha de prioridad, aplicándose el plazo que expire más tarde.

Para otras opciones, consultar el formulario PCT/ISA/220.

3. Para más detalles, ver las notas del formulario PCT/ISA/220.

Nombre y dirección postal de la Administración
encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
N° de fax: 91 349 53 04

Fecha en que se ha concluido
efectivamente esta opinión
23 julio 2008 (23.07.2008)

Funcionario autorizado
Vera Gutiérrez, Natividad
N° de teléfono: 91 349 55 44

Formulario PCT/ISA/237 (Primera página)(Abril 2007)

**OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000060

Recuadro I. Base de la opinión

1. Por lo que respecta al idioma esta opinión se ha establecido sobre la base de:

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó
- ☐ una traducción de la solicitud original al _____, que es el idioma de una traducción proporcionada a los fines de la búsqueda internacional (según las Reglas 12.3.a) y 23.1.b)).

2. ☐ Esta opinión se ha establecido teniendo en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Regla 43bis.1 a)).

3. En lo que se refiere a las **secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos** divulgadas en la solicitud internacional y necesarias para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido sobre la base de:

a. Tipo de material

- ☐ una lista de secuencias
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias

b. Formato del material

- ☐ en papel
- ☐ en formato electrónico

c. Fecha de presentación/entrega

- ☐ contenido en la solicitud internacional tal y como se presentó
- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en formato electrónico
- ☐ presentado posteriormente a esta Administración a los fines de la búsqueda

4. ☐ Además, en caso de que se haya presentado más de una versión o copia de una lista de secuencias y/o tabla relacionada con ella, se ha entregado la declaración requerida de que la información contenida en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a la de la solicitud tal y como se presentó o no va más allá de lo presentado inicialmente.

5. Comentarios adicionales:

**OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000060

Recuadro III. No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

No se ha examinado la cuestión de saber si el objeto de la invención reivindicada parece ser nuevo, si implica una actividad inventiva (no ser evidente), o si es susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta:

☐ al conjunto de la solicitud internacional,

☒ a las reivindicaciones Nos. 5

debido a que:

☒ la solicitud internacional o las reivindicaciones Nos. 5 en cuestión se refieren al objeto siguiente, respecto del cual la Administración no está obligada a efectuar una búsqueda internacional (*precisar*):

La reivindicación 5 se refiere a una materia que esta Administración considera que está afectada por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) PCT, sobre métodos de tratamiento quirúrgico o terapéutico del cuerpo humano o animal.

Consecuentemente, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de esa reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) PCT)

☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*indíquense cuáles a continuación*) o las reivindicaciones Nos. _____ en cuestión, no son claros, de manera que no es posible formular una opinión significativa (*precisar*):

☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. _____ en cuestión, no están fundadas adecuadamente en la descripción, por lo que es imposible formular una opinión significativa (*precisar*):

☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. _____

☐ no fué posible formular una opinión significativa sin la lista de secuencias; el solicitante no aportó en el plazo previsto:

☐ una lista de secuencias en papel de acuerdo a la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del examen preliminar internacional en forma y manera aceptable para ella.

☐ una lista de secuencias en formato electrónico de acuerdo con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del examen preliminar internacional en forma y manera aceptable para ella

☐ la tasa por presentación tardía de una lista de secuencias en respuesta a un requerimiento según las Reglas 13ter.1.a) o b)

☐ no se pudo formular una opinión significativa sin las tablas relativas a las listas de secuencias; el solicitante no presentó en el plazo establecido dichas tablas en formato electrónico de acuerdo con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estuvieron a disposición de la Administración encargada de la búsqueda internacional en forma y manera aceptable para ella.

☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si se han presentado únicamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas

☐ Ver Recuadro Suplementario para más detalles.

75
73

**OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000060

Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 43bis.1.a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad	Reivindicaciones	_____	SÍ
	Reivindicaciones	1-5	NO
Actividad inventiva	Reivindicaciones	_____	SÍ
	Reivindicaciones	1-5	NO
Aplicación industrial	Reivindicaciones	1-4	SÍ
	Reivindicaciones	_____	NO

2. Citas y explicaciones

Documentos tenidos en consideración.

Doc.	Número Publicación o Identificación	Fecha Pub.
D01	US 2005070524 A	31.03.2005
D02	WO 9912537 A	18.03.1999

La invención se refiere a una composición farmacéutica compuesta por un agente anticonvulsivante (gabapentina) y un agente antiinflamatorio no esteroideo (meloxicam) formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral. Los rangos de concentración son de 3 a 300 mg de gabapentina y de 0,1 a 30 mg de meloxicam. La composición es útil para el tratamiento del dolor neuropático.

