

005



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-3243

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA

COMBINACIÓN DE LAMOTRIGINA Y CLONAZEPAM Y SU USO EN EL
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS CONVULSIVOS Y SÍNDROMES
EPILEPTICOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/53

71. SOLICITANTE WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE, AG.

DOMICILIO Zug, Suiza

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

APRUBADO

Geov. Arboleda Solís
Fr 16-01-2010



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

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

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/MX2008/000093 Fecha 16 de julio de 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/011561 A1 Fecha 22 de enero de 2009

6

TÍTULO (54) COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE
LAMOTRIGINA Y CLONAZEPAM Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS CONVULSIVOS Y
SÍNDROMES EPILÉPTICOS.

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/53

2007/07/16

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
MÉXICO

(32) Fecha
16 de julio de 2007

(31) Número de Solicitud
MX/a/2007/008644

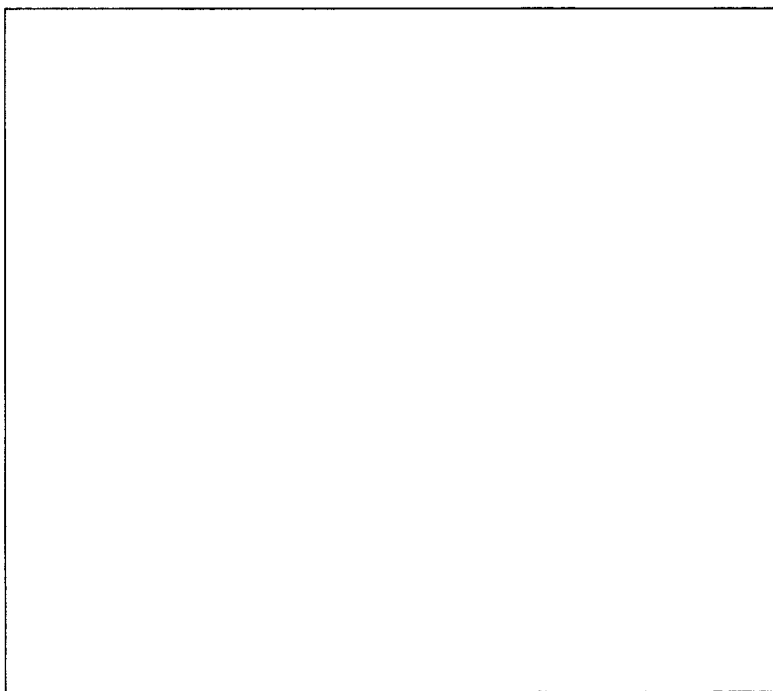
9

Comprobante de pago No. 10 - 1,414

Fecha 6 de enero de 2010

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

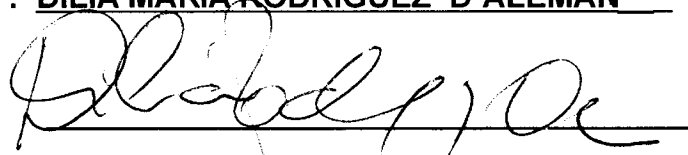
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:


C.C. 41.654.882 T.P. 20824

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) GARCIA ARMENTA Maria Elena**
(Del Greco No. 5259 Col. Real Vallarta, C.P. 45020 Zapopan, Jalisco Mexico);

- 2.) SANTOS MURILLO Josefina**
(Arcoiris No. 916, Col. Arcos de Zapopan, C.P. 44600 Zapopan, Jalisco Mexico);

- 3.) ALVAREZ OCHOA Victor Guillermo**
(Paseo del Tabachin No.131, Col. La Herradura, C.P. 45222 Zapopan, Jalisco Mexico);

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

VIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 1,414
FECHA : ENERO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-003243-00000-0000

Fecha 2010-01-14 16:24:21 Dep. 2020 DIR NULVASCR
Ita 11 PATENTILYII Lve 379 FASLNACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios 77

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
MARKET MODEY Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175684121	06/01/2010	100.325.000.00

***** CONCEPTO *****

ST. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554.000.00
	TOTAL :	554.000.00

MON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE NO. _____

P-2450
3

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkernodel.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 lesional, 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 faculta (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

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

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

an organization existing under the laws of

Suizaaalano

and in present execution of its business activity, domiciled at

Baarerstrasse 73, CH 6302, Zug, Suiza

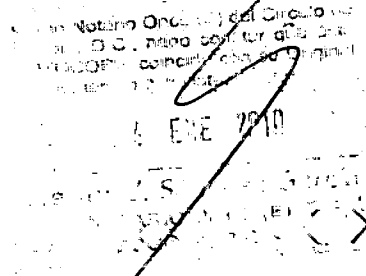
do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of 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.

Granted and signed at

on this day of

Firma / signature



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)

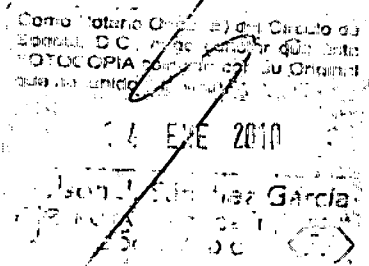
and it actually exists and is organized in accordance with the laws of Switzerland.

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



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 Hans Strahm

3. actuando en calidad de notario

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

Certificado

5. en Berna

6. el 26/02/2008

7. por Ursula Liechti

8. en la forma de la Cancillería de Estado del cantón de Berna

9. con un valor: 708

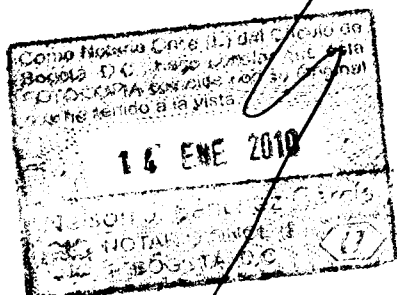
11. Sello timbre

10. Firma

U Liechti



Tasa: CHF 15



(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
22 de Enero de 2009 (22.01.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/011561 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/53 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)

(74) Mandatario: PARDAVELL JUÁREZ, María,
Angélica; San Francisco No. 310, Col. Del Valle,
C.P. 03100 México, D.F. (MX).

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/MX2008/000093

(22) Fecha de presentación internacional:
16 de Julio de 2008 (16.07.2008)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
MX/a/2007/008644
16 de Julio de 2007 (16.07.2007) MX

(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, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(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 e
(72) Inventor: 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, Guadalajara, Jalisco (MX).
SANTOS MURILLO, Josefina [MX/MX]; Arcoiris No.
916, Arcos de Zapopan, C.P. 44600 Zapopan, Jalisco
(MX). ÁLVAREZ OCHOA, Victor, Guillero [MX/MX];
Paseo del Tabachín No. 131, La Herradura, C.P. 45222
Zapopan, Jalisco (MX).

Publicada:
— con informe de búsqueda internacional
— antes de la expiración del plazo para modificar las reivin-
dicaciones y para ser republicada si se reciben modifica-
ciones

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMBINING LAMOTRIGINE AND CLONAZEPAM, AND USE
THEREOF FOR TREATING CONVULSIVE DISORDERS AND EPILEPTIC SYNDROMES

(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE LAMOTRIGINA Y CLONA-
ZEPAM Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS CONVULSIVOS Y SÍNDROMES EPILEPTICOS

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition consisting of the synergistic combination of an anticonvulsant
agent such as the active ingredient lamotrigine and a benzodiazepine agent such as the active ingredient clonazepam, said active
ingredients being formulated in a single dosage unit to be orally administered in the form of capsules or tablets. Said composition
can be used for the control and treatment of illnesses such as convulsive disorders, epileptic syndromes and other related illnesses.

(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: Lamotrigina y un agente benzodiazepínico, como lo es el principio
activo: Clonazepam, los cuales se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral
en forma de cápsulas o tabletas, misma que esta indicada para el control y tratamiento de enfermedades tales como: trastornos
convulsivos, síndromes epilépticos y otras enfermedades relacionadas.

WO 2009/011561 A1

Composición farmacéutica que comprende la combinación de lamotrigina y clonazepam y su uso en el tratamiento de trastornos convulsivos y síndromes epilépticos.

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención es aplicada en la industria
10 farmacéutica y describe una composición farmacéutica
compuesta por la combinación sinérgica de un agente
anticonvulsivante, tal como lo es el principio activo:
Lamotrigina y un agente benzodiazepínico, como lo es el
principio activo: Clonazepam, los cuales se encuentran
15 formulados en una sola unidad de dosificación, misma
que esta indicada para el control y tratamiento de los
trastornos convulsivos y síndromes epilépticos.

La combinación de los principios activos antes
mencionados produce un mayor efecto sinérgico cuando
20 son administrados en conjunto en una sola unidad de
dosis a diferencia de cuando estos se administran de
forma independiente, generando beneficios como lo son:
menores concentraciones de los principios activos

formulados, menores dosis administradas, mayor rapidez de acción, mayor eficacia del efecto terapéutico y menores riesgos de que se manifiesten efectos adversos.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La epilepsia afecta aproximadamente de 100 a 200 millones de personas alrededor del mundo. Constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades y síndromes entre
10 los cuales, un grupo importante representa el síntoma de una lesión cerebral; en un segundo grupo, las causas genéticas juegan un rol importante en la patogénesis y en un tercer lugar, las causas no han sido determinadas (criptogénicas).

15 Se calcula que del 1 al 3% de la población tendrá epilepsia alguna vez en su vida. Según distintos estudios realizados en la población, la tasa de prevalencia de epilepsia varía de 5 a 8 individuos por cada 1,000 habitantes en países industrializados,
20 mientras que en los países subdesarrollados es de 5 a 57 individuos por cada 1,000 habitantes, siendo la décima causa de consulta médica en algunos de éstos últimos países.

La epilepsia es una enfermedad crónica originada en la sustancia gris cerebral que se manifiesta por la presencia de un conjunto de trastornos neurológicos crónicos que tienen en común la existencia de episodios
5 repentinos y transitorios de descargas anormales y sincrónicas en un punto del sistema nerviosos central con o sin pérdida de la conciencia; estos eventos se conocen con el nombre de crisis o comicios y pueden ser de origen motor (convulsiones o mioclonos), sensitivo,
10 autonómico o psíquico (ilusiones o alucinaciones).

Esta enfermedad se caracteriza por una súbita despolarización paroxística con movimientos desviados de Na^+ , Ca^{++} , K^+ y Cl^- en una población de neuronas inestables. La actividad epiléptica es provocada por
15 una hipersincronía excesiva neuronal, que es producida por alteraciones biofísicas de la célula o por una transmisión sináptica anormal. Ambos mecanismos están implicados en la génesis del foco epileptógeno. El mejor marcador del evento epiléptico es la desviación
20 de la despolarización paroximal (DPS). Cuando esta se produce, el potencial de reposo de la neurona se eleva por encima del umbral del potencial de acción normal. El primer período de la DPS comienza con la apertura de

los canales de Na^+ y luego despolarización, unas centésimas de segundo después se produce la apertura de los canales de Ca^{++} , el calcio entra al citosol, se une a proteínas fijadoras de Ca^{++} y es secuestrado en la
5 mitocondria, previniendo una excesiva concentración de calcio que sería citotóxica. Posteriormente, se abren los canales de K^+ que producen la repolarización necesaria para una nueva despolarización.

Los fármacos antiepilépticos inhiben esta
10 secuencia de eventos a través de diferentes mecanismos de acción: a) Prolongación del período de inactivación de los canales de Na^+ voltaje - dependientes; b) Aumento de la inhibición gabaérgica; c) Bloqueo de los canales T de calcio; d) Disminución de la acción de los
15 neurotransmisores excitatorios.

La epilepsia esta representada por crisis epilépticas recurrentes (dos o más) no provocadas por ninguna causa inmediata identificada. La incidencia de esta afección es máxima en edades tempranas, se
20 estabiliza en la edad adulta y vuelve a aumentar en las últimas décadas de la vida. El rasgo común de todos los comicios o ataques es la descarga neuronal anormal, excesiva e hipersincrónica en el cerebro. Toda crisis

epiléptica tiene 2 elementos, por un lado la excitación reticular y su difusión al resto de la corteza cerebral y por otro lado, el sistema inhibitor que acabará por suprimirla.

- 5 Las manifestaciones clínicas de la epilepsia consisten en fenómenos anormales súbitos y transitorios que pueden incluir alteraciones de la conciencia, motoras, sensoriales, autonómicas o eventos psíquicos, percibidos por el pacientes o por un observador.
- 10 Algunos estudios epidemiológicos realizados en diferentes regiones han detectado historias de crisis epilépticas en 3 a 10 de cada 1,000 habitantes.

La epilepsia activa se define cuando una persona con epilepsia ha tenido al menos una crisis epiléptica

15 en los 5 años anteriores independientemente del tratamiento antiepiléptico consumido. Un caso bajo tratamiento es aquel en que se ha hecho un diagnóstico correcto de epilepsia y que esta recibiendo o ha recibido un tratamiento antiepiléptico a la fecha.

- 20 Las crisis epilépticas múltiples (una o más) ocurridas en un periodo de 24 horas son consideradas como una *crisis única o aislada*, y aunque no se les considera como epilepsia por no ser recurrentes,

representan problemas frecuentes y siempre debe investigarse su causa, pues podría ser la primera crisis de una epilepsia.

Un episodio de *estatus epiléptico* ha sido definido
5 como una crisis epiléptica única con una duración mayor de 30 minutos o una serie de crisis epilépticas con duración mayor de 30 minutos, durante las cuales la conciencia no se recupera entre las crisis. Los estados epilépticos pueden ser de tipo: convulsivo (tónico-clónico) y no convulsivo (de ausencias, parcial
10 complejo).

No todos los episodios súbitos que comprometen la conciencia son de origen epiléptico; una crisis convulsiva única y las crisis convulsivas accidentales
15 como: las convulsiones febriles, las crisis de la eclampsia puerperal, los espasmos del sollozo, las crisis histéricas o los síncope, pueden ser confundidas con epilepsia.

Actualmente se habla de *síndrome epiléptico*, esto
20 permite clasificar al enfermo de acuerdo a la edad de inicio, características de las crisis, trazado electroencefalográfico crítico e intercrítico, existencia o no de trastornos neurológicos y psíquicos

permanentes y la eventual etiología; permitiendo con esto la administración de un tratamiento correcto y oportuno, con futuras posibilidades de supresión de la medicación a largo plazo.

- 5 Las convulsiones febriles ocurren desde la edad de 1 mes hasta los 5 años y están asociadas con fiebre provocada por una enfermedad aguda que produce estados febriles, pero sin evidencia de que éstas sean causadas por infecciones intracraneanas o enfermedad neurológica
- 10 reconocida. La mayoría de las convulsiones febriles son tónico-clónicas o tónicas, de corta duración (menos de 15 minutos), se dividen en simples y complejas. El 80% son de tipo simple y se caracterizan por: a) menos de 15 minutos de duración, b) crisis generalizadas tónico-
- 15 clónicas o tónicas, c) una sola crisis en el mismo episodio febril, d) no dejan secuelas. La convulsión febril compleja se caracteriza por: a) duración mayor de 15 minutos, b) crisis parciales, c) repite en el mismo episodio febril, d) puede dejar un daño
- 20 neurológico. La mayoría de los niños tienen una sola convulsión febril en su vida, pero entre un 30 y 40% tienen una segunda y solo un 10% hace 3 o más crisis. La recurrencia es más frecuente entre los niños que

presentaron su primera crisis antes del primer año de edad sin que se haya demostrado que la repetición de las crisis aumenten la posibilidad de manifestar epilepsia posterior. El tratamiento profiláctico de las
5 convulsiones febriles se recomienda en los niños que presentan uno o más factores de riesgo (antecedentes familiares de epilepsia, desarrollo neurológico anormal, convulsión febril compleja).

Durante los últimos años ha habido un importante
10 avance en múltiples áreas relacionadas con la epilepsia. Por una parte, ya se conocen la mayoría de los mecanismos básicos de las crisis epilépticas, por lo cual, se pueden desarrollar nuevas alternativas farmacológicas encaminadas a detener el efecto
15 epiléptico. En la actualidad existe un cambio sorprendente en lo que respecta al tratamiento de las epilepsias.

La necesidad de instaurar un tratamiento antiepiléptico debe individualizarse en función de los
20 factores de riesgo que presente el sujeto para mostrar crisis recurrentes. Es conocido que los factores de riesgo para la recurrencia de una crisis epiléptica son: la presencia de una lesión cerebral, la existencia

de un patrón EEG con anomalías focales y el retraso mental concomitante; siendo éstos pacientes los que van a presentar un riesgo de recurrencia mucho mayor que el resto de la población normal.

5 Después de orientar la investigación relacionada con la epilepsia de manera preferente hacia los neurotransmisores, durante los últimos años se está conociendo cada vez más sobre la función de los canales iónicos, al haberse podido identificar mutaciones en
10 los aminoácidos que componen las proteínas comprendidas en los canales iónicos, las cuales conforman el sustrato de diversas epilepsias.

Los canales iónicos son una clase heterogénea de complejos proteicos, responsables de la generación y de
15 la mediación de señales entre las membranas celulares excitables. Se denominan en función de la permeabilidad y selectividad para los iones (canales de Na^+ , Cl^- , Ca^{++} , K^+) y responden a cambios en el potencial de membrana, a ligandos extracelulares o a segundos
20 mensajeros.

SUMARIO DE LA INVENCION

Los canales iónicos tienen un papel fundamental en la epilepsia. Las canalopatías, es decir, las
5 mutaciones en la estructura y en la función de los canales iónicos, pueden ser causa o sustrato, tanto de las epilepsias idiopáticas como de las adquiridas, aunque actualmente solo se han podido confirmar 3
10 síndromes epilépticos: convulsiones neonatales familiares benignas, epilepsia generalizada con convulsiones febriles, epilepsia frontal nocturna autosómica dominante. La incidencia de estos síndromes es muy escasa, aunque probablemente no se han
15 identificado en muchos casos por desconocimiento de su existencia.

Por otra parte, los canales iónicos tienen un papel relevante en la sincronización y en la propagación de las descargas que producen las crisis, independientemente de las causas que las provoquen.

20 Tipos de canales iónicos:

1. Canales iónicos dependientes de voltaje, que responden a cambios en el potencial de membrana:

11

- Canal de Ca^{++} dependiente de voltaje.

- Canal de Na^{+} dependiente de voltaje.

5 • Canal de K^{+} dependiente de voltaje.

2. Canales iónicos relacionados con
ligandos extracelulares:

- Con el receptor nicotínico
colinérgico: canal de Na^{+} .

10 • Con receptores GABAérgicos: canal
de Cl^{-} del receptor GABA-A.

 • Con receptores glutaminérgicos:
canal de Na^{+} del receptor AMPA, canal de Na^{+}
del receptor de KA, canal de Ca^{++} del
15 receptor NMDA.

3. Canales iónicos ligados a segundos
mensajeros:

- Canal de Ca^{++} ligado a inositol
trifosfato.

20 • Canal de K^{+} del receptor GABA-B
ligado a proteínas G.

El conocimiento de esta información nos brinda la posibilidad de desarrollar medicamentos combinados, tomando como base el conocimiento de los factores que condicionan cada síndrome epiléptico y de los
5 mecanismos de acción de los antiepilépticos.

Con el objeto de ofrecer una alternativa farmacéutica que logre una mejor calidad de vida en los pacientes que padecen enfermedades tales como: trastornos convulsivos y síndromes epilépticos, se
10 llevó a cabo el desarrollo de la composición farmacéutica que a continuación se describe.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

15 En la actualidad, la mayoría de los medicamentos encontrados en el mercado para el tratamiento de los trastornos convulsivos y síndromes epilépticos están compuestos por principios activos que se encuentran formulados de forma independiente, mismos que cumplen
20 con una actividad terapéutica específica; sin embargo, una importante cantidad de pacientes requieren de al menos dos medicamentos para lograr el control efectivo de las crisis convulsivas; en este caso, debe evaluarse

la actividad de cada uno de los principios activos, sus mecanismos de acción, las posibles interacciones entre éstos, su actividad sinérgica, para que con ello se pueda valorar la posibilidad de reducir la frecuencia
5 de las dosis administradas y disminuir la manifestación de efectos adversos, especialmente porque estos tratamientos se administran a largo plazo.

Por tal motivo y con el fin de suprimir todos los inconvenientes que se presentan cuando se administran
10 los principios activos de forma independiente, es que se llevo a cabo el desarrollo de la composición farmacéutica objeto de la presente invención, la cual esta compuesta por la combinación sinérgica de un agente anticonvulsivante y un agente benzodiazepínico;
15 los cuales producen un efecto terapéutico satisfactorio al ser administrados en conjunto en una sola unidad de dosificación por vía oral a diferencia de cuando éstos son administrados de forma independiente, generando beneficios como lo son: menores concentraciones de los
20 principios activos formulados, menores dosis administradas, mayor rapidez de acción, mayor eficacia del efecto terapéutico y menores riesgos de que se manifiesten efectos adversos.

Los agentes anticonvulsivantes o antiepilépticos (AE) se caracterizan por influir en la hiperexcitabilidad cerebral, es decir, por su capacidad para disminuir la excitabilidad del tejido nervioso
5 excesivamente activo. Los AE son medicamentos con eficacia probada en el tratamiento de la epilepsia. El término antiepiléptico se usa como sinónimo de anticonvulsivante, aunque como ya se sabe, no todas las epilepsias son convulsivas.

10 Estos medicamentos pueden inhibir o disminuir la aparición de las crisis convulsivas por 3 mecanismos generales:

- a) Incrementando la transmisión por intervención del ácido γ -amino butírico (GABA).
- 15 b) Inhibiendo la excitabilidad neuronal, al inhibir los canales de sodio (Na^+) dependientes de voltaje.
- c) Impidiendo la activación de los canales de calcio (Ca^{++}) dependientes de voltaje, conocidos como: canales T de calcio.

20 Aunque la mayoría de los AE que se emplean hoy en día fueron descubiertos a través de su eficacia en modelos animales, no hay dudas de que los nuevos conocimientos sobre los fenómenos neuroquímicos

involucrados en la epilepsia, deben favorecer el desarrollo de medicamentos para su tratamiento. Se conocen medicamentos que también actúan bloqueando el receptor para el glutamato (neurotrasmisor excitatorio) que están en fase preclínica de su estudio.

Los antiepilépticos incrementan la acción del GABA: al facilitar la activación de los receptores GABA-A (benzodiazepinas y fenobarbital); al inhibir la GABA-transaminasa, enzima encargada de la inactivación del GABA, luego aumentan sus concentraciones a nivel de las sinapsis (vigabatrina); al inhibir la recaptación del GABA (tiagabina) y al liberar el GABA desde la terminal presináptica (gabapentina).

El GABA es el principal neurotrasmisor inhibitorio encontrado en el cerebro, se sintetiza en él a partir del glutamato por acción de la enzima ácido glutámico descarboxilasa, y es degradado por una transaminasa. Posee 2 tipos de receptores: GABA-A y GABA-B. El estímulo del primero está ligado a un aumento de la permeabilidad de la membrana celular a los iones cloruro, y por lo tanto, a una disminución de la excitabilidad neuronal. Un aumento de la transmisión mediada por el GABA, por cualquier vía, produce

hiperpolarización y disminución de las descargas neuronales.

Los antiepilépticos inhiben la función de los canales de sodio (Na^+) dependientes de voltaje: la
5 carbamazepina (CBZ), la difenilhidantoína (DFH), el valproato y la lamotrigina, son medicamentos frecuentemente empleados que actúan disminuyendo la excitabilidad de la membrana neuronal y la generación de potenciales de acción (PA). Esta acción la realizan
10 al bloquear los canales de sodio dependientes de voltaje, responsables de la generación del PA. El bloqueo ocurre preferentemente sobre las células que se están descargando repetidamente, lo que sucede en los pacientes epilépticos. Mientras mayor es la frecuencia
15 de descarga en las neuronas, mayor es el bloqueo (fenómeno *use-dependence*). La preferencia parece estar relacionada con la capacidad de éstos fármacos de discriminar entre los diferentes estados de los canales de sodio (reposo, inactivo y abierto). Los medicamentos
20 AE tienen preferencia por el estado inactivo de los canales de sodio, e impiden su paso al estado de reposo, forma en que están disponibles para la despolarización.

Los antiepilépticos impiden la activación de los canales de calcio (Ca^{++}) dependientes de voltaje: la etosuximida, medicamento cuya única indicación clínica es el tratamiento de las crisis de ausencias, actúa
5 impidiendo la entrada de calcio a las células. Ésta bloquea los canales de calcio dependientes de voltaje (canales T), lo que impide las descargas de grupos específicos de neuronas. Parte de la acción AE del valproato también se relaciona con este mecanismo, pues
10 pequeñas concentraciones de este medicamento son capaces de inhibir estos canales y justifican su uso como terapia alternativa en el tratamiento de las crisis de ausencia.

El AE ideal que suprima todos los ataques
15 epilépticos sin ocasionar reacciones adversas (RA) no existe. Los medicamentos usados hoy en día, no son capaces de suprimir los ataques en un 20 a 30 % de los pacientes, y con demasiada frecuencia ocasionan RA, que van desde molestias leves a nivel del SNC, hasta la
20 muerte por aplasia medular o daño hepático. La monoterapia no siempre es posible, especialmente en pacientes en los que coinciden más de un tipo de ataques, en ellos el riesgo de RA por la aparición de

interacciones medicamentosas se eleva considerablemente.

Denominamos *antiepilépticos clásicos* a aquellos fármacos que marcaron el inicio del tratamiento farmacológico de la epilepsia y que, resistiendo la prueba del tiempo y habiendo sido utilizados en millones de personas, siguen siendo de primera elección en el manejo de las crisis convulsivas. Entre ellos encontramos a los siguientes fármacos: Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina, Ácido Valproico, Benzodiazepinas. Algunas características de este tipo de antiepilépticos son: elevados porcentajes de unión a proteínas plasmáticas; se metabolizan a través de un proceso oxidativo produciendo metabolitos activos; manifiestan características farmacocinéticas complejas; cuentan con un estrecho rango terapéutico; presentan eventos adversos dependientes de las concentraciones administradas; existe la posibilidad de monitorear su acción terapéutica.

Los *antiepilépticos nuevos* corresponden a una reciente generación de fármacos que han salido al mercado en las últimas décadas con el propósito fundamental de brindar una opción de tratamiento para

las epilepsias refractarias que manifieste menores efectos colaterales, ya sean éstos de tipo físico o cognitivo. Entre ellos tenemos a los siguientes fármacos: Lamotrigina, Gabapentina, Felbamato, 5 Levetiracetam, Oxcarbazepina, Tiagabina, Topiramato, Vigabatrina y Pregabalina. Algunas características de este tipo de antiepilépticos son: menores porcentajes de unión a proteínas plasmáticas; su metabolismo se lleva a cabo a través de un proceso no oxidativo; 10 manifiestan características farmacocinéticas complejas; cuentan con un rango terapéutico no definido; existe dificultad para monitorear su acción terapéutica.

La Lamotrigina es un fármaco anticonvulsivante o antiepiléptico de amplia actividad, que además actúa 15 como antimaníaco y anticíclico. Es utilizada en varias enfermedades psiquiátricas, especialmente en la epilepsia y el trastorno bipolar; siendo muy efectivo para el tratamiento de convulsiones epilépticas parciales simples y complejas y, secundariamente, en 20 las convulsiones tónico-clónicas generalizadas resistentes a terapias con fármacos múltiples.

La Lamotrigina ejerce su acción bloqueando los canales de sodio voltaje - dependiente, provocando con

esto un bloqueo de la descarga repetitiva neuronal sostenida; además de inhibir la liberación de neurotransmisores excitadores, como el glutamato. Tiene especial efecto sobre los canales de Na⁺, dependiente
5 del voltaje, por otra parte tiene actividad sobre receptores NMDA controlando la liberación de glutamato y favoreciendo la expresión de genes y la fosforilación de distintos receptores y canales iónicos. Puede modular neuronas a nivel central previniendo el influjo
10 del calcio, tanto mediante la pérdida del bloqueo de los receptores NMDA por el magnesio, como sobre los canales de calcio voltaje dependientes. Incluso, si llega a producirse la despolarización, puede restaurar el potencial de membrana abriendo canales de potasio.

15 La Lamotrigina se absorbe rápida y completamente en el intestino. Tras ser administrado por vía oral, su biodisponibilidad es de aproximadamente 98%. Alcanza su concentración plasmática máxima de 1 a 4 horas después de su administración oral. La administración de
20 Lamotrigina combinada con los alimentos retrasa el tiempo de concentración máxima en la sangre; sin embargo, esto no reduce la cantidad total de fármaco absorbido. Su unión a proteínas plasmáticas es de

aproximadamente un 55%; sin embargo, no se ha observado mayor toxicidad del fármaco en estados de hipoproteinemia. La vida media de la Lamotrigina es de 25 a 30 horas cuando se administra sola.

5 El metabolismo de la Lamotrigina es hepático. Su biotransformación consiste principalmente en la conjugación con glucuronidación hepática, la cual se realiza a través de las UDP-glucoronil-transferasas, transformándose en N-glucurónido conjugado que se
10 elimina en su mayoría por vía renal (orina), solo un 2% se elimina sin cambios por las heces. Un 10% del fármaco se elimina de forma inalterada. La Lamotrigina induce su propio metabolismo dependiendo de la dosis; y se ha demostrado que ésta no afecta (induce o inhibe)
15 la farmacocinética o el metabolismo de otros fármacos antiepilépticos, ni la de otros fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 en el hígado. Su vida media es más corta en niños que en adultos, dato importante para la dosificación en estos pacientes.

20 Los eventos adversos más comunes al administrar Lamotrigina son: diplopía (14 %), vértigo (14 %), somnolencia (13 %), dolor de cabeza (12 %), ataxia (11

%), astenia (10 %), erupciones de la piel (3%) y erupción alérgica generalizada (2 a 3 %).

Las **benzodiazepinas** (BZD) son una clase de fármacos con efectos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivos, sedantes, amnésicos y miorrelajantes (relajantes musculares).

Las BZD son agentes depresores del sistema nervioso más selectivos que otros fármacos, como son los barbitúricos. Actúan, en particular, sobre el sistema límbico, talámico e hipotalámico del sistema nervioso central produciendo una depresión de su actividad. Las BZD comparten estructura química similar y tienen gran afinidad con el complejo de receptores benzodiazepínicos encontrados en el sistema nerviosos central. Estructuralmente, las BZD presentan un anillo de benceno con seis elementos, unido a otro anillo de diazepina con siete elementos. Cada BZD específica surgirá por sustitución de radicales en diferentes posiciones.

Los receptores específicos encontrados en el SNC a través de los cuales las BZD ejercen su efecto forman parte del complejo receptor benzodiazepínico-GABA. El ácido γ -aminobutírico (GABA) es un neurotransmisor con

acción inhibitoria y sus receptores forman parte de un sistema bidireccional inhibitorio conectado entre diversas áreas del SNC. Las BZD potencian la acción inhibitoria mediada por el GABA. El GABA actúa sobre
5 varios subtipos de receptores denominados: GABA-A y GABA-B. El GABA-A es el subtipo de receptor primario encontrado en el SNC a través del cual actúan los ansiolíticos y sedantes. Algunos subtipos de receptores benzodiazepínicos parecen estar acoplados a los
10 receptores GABA-A. Se conocen tres subtipos de receptores benzodiazepínicos: los localizados en el cerebelo y corteza cerebral denominados BNZ1, los localizados en la corteza cerebral y la médula espinal denominados BNZ2 y los localizados en los tejidos
15 periféricos (como glándulas adrenales, riñones, glándula pineal y plaquetas) denominados BNZ3. La activación de los BNZ1 induce el sueño, mientras que los fármacos que se unen a los BNZ2 ocasionan relajación muscular, actividad anticonvulsivante y
20 afectan la memoria. Las benzodiazepinas se unen de forma inespecífica a los receptores BNZ1 y BNZ2 lo que exalta los efectos del GABA.

A diferencia de los barbitúricos que aumentan las respuestas del GABA manteniendo abierto durante más tiempo el canal de cloro (Cl-), las benzodiazepinas aumentan los efectos del GABA lo que permite mantener
5 abierto el canal de cloro en células hiperpolarizadas y evitar una posterior excitación de las mismas.

Las BZD pueden diferenciarse de acuerdo a su tiempo de acción, pudiendo ser: de acción corta (entre 2 y 10 horas) y de acción larga (de 12 a 100 horas) con
10 relación a su efecto.

Para llevar a cabo la administración de BZD, es importante conocer si el paciente padece o tiene síntomas relacionados con: enfermedades hepáticas, alcoholismo, enfermedades cerebrales, escasa salivación
15 (en los niños), glaucoma, hiperactividad, enfermedades renales o del pulmón, miastenia gravis, porfirias, embarazo o apnea del sueño.

Durante el tratamiento pueden aparecer convulsiones, fiebre, temblores, debilidad muscular, pérdida de reflejos, astenia intensa, movimientos
20 involuntarios, respiración entrecortada, sequedad de mucosas (oral, conjuntival, nasal), piel eritematosa, hipotensión arterial, pulso lento, alteraciones

mentales leves o, incluso, confusión y coma. Las benzodiazepinas causan dependencia por lo que deben usarse en tratamientos cortos de tiempo. Al suspender un tratamiento con benzodiazepinas, llegan a
5 transcurrir aproximadamente tres semanas para que el cuerpo se deshabitúe.

El Clonazepam es un fármaco benzodiazepínico con acción depresora sobre el sistema nervioso central, que posee diversas propiedades farmacológicas, como son:
10 ansiolíticas, anticonvulsivantes, hipnóticas, sedativas, miorrelajantes y amnésicas.

El Clonazepam actúan como depresor del SNC, produciendo todos sus niveles de depresión, desde una leve sedación hasta hipnosis, dependiendo de la dosis.
15 El Clonazepam estimula los receptores de GABA (ácido γ -aminobutírico) en el sistema reticular activador ascendente. Dado que el GABA es inhibidor, la estimulación de los receptores aumenta la inhibición y bloquea la excitación cortical y límbica, después de
20 estimular la formación reticular del tallo cerebral.

El Clonazepam, como el resto de las BZD, es metabolizado primariamente por enzimas microsomales hepáticas, sufriendo oxidación microsomal (fase I) y

luego glucuronoconjugación (fase II). La mayoría de las BZD deben ser primero oxidadas (metabolitos activos, fase I) y luego conjugadas (metabolitos inactivos, fase II).

5 La transformación metabólica de Clonazepam se produce por hidroxilación oxidativa y reducción del grupo 7-nitro, con formación de compuestos 7-amino o 7-acetilamino, que pueden conjugarse para formar nuevos metabolitos. El principal metabolito es 7-amino-
10 clonazepam, con escasa actividad anticonvulsivante. Se han identificado, además, otros cuatro metabolitos, pero en menor proporción.

El Clonazepam se absorbe en el tracto gastrointestinal de forma rápida y total después de su
15 administración por vía oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se registran al cabo de 1 a 4 hrs. después de la administración del fármaco. Su biodisponibilidad por vía oral es del 90%. La eliminación del Clonazepam es lenta ya que los
20 metabolitos activos pueden permanecer en la sangre varios días e incluso semanas, con efectos persistentes. El Clonazepam es de vida media intermedia, fluctuando entre las 30 y las 40 hrs. Su

unión a las proteínas plasmáticas es alta (85%); se metaboliza en el hígado y se excreta por vía renal.

En un plazo de 4 a 10 días se elimina por la orina del 50 al 70% de una dosis oral de Clonazepam y por las
5 heces del 10 al 30%, casi exclusivamente en forma de metabolitos libres o conjugados. Menos del 0.5 % se recupera en la orina en forma de Clonazepam inalterado.

El Clonazepam esta indicado para el tratamiento de: estados epilépticos, crisis mioclónicas; ausencias
10 de tipo epiléptico (refractarias a succinimidas o ácido valproico); crisis convulsivas tónico-clónicas (generalmente asociado con otro anticonvulsivo); trastornos de pánico.

Las reacciones adversas más frecuentes por el uso
15 de Clonazepam son: somnolencia, mareos, dificultades en la coordinación psicomotora (ataxia) y en la función motriz, deterioro en las funciones cognitivas y depresión. Con la administración de dosis elevadas se pueden producir efectos orexígenos (incremento del
20 apetito), disartria (dificultad para hablar) y ataxia (dificultad para caminar). También puede presentarse: nerviosismo, alteraciones del comportamiento, cansancio y debilidad no habituales, pérdida del equilibrio y

amnesia anterógrada (especialmente con dosis altas). Debe evitarse el consumo de alcohol u otros depresores del SNC durante el tratamiento con Clonazepam.

Los pacientes geriátricos y debilitados, niños y
5 pacientes con trastornos hepáticos, son más sensibles a los efectos del Clonazepam sobre el SNC. En ancianos es importante evaluar la presencia e intensidad de síntomas colaterales potencialmente riesgosos como: somnolencia, mareos, torpeza e inestabilidad.

10 El Clonazepam atraviesa la placenta, por lo que debe evitarse su uso durante el embarazo, sobre todo en el primer trimestre de gestación. El Clonazepam es excretado a través de la leche materna, por lo cual, debe ser evaluada su prescripción durante el período de
15 lactancia, ya que puede provocar sedación en el recién nacido y posiblemente dificultades en la alimentación y pérdida de peso.

En el tratamiento a largo plazo en niños pueden presentarse posibles efectos adversos sobre su
20 desarrollo físico o mental, que pueden no evidenciarse hasta después de muchos años.

La administración de Clonazepam debe ser evaluada cuando existe presencia de intoxicación alcohólica aguda, antecedentes de dependencia de drogas, glaucoma de ángulo cerrado, disfunción hepática o renal, 5 depresión mental severa, hipoalbuminemia, miastenia gravis, psicosis, porfiria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.

El agente anticonvulsivante utilizado en la composición farmacéutica objeto de la presente 10 invención es el principio activo: Lamotrigina, el cual esta presente en la formulación en un rango de concentración de 25.0 mg a 500.0 mg, siendo preferentemente utilizada una concentración de aproximadamente 25.0 mg a 100.0 mg, por unidad de 15 dosis.

La agente benzodiazepínico utilizado en la composición farmacéutica objeto de la presente invención es el principio activo: Clonazepam, el cual esta presente en la formulación en un rango de 20 concentración de 0.5 mg a 20.0 mg, siendo preferentemente utilizada una concentración de aproximadamente 0.5 mg a 2.0 mg, por unidad de dosis.

La composición farmacéutica protegida mediante la presente invención esta formulada para ser administrada por vía oral en una sola unidad de dosificación en forma de cápsula o tableta, en la que se encuentra
5 contenida la combinación sinérgica de los principios activos: Lamotrigina y Clonazepam, así como excipientes farmacéuticamente aceptables.

Dicha composición farmacéutica ha sido desarrollada con la finalidad de brindar una
10 alternativa farmacéutica para el control y tratamiento de enfermedades tales como: trastornos convulsivos y síndromes epilépticos, la cual ofrece significativas ventajas como lo son: menores concentraciones de los principios activos contenidos en la formulación,
15 menores dosis administradas, mayor rapidez de acción, mayor eficacia del efecto terapéutico, un efecto sinérgico satisfactorio que se traduce en el control eficaz de los síntomas convulsivos y menores riesgos de que se manifiesten eventos adversos.

20 Los hallazgos sugieren que la combinación de Lamotrigina y Clonazepam en una sola unidad de dosificación, produce un efecto sinérgico satisfactorio para el control y tratamiento de las crisis convulsivas

y epilépticas, a diferencia de cuando dichos principios activos se administran de forma independiente.

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

ESTUDIO CLÍNICO COMPARATIVO DE LA SINERGIA DE LA COMBINACION LAMOTRIGINA / CLONAZEPAM VS LAMOTRIGINA Y CLONAZEPAM ADMINISTRADOS DE FORMA INDEPENDIENTE.

La terapia combinada en epilepsia es un objetivo
15 terapéutico común en pacientes con convulsiones refractarias y para quienes la monoterapia es inadecuada.

Desde un punto de vista farmacológico, cada combinación de dos medicamentos totalmente activos
20 siempre evoca interacciones de naturaleza farmacodinámica, farmacocinética o la mezcla de ambas.

Se ha aceptado que las combinaciones de medicamentos antiepilépticos que ejercen supra -

aditividad (sinergia) con respecto a la actividad anticonvulsiva y con mínimos o sin efectos colaterales en animales son recomendadas como favorables para la práctica clínica, entre estas: las combinaciones de
5 Lamotrigina y Valproato, Lamotrigina y Topiramato y Gabapentina y Carbamazepina han probado que los pacientes con ataques convulsivos intratables estuvieron libres de convulsiones por más de 1 año.

Similarmente, los experimentos isobolográficos en
10 ratones han revelado que las combinaciones de Lamotrigina y Valproato, Lamotrigina y Topiramato y Gabapentina y Carbamazepina actúan sinérgicamente en la Prueba de Convulsiones producida por Electrochoques (MES); al mismo tiempo los estudios isobolográficos
15 también revelaron el antagonismo para la combinación de Lamotrigina y Carbamazepina en la prueba MES en ratones.

Los estudios de combinaciones con medicamentos antiepilépticos en roedores, son predictores de sus
20 efectos anticonvulsivos en la práctica clínica y son de considerable relevancia para preseleccionar las combinaciones favorables de antiepilépticos.

En la actualidad están disponibles muchos métodos para analizar los efectos de las combinaciones de dos o mas medicamentos. El mas comúnmente utilizado es el de análisis isobolográfico propuesto por Lowe (1953) y fue
5 adaptado por Tallarida (1992), quién aplicó este método para la evaluación de interacciones farmacológicas entre medicamentos coadministrados en combinaciones con varios radios - fijos. Este método ha sido aceptado como el "estándar de oro" para detectar las
10 interacciones de medicamentos en estudios preclínicos.

Teóricamente los estudios isobolográficos pueden distinguir los 5 tipos mas importantes de interacciones:

1. Aditividad pura.
- 15 2. Supra - aditividad (sinergia).
3. Indiferencia.
4. Sub - aditividad (antagonismo relativo).
5. Infra - aditividad (antagonismo absoluto).

20 Este moderno acercamiento proporciona a los investigadores información acerca de los tipos de interacciones exactas ejercidas por dos medicamentos mezclados para los diversos efectos estimados.

El análisis 3D es requerido para una descripción completa y una clara identificación de una relación dependiente de las dosis administradas de dos medicamentos. Para los estudios de investigación de
5 epilepsia, este método de análisis de interacciones es de considerable importancia para permitir la determinación de las relaciones existentes entre los medicamentos antiepilépticos.

El objeto de este estudio es observar la
10 interacción entre Lamotrigina y Clonazepam con la prueba MES utilizando análisis isobolográfico 3D.

La prueba MES en roedores es aceptada ampliamente como un modelo experimental de convulsiones tónico - clónicas o ciertas convulsiones parciales con o sin
15 generalización secundaria. También se evaluaron las concentraciones cerebrales de los antiepilépticos para observar si los efectos resultan de una interacción farmacodinámica y/o farmacocinética.

Materiales y Métodos.

20 Las pruebas fueron realizadas en ratones albino Swiss, machos, adultos con peso entre 22 - 26 gr. Los medicamentos Lamotrigina y Clonazepam fueron

suspendidos en soluciones de tween 80 al 1% y en agua destilada.

Primero se estudiaron los efectos de los medicamentos administrados de forma separada. Los efectos de la Lamotrigina fueron estudiados en dosis de 3 a 8 mg/kg y las dosis estudiadas del Clonazepam fueron de 20, 25, 30, 35 y 40 mg/kg administrados por vía peritoneal, 60 minutos antes de la prueba MES y 30 minutos antes de la prueba MES, respectivamente (Tabla 1).

Posteriormente se realizó la prueba con la combinación de Lamotrigina/ Clonazepam administrada por vía peritoneal 60 minutos antes de la prueba MES (Tabla 2).

Resultados.

Tabla 1. Actividad anticonvulsiva de los fármacos Lamotrigina y Clonazepam administrados de forma independiente.

Droga	dosis (mg/kg)	P/T	%
LTG	3	0/8	0
	4	2/8	25
	5	4/8	50
	6	6/8	75
	8	8/8	100
CZP	20	1/8	12.5
	25	2/8	25
	30	4/8	50
	35	6/8	75
	40	8/8	100

Actividad anticonvulsiva de Lamotrigina (LTG) y Clonazepam (CZP) administrados de forma independiente, contra la prueba MES; P= Número de animales protegidos contra electroconvulsión; T= Total de número de animales retados con la prueba MES; %= Porcentaje de protección contra la prueba MES.

Tabla 2. Actividad anticonvulsiva de la combinación Lamotrigina / Clonazepam.

	LTG (mg/kg) %	CZP (mg/kg)	Mezcla (LTG + CZP)	P/T
5	0.8	4.7	5.5	0/8
	1.0	5.7	6.7	2/8
	1.3	7.7	9.0	4/8
	2.3	13.8	16.1	6/8
	2.8	16.5	19.3	8/8
	1.4	2.8	4.2	0/8
10	1.6	3.1	4.7	2/8
	2.1	4.1	6.2	4/8
	3.2	6.2	9.4	7/8
	3.6	7.1	10.7	8/8

Efecto de la combinación de Lamotrigina / Clonazepam en las convulsiones de ratón inducidas (MES), dosis eficaz media. La mezcla protege al 50% de los animales probados.

15 Conclusiones.

Los resultados indican claramente que la Lamotrigina interactúa sinérgicamente con el Clonazepam con respecto a su actividad anticonvulsiva contra las
20 convulsiones inducidas (MES) en ratones.

Los análisis isobolográficos comprobaron que la combinación mostró interacciones supra-aditivas.

NOVEDAD DE LA INVENCION

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

REIVINDICACIONES

10 1. Composición farmacéutica compuesta por la
combinación sinérgica de un agente anticonvulsivante y
un agente benzodiazepínico, caracterizada porque el
agente anticonvulsivante es el principio activo:
Lamotrigina y el agente benzodiazepínico es el
15 principio activo: Clonazepam, así como excipientes
farmacéuticamente aceptables; en donde dichos
principios activos se encuentra presentes en la
formulación en un rango de concentración de 25.0 mg a
500.0 mg para la Lamotrigina y de 0.5 mg a 20.0 mg para
20 el Clonazepam; los cuales están formulados en una sola
unidad de dosificación para ser administrada por vía
oral, misma que esta indicada para el control y

tratamiento de los trastornos convulsivos, síndromes
epilépticos y enfermedades relacionadas.

2. Composición farmacéutica de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizada porque el agente
5 anticonvulsivante, como lo es el principio activo:
Lamotrigina se encuentra presente en la formulación en
un rango de concentración de 25.0 mg a 500.0 mg, siendo
preferentemente utilizada en la formulación una
concentración de 25.0 mg a 100.0 mg, por unidad de
10 dosis.

3. Composición farmacéutica de conformidad con las
reivindicaciones 1 y 2 caracterizada porque el agente
benzodiazepínico, como lo es el principio activo:
Clonazepam se encuentra presente en la formulación en
15 un rango de concentración de 0.5 mg a 20.0 mg, siendo
preferentemente utilizada en la formulación una
concentración de 0.5 mg a 2.0 mg, por unidad de dosis.

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

5. El uso de la composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque esta indicada para el control y tratamiento de enfermedades tales como: trastornos 5 convulsivos, síndromes epilépticos y otras enfermedades relacionadas.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ MX 2008/000093

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

INVENES,EPODOC, WPI, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LUSZCZKI, J.J. and col. Three-dimensional isobolographic analysis of interactions between lamotrigine and clonazepam in maximal electroshock-induced seizures in mice. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2004, Vol. 370, pages 369-380. Abstract; pages 370 and 371 "Drugs"; page 373 "Anticonvulsant activity of combinations of LTG and CZP in the MES test in mice"; page 374, tab the 2.	1-5
X	ABERG, L.E. and col. Epilepsy and antiepileptic drug therapy in juvenil neuronal ceroid lipofuscinosis. Clinical Research. 2000, Vol. 41, N° 10. Pages 1296-1302. Abstract; page 1298, 2ª column, 2º paragraph; page 1299, tab the 4; page 1300, último paragraph.	1-5

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.		
"E" earlier document but published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
	"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21.November.2008 (21.11.2008)

Date of mailing of the international search report

(24/11/2008)

Name and mailing address of the ISA/
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.
Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

E. Albarrán Gómez

Telephone No. +34 91 349 30 38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/MX 2008/000093

C (continuation).		DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MALTESE, T.M. Adjunctive Lamotrigine treatment for Mayr depression. Am. J. Psychiatry. 1999, Vol. 156, N° 11, page 1833. the whole document.	1-4
X	WO 2005070461 A (UNIV. DUKE.) 04.08.2005. Page 35 and 36, example 12.	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ MX 2008/000093

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

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

Claim 5 relates to a method for treatment of the human or animal body by therapy. The search was carried out on the basis of the possible effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ MX 2008/000093

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005065645 A	21.07.2005	CA 2552221 A US 2005232990 A EP 1776089 A	21.07.2005 20.10.2005 25.04.2007
WO 0023057 A	27.04.2000	CA 2345767 A AU 6472799 A NO 20011403 A ID 28441 A BR 9914419 A EP 1121131 A TR 200101082 T BG 105302 A SK 4592001 A HU 0103781 A PL 348107 A EE 200100136 A HR 20010262 A ZA 200103081 A JP 2002527469 T CN 1367697 A	27.04.2000 08.05.2000 20.03.2001 24.05.2001 26.06.2001 08.08.2001 21.09.2001 30.11.2001 03.12.2001 28.03.2002 06.05.2002 17.06.2002 30.06.2002 12.07.2002 27.08.2002 04.09.2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ MX 2008/000093

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/ MX 2008/000093

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)

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, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	LUSZCZKI, J.J. y col. Three-dimensional isobolographic analysis of interactions between lamotrigine and clonazepam in maximal electroshock-induced seizures in mice. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2004, Vol. 370, páginas 369-380. Resumen; páginas 370 y 371 "Drugs"; página 373 "Anticonvulsant activity of combinations of LTG and CZP in the MES test in mice"; página 374, tabla 2.	1-5
X	ABERG, L.E. y col. Epilepsy and antiepileptic drug therapy in juvenil neuronal ceroid lipofuscinosis. Clinical Research. 2000, Vol. 41, N° 10. Páginas 1296-1302. Resumen; página 1298, 2ª columna, 2º párrafo; página 1299, tabla 4; página 1300, último párrafo.	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.		
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"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).	"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.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"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.
21.Noviembre.2008 (21.11.2008)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional
24 de Noviembre de 2008 (24/11/2008)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
O.E.P.M.

Funcionario autorizado
E. Albarrán Gómez

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.
N° de fax 34 91 3495304

N° de teléfono +34 91 349 30 38

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/MX 2008/000093

C (continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	MALTESE, T.M. Adjunctive Lamotrigine treatment for mayor depression. Am. J. Psychiatry. 1999, Vol. 156, N° 11, página 1833. Todo el documento.	1-4
X	WO 2005070461 A (UNIV. DUKE.) 04.08.2005. Página 35 y 36, ejemplo 12.	1-4

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/ MX 2008/000093

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°s:
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 considerando los posibles efectos de la composición.
- 2. ☐ Las reivindicaciones N°s:
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°s:
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°s:
- 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°s:

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.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/MX 2008/000093

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO 2005065645 A	21.07.2005	CA 2552221 A US 2005232990 A EP 1776089 A	21.07.2005 20.10.2005 25.04.2007
WO 0023057 A	27.04.2000	CA 2345767 A AU 6472799 A NO 20011403 A ID 28441 A BR 9914419 A EP 1121131 A TR 200101082 T BG 105302 A SK 4592001 A HU 0103781 A PL 348107 A EE 200100136 A HR 20010262 A ZA 200103081 A JP 2002527469 T CN 1367697 A	27.04.2000 08.05.2000 20.03.2001 24.05.2001 26.06.2001 08.08.2001 21.09.2001 30.11.2001 03.12.2001 28.03.2002 06.05.2002 17.06.2002 30.06.2002 12.07.2002 27.08.2002 04.09.2002

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/ MX 2008/000093

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

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

Solicitud internacional N°	PCT/MX 2008 / 000093
Fecha de presentación internacional	(16-07-2008) 16 JUL. 2008
SOLICITUD INTERNACIONAL P.C.T. 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) P124308WP	

Recuadro N° I TÍTULO DE LA INVENCIÓN

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE UN AGENTE ANTICONVULSIVANTE Y UN AGENTE BENZODIAZEPÍNICO, INDICADA PARA EL CONTROL Y TRATAMIENTO DE TRASTORNOS CONVULSIVOS Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS.

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 facsímil

(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 Oficina receptora, la Administración de búsqueda internacional, la Oficina Internacional y la Administración de examen preliminar internacional a utilizar la dirección de correo-e que se indica en este recuadro para enviar con antelación, si la Oficina y la Administración así lo desean, copias de las notificaciones de la presente solicitud internacional (véanse también las notas relativas a los Recuadros N°s II y III)

Dirección de correo-e

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.)

PARDAVELL JUÁREZ, María Angélica
San Francisco No. 310
Col. Del Valle
C.P. 03100, México, D.F., MÉXICO

N° de teléfono

(52-55) 5340-2300

N° de facsímil

(52-55) 5523-6148

N° de registro del mandatario en la Oficina

☒ Autorización a utilizar el correo-e: al marcar esta casilla se autoriza a la Oficina receptora, la Administración de búsqueda internacional, la Oficina Internacional y la Administración de examen preliminar internacional a utilizar la dirección de correo-e que se indica en este recuadro para enviar con antelación, si la Oficina y la Administración así lo desean, copias de las notificaciones de la presente solicitud internacional (véanse también las notas relativas a los Recuadros N°s II y III)

Dirección de correo-e

apardavell@clarkemodet.co
m.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° 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: (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.) GARCÍA ARMENTA, María Elena Del Greco No. 5259, Col. Real Vallarta Guadalajara, Jalisco MÉXICO	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.) 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	
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.) 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 (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.) 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	
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.) ÁLVAREZ OCHOA, Victor Guillero Paseo del Tabachín No. 131, La Herradura, C.P. 45222, Zapopan, Jalisco, MÉXICO	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.) 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	
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.)	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☐ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.) N° de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad (nombre del Estado):	Estado de domicilio (nombre del Estado):
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.	

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) 16-Julio-2007 (16-07-2007)	MX/a/2007/008644	MX		
Punto (2)				
Punto (3)				
Punto (4)				

☐ 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) ☐ Punto (4) ☐ 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).

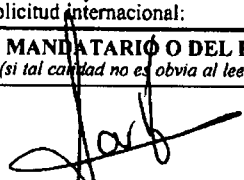
Incorporación por referencia: cuando un elemento de la solicitud internacional mencionado en el Artículo 11.1)iii)d) o e) o una parte de la descripción, de las reivindicaciones o de los dibujos mencionada en la Regla 20.5.a) no está contenido en otro lugar en esta solicitud internacional pero figura 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 más de una Administración encargada de la búsqueda internacional es competente para efectuar la búsqueda internacional, indíquese el nombre de la Administración elegida: se puede utilizar el código de dos letras):

ISA / ES

Recuadro N° IX LISTA DE VERIFICACIÓN: IDIOMA DE PRESENTACIÓN		
La presente solicitud internacional contiene: a) el siguiente número de hojas en papel: petitorio (incluidas las hojas de declaración y suplementarias) : 4 descripción (excluidas la lista de secuencias y los cuadros conexos) : 36 reivindicaciones : 3 resumen : 1 dibujos : 0 Número subtotal de hojas : 44 Lista de secuencias : : Cuadros conexos : : (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 c) abajo) Número total de hojas : 44 b) ☐ sólo en formato electrónico (según la Instrucción 801.a)i): i) ☐ lista de secuencias ii) ☐ cuadros conexos c) ☐ asimismo en formato electrónico (según la Instrucción 801.a)ii): i) ☐ listas de secuencias ii) ☐ cuadros conexos Tipo y número de soportes (disquete, CD-ROM, CD-R u otros) que contienen las: i) ☐ lista de secuencias: ii) ☐ cuadros conexos: (las copias adicionales se deben indicar en los puntos 9.ii) y/o 10.ii) de la columna de la derecha)		
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): 1. ☐ hoja de cálculo de tasas : : 2. ☐ poder separado original : : 3. ☐ poder general original : : 4. ☐ copia del poder general; número de referencia, en su caso: : : 5. ☐ declaración explicativa de la ausencia de firma : : 6. ☐ documento(s) de prioridad identificado(s) en el Recuadro N° VI como punto o puntos: : : 7. ☐ traducción de la solicitud internacional al (idioma) : : : 8. ☐ indicaciones separadas relativas a microorganismos depositados o a otro material biológico : : 9. ☐ lista de secuencias en formato electrónico (indicar el tipo y el número de soportes) i) ☐ copia presentada para la búsqueda internacional, según la Regla 13ter sólo (y no como parte de la solicitud internacional) : : 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 : : 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 : : 10. ☐ cuadros conexos, en formato electrónico, a la lista de secuencias (indicar el tipo y el número de soportes) i) ☐ copias presentadas para la búsqueda internacional según la Instrucción 802.b-quater) sólo (y no como parte de la solicitud internacional) : : ii) ☐ (sólo cuando se ha marcado la casilla b)iii) o c)iii) en la columna de la izquierda) copias adicionales, incluyendo, cuando proceda, la copia para la búsqueda internacional, según la Instrucción 802.b-quater) : : 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 : : 11. ☐ copia de los resultados de búsquedas anteriores (Regla 12bis.1.a)) : : 12. ☐ otros (especifíquese): : :		
Figura de los dibujos que debe acompañar el resumen: 1	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).  María Angélica Pardavell Juárez Mandatario		
Para uso de la Oficina receptora únicamente 1. Fecha efectiva de recepción de la pretendida solicitud internacional: (16-07-2008) 16 JUL. 2008 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.		
2. Dibujos: ☐ recibidos: ☐ no recibidos:		
Para uso de la Oficina Internacional únicamente Fecha de recepción del ejemplar original por la Oficina Internacional:		

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 2008/000093	16 Julio 2008 (16.07.2008)	16 Julio 2007 (16.07.2007)
Solicitante ESPINOSA ABDALA, Leopoldo De Jesús, GARCIA ARMENTA, Maria 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 6 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:

Composición farmacéutica que comprende la combinación de lamotrigina y clonazepam y su uso en el tratamiento de trastornos convulsivos y síndromes epilépticos.

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.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ MX 2008/000093

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°:
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 considerando 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.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/ MX 2008/000093

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)

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, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	LUSZCZKI, J.J. y col. Three-dimensional isobolographic analysis of interactions between lamotrigine and clonazepam in maximal electroshock-induced seizures in mice. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2004, Vol. 370, páginas 369-380. Resumen; páginas 370 y 371 "Drugs"; página 373 "Anticonvulsant activity of combinations of LTG and CZP in the MES test in mice"; página 374, tabla 2.	1-5
X	ABERG, L.E. y col. Epilepsy and antiepileptic drug therapy in juvenil neuronal ceroid lipofuscinosis. Clinical Research. 2000, Vol. 41, N° 10. Páginas 1296-1302. Resumen; página 1298, 2ª columna, 2º párrafo; página 1299, tabla 4; página 1300, último párrafo.	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.

21.Noviembre.2008 (21.11.2008)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

24 de Noviembre de 2008 (24/11/2008)

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

O.E.P.M.

Funcionario autorizado

E. Albarrán Gómez

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.

Nº de fax 34 91 3495304

Nº de teléfono +34 91 349 30 38

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

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/MX 2008/000093

C (continuación).

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	MALTESE, T.M. Adjunctive Lamotrigine treatment for mayor depression. Am. J. Psychiatry. 1999, Vol. 156, N° 11, página 1833. Todo el documento.	1-4
X	WO 2005070461 A (UNIV. DUKE.) 04.08.2005. Página 35 y 36, ejemplo 12.	1-4

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/MX 2008/000093

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO 2005065645 A	21.07.2005	CA 2552221 A	21.07.2005
		US 2005232990 A	20.10.2005
		EP 1776089 A	25.04.2007
WO 0023057 A	27.04.2000	CA 2345767 A	27.04.2000
		AU 6472799 A	08.05.2000
		NO 20011403 A	20.03.2001
		ID 28441 A	24.05.2001
		BR 9914419 A	26.06.2001
		EP 1121131 A	08.08.2001
		TR 200101082 T	21.09.2001
		BG 105302 A	30.11.2001
		SK 4592001 A	03.12.2001
		HU 0103781 A	28.03.2002
		PL 348107 A	06.05.2002
		EE 200100136 A	17.06.2002
		HR 20010262 A	30.06.2002
		ZA 200103081 A	12.07.2002
		JP 2002527469 T	27.08.2002
		CN 1367697 A	04.09.2002

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ MX 2008/000093

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

Remitente: LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA
DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Destinatario:
PARDAVELL JUÁREZ, María Angélica
San Francisco 310
COL DEL VALLE
03100 MEXICO, D.F.
MEXICO

PCT

OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Regla 43bis.1 del PCT)

Fecha de expedición (día/mes/año)	24 de Noviembre de 2008 (24/11/2008)
--------------------------------------	---

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario		PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN
Véase el punto 2		
Solicitud internacional N° PCT/MX2008/000093	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 16 JULIO 2008 (16.07.2008)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 16 JULIO 2007 (16.07.2007)
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.		

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 21 noviembre 2008 (21.11.2008)	Funcionario autorizado Albarrán Gómez, Elena N° de teléfono: 91 349 30 38
--	--	--

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

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

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000093

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 Nº

PCT/MX2008/000093

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 terapéutico del cuerpo humano o animal. Consecuentemente, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de dichas reivindicaciones (Art. 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.

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

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000093

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	1-5	SÍ
	Reivindicaciones	_____	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.

D	Documento	Fecha
D01	Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.	2004
D02	Clinical Research	2000
D03	Am. J. Psychiatry.	1999
D04	WO 2005070461 A	04.08.2005

La invención tiene por objeto una composición farmacéutica compuesta por la combinación de lamotrigina y clonazepam, formulados para administración oral en dosis preferentes que oscilan de 25 a 100 mg de lamotrigina por unidad de dosis y de 0,5 a 2 mg de clonazepam por unidad de dosis. Esta composición está indicada en el tratamiento de trastornos convulsivos, síndromes epilépticos y otras enfermedades relacionadas.

El documento D01 divulga un estudio en ratones de los efectos anticonvulsivantes de lamotrigina y clonazepam (de forma independiente) y de la combinación de los mismos. En la administración combinada, las dosis de lamotrigina/clonazepam responden a las proporciones 1:3, 1:1 y 3:1, y oscilan de 0,6 a 3,6 mg/kg de peso de lamotrigina y de 2,8 a 31,9 mg/kg de peso de clonazepam (página 374, tabla 2). El diseño de este estudio coincide con el presentado en la solicitud, salvo que en el presente estudio se administraron por vía peritoneal ambos medicamentos, primeramente lamotrigina y 30 minutos más tarde clonazepam, mientras que en la solicitud se administran por vía peritoneal los dos principios activos al mismo tiempo. Los autores a las vista de sus resultados, sugieren la interacción sinérgica de lamotrigina y clonazepam en el tratamiento de la epilepsia.

El documento D02 presenta un estudio en pacientes epilépticos con lipofuscinosis cerioide neuronal juvenil (enfermedad neurodegenerativa) en el que resalta la eficacia del tratamiento con lamotrigina en monoterapia o en combinación con clonazepam en comparación con otros medicamentos antiepilépticos. Se utilizan dosis medias de 6 mg/kg/día de lamotrigina y 0,05 mg/kg/día de clonazepam (página 1299, tabla 4).

Continúa en página siguiente...

OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000093

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

El documento D03 presenta un caso clínico de una paciente con depresión recurrente, que tras un tratamiento sin éxito, se somete a nuevo tratamiento con tranilcipromina, carbonato de litio y clonazepam, al que se añade durante 3 semanas lamotrigina 25 mg/día. El informe de la paciente a las 8 semanas revela la mejora espectacular en su estado de ánimo así como su incorporación al trabajo.

El documento D04 divulga un caso clínico de una paciente con trastorno bipolar tipo I, tratada durante 1 año por su psiquiatra con la combinación de clonazepam 1mg, fluoxetina 20 mg y lamotrigine 300mg y que como efecto secundario de dicho tratamiento la paciente experimenta un apetito exacerbado, por lo que se la cambia de tratamiento (páginas 35 y 36, ejemplo 2).

A la vista de los documentos D01 a D04 del estado de la técnica, resulta obvio para un experto en la materia la incorporación de lamotrigina y clonazepam en la misma formulación farmacéutica de administración oral, y en base a los documentos D01 y D02 la utilización de esta formulación para el tratamiento de trastornos convulsivos y epilépticos.

En general la optimización de las cantidades administradas de los principios activos, se considera que forma parte de la práctica rutinaria del experto en la materia de cara a alcanzar el efecto terapéutico deseado.

Además en cuanto a las dosis recogidas en las reivindicaciones de la solicitud (25-500 mg de lamotrigina por unidad de dosis y 0,5 a 20 mg de clonazepam), son las utilizadas en los productos ya comercializados para dichos principios activos (Lamictal® tabletas de 25 mg, 100 mg, 150 mg o 200 mg de lamotrigina y Ravotril® tabletas de 0,5 mg, 1mg y 2 mg de clonazepam).

Por lo tanto se considera que las reivindicaciones 1 a 5 de la solicitud carecen de actividad inventiva (Art. 33(3) PCT).

Finalmente, se considera que las reivindicaciones 1-4 cumplen con el requisito de aplicación industrial tal como se define en el Art. 33(4) del PCT.

Respecto a la aplicación industrial de las reivindicaciones 5, para la valoración de si estas reivindicaciones tienen 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/MX2008/000093

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

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 P124308WP	PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN Véase formulario PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional N° PCT/MX2008/000093	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 16 JULIO 2008 (16.07.2008)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 16 JULIO 2007 (16.07.2007)
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional e CIP VER HOJA ADICIONAL		
Solicitante ESPINOSA ABDALA, Leopoldo de Jesús, GARCIA 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 6 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 12 MAYO 2009 (12.05.2009)	Fecha de finalización del presente informe 08 OCTUBRE 2009 (08.10.2009)
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 Albarrán Gómez, Elena N° de teléfono: 91 349 30 38

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

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000093

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 1-36, tal como se presentaron/enviaron inicialmente
- páginas * _____ recibidas por esta Administración en fecha _____
- páginas * _____ recibidas por esta Administración en fecha _____
- ☒ las reivindicaciones:
- páginas 37-39, 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/MX2008/000093

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 terapéutico del cuerpo humano o animal. Consecuentemente, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de dichas reivindicaciones (Art. 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/MX2008/000093

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	1-5	Sí
	Reivindicaciones		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.

D01	Nombre, publicación o identificación	Fecha Pub.
D01	Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.	2004
D02	Clinical Research	2000
D03	Am. J. Psychiatry.	1999
D04	WO 2005070461 A	04.08.2005

La invención tiene por objeto una composición farmacéutica compuesta por la combinación de lamotrigina y clonazepam, formulados para administración oral en dosis preferentes que oscilan de 25 a 100 mg de lamotrigina por unidad de dosis y de 0,5 a 2 mg de clonazepam por unidad de dosis. Esta composición esta indicada en el tratamiento de trastornos convulsivos, síndromes epilépticos y otras enfermedades relacionadas.

El documento D01 divulga un estudio en ratones de los efectos anticonvulsivantes de lamotrigina y clonazepam (de forma independiente) y de la combinación de los mismos. En la administración combinada, las dosis de lamotrigina/clonazepam responden a las proporciones 1:3, 1:1 y 3:1 , y oscilan de 0,6 a 3,6 mg/kg de peso de lamotrigina y de 2,8 a 31,9 mg/kg de peso de clonazepam (página 374, tabla 2). El diseño de este estudio coincide con el presentado en la solicitud, salvo que en el presente estudio se administraron por vía peritoneal ambos medicamentos, primeramente lamotrigina y 30 minutos más tarde clonazepam, mientras que en la solicitud se administran por vía peritoneal los dos principios activos al mismo tiempo. Los autores a las vista de sus resultados, sugieren la interacción sinérgica de lamotrigina y clonazepam en el tratamiento de la epilepsia.

El documento D02 presenta un estudio en pacientes epilépticos con lipofuscinosis ceroide neuronal juvenil (enfermedad neurodegenerativa) en el que resalta la eficacia del tratamiento con lamotrigina en monoterapia o en combinación con clonazepam en comparación con otros medicamentos antiepilépticos.

Continúa en página siguiente...

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000093

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 este estudio se utilizan dosis medias de 6 mg/kg/día de lamotrigina y 0,05 mg/kg/día de clonazepam (página 1299, tabla 4).

El documento D03 presenta un caso clínico de una paciente con depresión recurrente, que tras un tratamiento sin éxito, se somete a nuevo tratamiento con tranilcipromina, carbonato de litio y clonazepam, al que se añade durante 3 semanas lamotrigina 25 mg/día. El informe de la paciente a las 8 semanas revela la mejora espectacular en su estado de ánimo así como su incorporación al trabajo.

El documento D04 divulga un caso clínico de una paciente con trastorno bipolar tipo I, tratada durante 1 año por su psiquiatra con la combinación de clonazepam 1mg, fluoxetina 20 mg y lamotrigine 300mg y que como efecto secundario de dicho tratamiento la paciente experimenta un apetito exacerbado, por lo que se la cambia de tratamiento (páginas 35 y 36, ejemplo 2).

A la vista de los documentos D01 a D04 del estado de la técnica, resulta obvio para un experto en la materia la incorporación de lamotrigina y clonazepam en la misma formulación farmacéutica de administración oral, y en base a los documentos D01 y D02 la utilización de esta formulación para el tratamiento de trastornos convulsivos y epilépticos.

En general la optimización de las cantidades administradas de los principios activos, se considera que forma parte de la práctica rutinaria del experto en la materia de cara a alcanzar el efecto terapéutico deseado.

Además en cuanto a las dosis recogidas en las reivindicaciones de la solicitud (25-500 mg de lamotrigina por unidad de dosis y 0,5 a 20 mg de clonazepam), son las utilizadas en los productos ya comercializados para dichos principios activos (Lamictal® tabletas de 25 mg, 100 mg, 150 mg o 200 mg de lamotrigina y Ravotril® tabletas de 0,5 mg, 1mg y 2 mg de clonazepam).

Por lo tanto se considera que las reivindicaciones 1 a 5 de la solicitud carecen de actividad inventiva (Art. 33(3) PCT).

Finalmente, se considera que las reivindicaciones 1-4 cumplen con el requisito de aplicación industrial tal como se define en el Art. 33(4) del PCT.

Respecto a la aplicación industrial de las reivindicaciones 5, para la valoración de si estas reivindicaciones tienen aplicación industrial, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad puede depender también de la redacción de las reivindicaciones.

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000093

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)



No. 10-003243-00000-0000

FECHAS: 20/10/01 14:16:24 ZL DE: 20/10/01 DIR: N. VASCO
 No. 10-003243-00000-0000
 ACT 411 PRESENTACION Folios 77

Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
 ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒
☒
☐
☒

Indicación que se solicita una PCT

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