El documento D01 divulga composiciones que incluyen un agente anticonvulsivante y un inhibidor de la ciclooxigenasa-2. En la tabla 4-c viene recogida la asociación de distintos compuestos, entre ellos meloxicam y gabapentina. En el párrafo [0462] se detalla que la dosis de gabapentina es de 600 a 4800 mg/día, repartida en 3 ó 4 dosis diarias, lo que supone un margen de 150 a 1600 mg por unidad de dosificación. Respecto a la dosis del agente inhibidor de ciclooxigenasa-2, en el párrafo [0433] se indica que está en el rango entre 0,1 y 2000 mg, preferiblemente entre 0,5 y 500 mg. En el párrafo [0477] se contempla que los dos compuestos se pueden administrar simultáneamente, por ejemplo incorporando la mezcla de los mismos a una cápsula. La administración conjunta de los dos agentes supone una mejora en el tratamiento respecto a la administración por separado de los mismos (párrafo [0094]).

Continúa en página siguiente...

**OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000060

Continuación Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 43bis.1.a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
Continuación 2.

En el documento D02 se describen composiciones analgésicas que combinan un compuesto anti-epiléptico con un antiinflamatorio no esteroideo. En el ejemplo 1 se evalúa la actividad analgésica tras la administración por vía oral de gabapentina (3-100 mg/Kg), naproxeno sódico (0,3-30 mg/Kg) y una combinación de los mismos (relación 1:1 y 50:1 gabapentina:naproxeno). En la página 5, líneas 3-9 se cita el meloxicam como uno de los antiinflamatorios no esteroideos del tipo de los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2, compuestos que presentan ventajas en su administración por ser menos dañinos para la mucosa gástrica. Con estas composiciones se consigue disminuir la frecuencia y severidad del dolor y la incidencia de los efectos secundarios de cada agente por separado, incrementando así los efectos analgésicos, lo que puede traducirse en una reducción de la dosis empleada.

En consecuencia, a la vista de lo divulgado en el estado de la técnica, la invención recogida en las reivindicaciones 1 a 5 de la solicitud no es nueva (Artículo 33 (2) PCT).

Finalmente, se considera que las reivindicaciones 1 a 4 cumplen con el requisito de aplicación industrial tal como se define en el Artículo 33(4) del PCT. Respecto a la reivindicación 5, para la valoración de si esta reivindicación tiene aplicación industrial, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad puede depender también de la redacción de las reivindicaciones.

**OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000060

Recuadro VII Defectos en la solicitud internacional

Se han detectado los defectos siguientes, respecto de la forma o el contenido de la solicitud internacional:

Las reivindicaciones 2 a 4 no están fundadas en la descripción como exige el Artículo 6 PCT.

La descripción no está redactada conforme a las reivindicaciones como se exige en la regla 5.1(a)(iii) PCT:

En la descripción (página 36, líneas 14-18) no queda claro cuáles son las dosis de administración. Además, en la descripción se detallan "mg por kilogramo de peso", mientras que en las reivindicaciones 1 a 3 se hace referencia a "mg por unidad de dosis".

**OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000060

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/197 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/MX2008/000060

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

PASCUAL GARCÍA, David
San Francisco No. 310
Col. Del Valle
C.P. 03100 México, D.F.
MEXIQUE

Date of mailing (day/month/year)

04 November 2009 (04.11.2009)

Applicant's or agent's file reference

P112208WP

International application No.

PCT/MX2008/000060

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)

19 May 2008 (19.05.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant☐ the inventor☐ the agent☐ the common representative

Name and Address

ESPINOSA ABDALA, Leopoldo de Jesús
Circuito Madrigal No. 1640
Col. Colinas de San Javier
C.P. 45110 Zapopan, Jalisco
Mexico

State of Nationality

MX

State of Residence

MX

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person☐ the name☐ the address☐ the nationality☐ the residence

Name and Address

WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE, A.G.
Baarerstrasse 73
CH-6302 Zug
Switzerland

State of Nationality

CH

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office☐ the International Searching Authority☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority☒ the designated Offices concerned☐ the elected Offices concerned☒ other: ESPINOSA ABDALA, Leopoldo de JesúsThe International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Storni Pedro

e-mail pt09.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 09

Facsimile No. +41 22 338 71 30

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

PASCUAL GARCÍA, David
San Francisco No. 310
Col. Del Valle
C.P. 03100 México, D.F.
MEXIQUE

Date of mailing (day/month/year) 26 June 2008 (26.06.2008)	
Applicant's or agent's file reference P112208WP	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/MX2008/000060	International filing date (day/month/year) 19 May 2008 (19.05.2008)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 21 May 2007 (21.05.2007)
Applicant ESPINOSA ABDALA, Leopoldo de Jesús et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
21 May 2007 (21.05.2007)	MX/a/2007/006091	MX	20 June 2008 (20.06.2008)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Simin Baharlou e-mail PT09.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 09
---	--

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- ◆ Descripción de la invención [✓]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [✓]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fech SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-128266-00000-0000

Fecha: 2009-11-11 15:15:17 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia