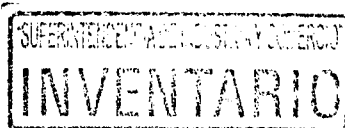


006



PGT

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

10-36286

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN
LA COMBINACIÓN DE UN AGENTE ANTIINFLAMATORIO NO
ESTEROIDEO Y UN AGENTE INHIBIDOR DE LA XANTINO OXIDASA
ÚTILES PARA EL CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA GOTA, ARTRITIS
GOTOSA Y ENFERMEDADES RELACIONADAS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/415

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

DOMICILIO Zug, Suiza

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____

Com. Adm. Subcom.
26-04-2010



No. 10-036286- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 16:11:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIVII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 93

**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/MX2008/000123 **Fecha** 08 de septiembre de 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/041798 A1 **Fecha** 2 de abril de 2009

6 TÍTULO (54) COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN LA COMBINACIÓN DE UN AGENTE ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO Y UN AGENTE INHIBIDOR DE LA XANTINO OXIDASA ÚTILES PARA EL CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA GOTA, ARTRITIS GOTOSA Y ENFERMEDADES RELACIONADAS.

7 Clasificación Internacional (51)

A61K 31/415

A61P 29/00
A61P 19/06

8 Prioridad

(33) País de Origen
MÉXICO

(32) Fecha
26 de septiembre de 2007

(31) Número de Solicitud
MX/A/2007/011927

SI ☒ NO ☐

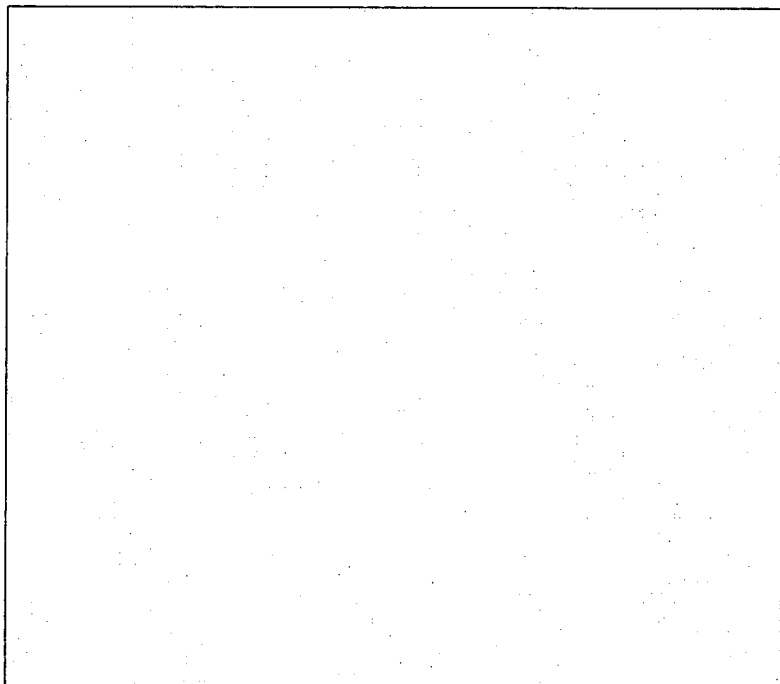
9 Comprobante de pago No. 10-10.021 // 10-18.155 // 10-18.156 **Fecha** 10 de febrero de 2010

10

ANEXOS

- ☐ 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 deposito 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. Opinión escrita.

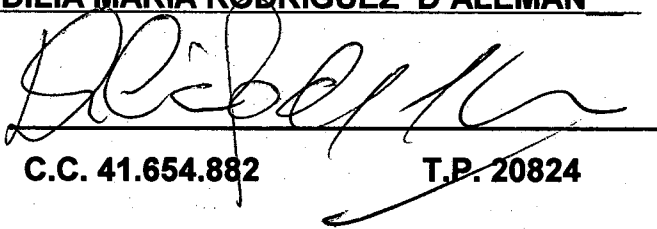
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



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.) **GARCÍA, ARMENTA, María, Elena**
(Del Greco No. 5259, Col. Real Vallarta, C.P. 45020 Guadalajara, Jalisco, México);
- 2.) **SANTOS, MURILLO, Josefina**
(Arcoiris No. 916, Col. Arcoz de Zapopan, C.P. 44600 Zapopan, Jalisco, México);
- 3.) **ÁLVAREZ, OCHOA, Victor, Guillermo**
(Paseo del Tabachin No. 131, Col. La Herradura, C.P. 45222 Zapopan, Jalisco, México).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 18,021
FECHA : MARZO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036286- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 16:11:09 Dep. 2020 DIP.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 93

==== CONSIGNACION ===

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	16937491	08/03/2010	89,370,000.00

==== CONCEPTO ===

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

8-2511
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 500176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 18,155
FECHA : MARZO 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036286- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 16:11:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 93

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	16937491	08/03/2010	89,370,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRANI
			TOTAL : \$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 10 - 18,156
FECHA : MARZO 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036286-00000-0000

Fecha: 2010-03-26 16:11:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 93

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CG. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	16937491	08/03/2010	89,370,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI
			TOTAL : \$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

\$

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLOMBIA

Carrera 111# 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkmodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legal(es) 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'ALEMANI**, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.832 de Bogotá, y ip. 20824 y **CLAUDIA LUCIA CAPO FAMIEZ**, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y ip. 36442, 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 enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia lesleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculio (faculiamos) 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

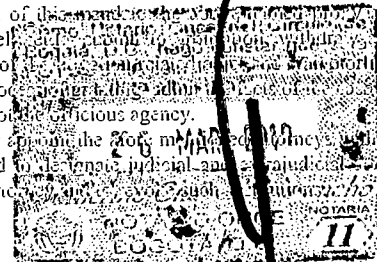
an organization existing under the laws of

Suizaria

and in present execution of its business activity, domiciled at
Baarerstrasse 73, CH 6302, Zug, Suiz

do hereby grant **POWER OF ATTORNEY** to **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMANI**, identification card No. 41.654.832 of Bogotá, and ip. 20824 and **CLAUDIA LUCIA CAPO FAMIEZ**, ip. 36442, 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 court, 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: Patente of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Logos, 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 undersigned hereby are empowered to: conciliate, cancel, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir and take possession of the thing object of the dispute and to announce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the process.
- 7) To ratify or not the official agency.
- 8) I (we) hereby appoint the **Attorneys** and powers to receive notifications and to defend judicial and extrajudicial matters, substitute this Power of Attorney, and to sign any document.



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

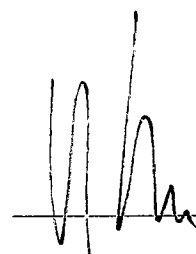
of WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT WTIE AG, with registered office at Zug (Switzerland), CH-170.3.629.811-8);

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
Como Notario del Circulo de
Bajada D.C. debe constar que esta
FOTOCOPIA coincide con su Original
que he tenido a la vista
26 MAR 2010
Notario Publico
NOTARIAL OFFICE
EDIC. 11

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Confederación Suiza, Cantón de Berna

El presente documento público

2. ha sido firmado por Marco Strahm

3. actuando en calidad de notario

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

Certificado

5. en Berna

6. el 26/02/2008

7. por

Ursula Liechti

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

8. con el número: 708

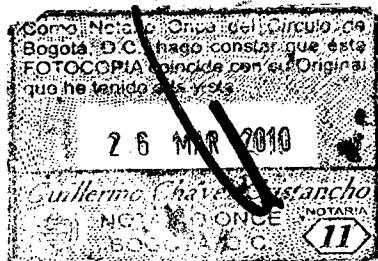
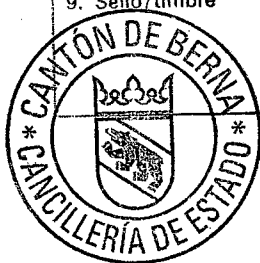
9. Sello/timbre

10. Firma

U. Liechti



Tasa: CHF 15.-



RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a diversas composiciones farmacéuticas compuestas por la combinación sinérgica de un agente antiinflamatorio no
5 esteroideo, conocido como: Meloxicam o Celecoxib, y un agente inhibidor de la enzima xantino oxidasa, conocido como: Alopurinol, además de excipientes farmacéuticamente aceptables, mismos que se encuentran formulados en unidades de dosificación únicas para ser
10 administradas por vía oral, las cuales están indicadas para el control y tratamiento de la Enfermedad gotosa o Gota, Artritis gotosa y otras patologías relacionadas. Dichas composiciones farmacéuticas proporcionan un mayor efecto terapéutico y una mayor rapidez de acción
15 farmacológica en menor tiempo, logrando reducir el dolor, la inflamación y los niveles de uratos plasmáticos, además de conseguir la reducción de las dosis administradas, la reducción del riesgo de presentar complicaciones severas y la disminución del
20 riesgo de manifestar efectos secundarios.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN LA
COMBINACIÓN DE UN AGENTE ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO
Y UN AGENTE INHIBIDOR DE LA XANTINO OXIDASA ÚTILES PARA
EL CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA GOTA, ARTRITIS GOTOSA Y
5 ENFERMEDADES RELACIONADAS.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención tiene aplicación en la
industria farmacéutica y describe diversas
10 composiciones farmacéuticas que comprenden la
combinación sinérgica de un agente antiinflamatorio no
esteroideo, como lo es el principio activo: Meloxicam o
Celecoxib y un agente inhibidor de la enzima xantino
oxidasa, como lo es el principio activo: Alopurinol,
15 además de excipientes farmacéuticamente aceptables; los
cuales se encuentran formulados en una sola unidad de
dosificación para ser administradas por vía oral,
mismas que están indicadas para el control y
tratamiento de la Gota, Artritis Gotosa y enfermedades
20 relacionadas.

La combinación de los principios activos antes
mencionados produce un mayor efecto sinérgico cuando
son administrados en combinación en una sola unidad de

dosificación a diferencia de cuando éstos se administran de forma independiente, generando beneficios como lo son: administración de menores concentraciones de los principios activos contenidos en la fórmula, menores dosis administradas, mayor rapidez de acción farmacológica, maximización del efecto terapéutico y menores riesgos de presentar efectos secundarios.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La Gota o enfermedad gotosa es una enfermedad metabólica producida por una acumulación de ácido úrico en el cuerpo, principalmente en las articulaciones y en el riñón, motivo por el cual es considerada como una enfermedad reumática.

15

La Gota es una enfermedad predominante en el hombre (>95%), en la mujer suele observarse de forma rara y siempre se presenta durante la menopausia

La enfermedad gotosa comprende un grupo de trastornos heterogéneos que se presentan aislados o de forma combinada, tales como: 1) Hiperuricemia; 2) Ataques de artritis inflamatoria monoarticular aguda, los cuales suelen presentarse en las articulaciones

20

metatarsofalángicas, en las rodillas, en el tobillo y en otras articulaciones, produciendo inflamación y dolor intenso; 3) Depósitos en forma de tofos gotáceos, que se presentan como un acumulo de cristales de urato rodeados de una intensa reacción inflamatoria formada por macrófagos, células gigantes de cuerpo extraño y linfocitos en las articulaciones y alrededor de ellas; 4) Depósitos intersticiales de cristales de urato en el parénquima renal y 5) Urolitiasis.

10 La hiperuricemia, que es la característica bioquímica fundamental y el requisito previo para que exista gota, se define como la presencia de una concentración plasmática de uratos superior a 420 $\mu\text{mol/L}$ (7.0 mg./dL.) y es una prueba de elevación de la
15 concentración corporal total de uratos.

En esta etapa (que ocurre sólo en el 2 al 18% de los gotosos), el ácido úrico se encuentra elevado, pero no hay artritis. En hombres se inicia en la pubertad, mientras que en mujeres suele ser hasta la menopausia;
20 en pacientes con defectos enzimáticos puede comenzar desde el nacimiento. Puede durar toda la vida, y generalmente el cuadro de artritis gotosa se presenta después de 20 años de hiperuricemia, aunque del 10 al

40% de los pacientes hiperuricémicos presentarán urolitiasis hasta 10 años antes de la primera crisis articular aguda.

La hiperuricemia puede aparecer como consecuencia
5 de la síntesis elevada de uratos, reducción en la eliminación de ácido úrico o una combinación de ambos mecanismos.

Cuando se presenta hiperuricemia, el plasma y los líquidos extracelulares se encuentran sobresaturados de
10 uratos, lo cual favorece la formación de cristales y su depósito en los tejidos. Estos factores dan lugar a los síntomas incluidos dentro del concepto gota.

El ácido úrico es el producto final de la degradación de las purinas en el ser humano. Se trata
15 de un ácido débil, con un pKa de 5.75 a 10.3. Los uratos son la forma ionizada del ácido úrico y predominan en el plasma, líquido extracelular y líquido sinovial, de manera que aproximadamente el 98% de los mismos se encuentra en forma de urato monosódico, en
20 presencia de un pH de 7.4.

El urato monosódico es fácilmente ultrafiltrable y dializable a partir del plasma. La unión de los uratos a las proteínas plasmáticas tiene escaso significado

fisiológico. El plasma se encuentra saturado con urato monosódico en una concentración de 415 $\mu\text{mol/L}$ (6.8 mg./dL.) a 37° C. Por tanto, ante concentraciones superiores, el plasma se encuentra sobresaturado de uratos y existe la posibilidad de precipitación de cristales de urato.

Sin embargo, la precipitación no se produce ni siquiera ante concentraciones plasmáticas de urato tan altas como 4800 $\mu\text{mol/L}$ (80 mg./dL.). Se desconoce porque el urato forma soluciones sobresaturadas estables en plasma, y al mismo tiempo puede tener relación con la presencia de sustancias solubilizadoras.

El ácido úrico es más soluble en orina que en agua, probablemente debido a la presencia de urea, proteínas y mucopolisacáridos. El pH de la orina influye notablemente en la solución. En presencia de un pH de 5.0, la orina se satura con ácido úrico en concentraciones situadas entre 360 y 900 $\mu\text{mol/L}$ (6 a 15 mg./dL). Ante un pH de 7.0, la saturación se alcanza con concentraciones entre 9480 y 12000 $\mu\text{mol/L}$ (158 a 200 mg./dL). Las formas ionizadas del ácido úrico en

orina comprenden uratos mono y disódicos, urato potásico, urato amónico y urato cálcico.

Aunque la síntesis de los nucleótidos de purina y su desintegración tienen lugar en todos los tejidos, el
5 urato solo se sintetiza en los tejidos que contienen xantina oxidasa, sobre todo hígado e intestino delgado.

La cantidad de uratos corporales es el resultado neto obtenido entre la cantidad producida y la cantidad excretada. La síntesis de uratos varía en función del
10 contenido de purina en la dieta y de las velocidades de biosíntesis, degradación y ahorro de purinas. En condiciones normales, entre dos terceras y tres cuartas partes del urato sintetizado se elimina en los riñones y gran parte del urato restante lo hace en el
15 intestino.

Para el control renal del ácido úrico en el ser humano se propone un mecanismo triple que consiste en: filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular.

20 Aproximadamente del 8 al 12% del urato filtrado por el glomérulo se excreta en la orina en forma de ácido úrico. Tras la filtración del 98 al 100%, el urato se reabsorbe. Aproximadamente la mitad del urato

reabsorbido se secreta de nuevo hacia el túbulo proximal, donde el 40 al 44% se reabsorbe de nuevo.

La concentración plasmática de urato varía en función de la edad y el sexo. La mayoría de los niños
5 presenta una concentración entre 180 y 240 $\mu\text{mol/L}$ (3.0 a 4.0 mg./dL).

La concentración aumenta durante la pubertad en los varones, pero permanece baja en las mujeres hasta la menopausia. Aunque no se comprende por completo la
10 causa de esta variación en función del sexo, ésta puede deberse en parte a la mayor excreción funcional de urato en las mujeres, como consecuencia de influencias hormonales.

Los valores plasmáticos medios de uratos en
15 varones adultos y mujeres premenopáusicas son de 415 y 360 $\mu\text{mol/L}$ (6.8 y 6.0 mg./dL), respectivamente. Después de la menopausia, los valores en mujeres se elevan hasta alcanzar aproximadamente los de los varones.

En los adultos, las concentraciones se elevan de
20 forma estable con el tiempo y varían en función de la altura, el peso corporal, la tensión arterial, la función renal y el consumo de alcohol.

La hiperuricemia se puede definir como la concentración plasmática de uratos mayor de 420 $\mu\text{mol/L}$ (7.0 mg./dL). Esta definición se basa en criterios fisicoquímicos, epidemiológicos y relacionados con la enfermedad.

Desde el punto de vista fisicoquímico, la hiperuricemia es la concentración de uratos en la sangre que supera los límites de solubilidad del urato monosódico en plasma, es decir, 415 $\mu\text{mol/L}$ (6.8 mg./dL).

En los estudios epidemiológicos se define la hiperuricemia por la media más dos desviaciones estándar, de los valores determinados en una población sana seleccionada al azar. En un estudio amplio, el 95% de los sujetos no seleccionados presentaron concentraciones plasmáticas de uratos por debajo de 420 $\mu\text{mol/L}$ (7.0 mg./dL).

Por último, la hiperuricemia se puede definir en relación con el riesgo de desarrollar enfermedad. El riesgo de gota o urolitiasis aumenta ante concentraciones de uratos mayores de 420 $\mu\text{mol/L}$ (7.0 mg./dL), y crece de forma proporcional a medida que dicha cifra se eleva. La hiperuricemia presenta una

prevalencia entre el 2.0 y el 13.2% en adultos en régimen ambulatorio y algo mayor en pacientes hospitalizados.

Causas de la hiperuricemia. Resulta útil
5 clasificar la hiperuricemia en relación con la fisiología subyacente; es decir, según se deba a: un aumento de la síntesis, una reducción de la eliminación o una combinación de ambas.

Síntesis de uratos aumentada. La dieta representa
10 una fuente exógena de purinas y, por tanto, contribuye a la concentración plasmática de uratos, de forma proporcional a su contenido en purinas. La restricción estricta de la ingesta de purinas reduce la
concentración plasmática media de uratos en solo 60
15 $\mu\text{mol/L}$ (1.0 mg./dL) y la eliminación urinaria de ácido úrico en 1.2 mmol/día (200 mg./día), aproximadamente.

Dado que aproximadamente el 50% de las purinas del ARN ingeridas y el 25 % de las purinas del ADN ingeridas aparecen en la orina en forma de ácido úrico,
20 los alimentos con un elevado contenido de ácidos nucleicos poseen un efecto significativo sobre la concentración urinaria de uratos. Entre dichos

alimentos se encuentran el hígado, las mollejas (timo y páncreas), los riñones y las anchoas.

Las fuentes endógenas de síntesis de purinas también influyen en la concentración plasmática de uratos.

La biosíntesis de novo de las purinas, que consiste en la formación de un anillo de purina a partir de estructuras lineales, es un proceso de once pasos que termina con la formación de inosinato (IMP).

El primer paso combina fosforribosilpirofosfato (PRPP) y glutamina y es catalizado por la enzima amidofosforribosiltransferasa (amidoPRT). La velocidad de biosíntesis de la purina y la subsiguiente síntesis de uratos depende fundamentalmente de dicha enzima. La amidoPRT se regula por un sustrato, el PRPP, que favorece el avance de la reacción y por productos finales de la biosíntesis, el IMP y otros ribonucleicos, que ejercen una retroalimentación negativa.

Otra vía reguladora es la del rescate de bases purínicas por parte de la enzima hipoxantina fosforribosiltransferasa (HPRT). Dicha enzima cataliza la combinación de las bases purínicas hipoxantina y

guanina con el PRPP para formar los respectivos ribonucleótidos IMP y GMP.

El aumento en la actividad de rescate retrasa así la síntesis de novo, pues reduce las concentraciones de PRPP y aumenta las de ribonucleótidos inhibidores.

La concentración plasmática de uratos se relaciona de forma estrecha con la velocidad de biosíntesis de novo de las purinas. Un trastorno ligado a X que ocasiona un aumento de actividad de la enzima PRPP sintetasa incrementa la síntesis de PRPP y acelera la biosíntesis de novo. Los sujetos que presentan este trastorno metabólico congénito tienen sobreproducción de purinas, hiperuricemia e hiperaciduria, por lo que presentan cálculos de ácido úrico y gota antes de los 20 años.

Excreción disminuida de ácido úrico. Hasta el 98% de los sujetos con hiperuricemia primaria y gota presentan un trastorno en el control renal del ácido úrico. Esto se demuestra por la presencia de una velocidad de eliminación de uratos disminuida, con respecto a la velocidad de filtración glomerular (o con respecto a la velocidad de eliminación de insulina) sobre una serie amplia de cargas filtradas. Como

consecuencia los sujetos con gota eliminan aproximadamente un 40% menos de ácido úrico que los sujetos normales, para cualquier concentración plasmática de uratos.

- 5 La excreción de ácido úrico aumenta en los sujetos con gota y en aquellos que no la padecen cuando la concentración plasmática de uratos aumenta como consecuencia de la ingestión o la administración intravenosa de purinas, pero en los primeros, la
- 10 concentración plasmática de uratos debe ser de 60 a 120 $\mu\text{mol/L}$ (1 a 2 mg./dL) mayor de lo normal para alcanzar una velocidad de eliminación de ácido úrico equivalente.

- La alteración de la excreción de ácido úrico puede
- 15 aparecer, en teoría, como consecuencia de una secreción tubular reducida o de una reabsorción tubular aumentada. La reducción de la filtración de uratos no parece ocasionar hiperuricemia primaria, pero contribuye a la hiperuricemia de la insuficiencia
- 20 renal.

Complicaciones de la hiperuricemia. Aunque los síntomas de la enfermedad gotosa pueden seguir casi cualquier combinación en su forma de presentación, la

secuencia típica comprende la progresión desde la hiperuricemia asintomática, la artritis gotosa aguda, la gota intercrítica y la gota crónica o tofácea. La nefrolitiasis puede aparecer antes o después del primer
5 ataque de artritis gotosa.

Se calcula que la prevalencia de la hiperuricemia se encuentre entre el 2.0 y el 13.2%, mientras la prevalencia de la gota varía entre el 1.3 y el 3.7% en la población general. Cuanto mayor es la concentración
10 plasmática de uratos, mayores son las probabilidades de que un individuo padezca gota.

En un estudio amplio, la incidencia de la gota fue del 4.9% para los sujetos con concentraciones de uratos de 540 $\mu\text{mol/L}$ (9.0 mg./dL) o más, en comparación con el
15 0.5% para aquellos con concentraciones entre 415 y 535 $\mu\text{mol/L}$ (7.0 y 8.9 mg./dL). De manera semejante, las complicaciones de la gota se correlacionan con la duración y la gravedad de la hiperuricemia. La mayor parte de los ataques iniciales de artritis gotosa se
20 presentan después de 20 a 40 años de hiperuricemia mantenida, con una edad máxima de instauración entre los 40 y los 60 años para los varones y tras la menopausia en las mujeres.

En la Artritis gotosa, el rasgo característico de la gota son los ataques agudos de artritis monoarticular. El primer ataque comienza de forma explosiva y es uno de los acontecimientos más dolorosos experimentados nunca. En ocasiones, los sujetos informan de pródromos o episodios previos de dolor leve que dura horas. El dolor atroz de la gota aguda se acompaña de signos de inflamación intensa: hinchazón, eritema, calor e hipersensibilidad.

La inflamación puede acompañarse de febrícula. Si no se recibe tratamiento, el ataque suele alcanzar el máximo de las 24 a las 48 horas tras los primeros síntomas y cede en 7 a 10 días. La piel sobre la zona afectada puede descamarse a medida que se resuelve el episodio.

De forma típica, el ataque inicial afecta solo a una articulación, aunque existen presentaciones poliarticulares, que pueden ser más frecuentes en las mujeres.

La artritis gotosa afecta de forma primaria a las articulaciones periféricas, en particular a las de las extremidades inferiores. Además, pueden resultar afectadas localizaciones determinadas, como la fascia

plantar, la inserción del tendón de Aquiles u otras tenosinoviales.

La primera articulación metatarsofalángica resulta afectada en más del 50% de los ataques iniciales y en
5 el 90% de los sujetos en algún momento. Rara vez se produce afectación sacroiliaca, del manubrio esternal o espinal.

Cualquier factor que ocasione un aumento o bien un descenso brusco en la concentración plasmática de
10 uratos puede provocar un ataque agudo; la mayor correlación se establece con los factores que causan un descenso rápido.

En teoría, las elevaciones bruscas de la concentración de uratos pueden ocasionar la formación
15 de cristales, mientras que el descenso de la concentración plasmática y extracelular de uratos puede conducir a la disolución parcial y la destrucción de los cristales formados previamente.

Otros factores provocadores son: estrés,
20 traumatismos, infecciones, hospitalización, cirugía, ayuno, disminución de peso, hiperalimentación, comidas copiosas, alcohol y medicamentos. La hospitalización y

los medicamentos son probablemente los factores más significativos de los citados.

Los ataques agudos de gota se presentan en el 20 al 86% de los sujetos con antecedentes de gota cuando
5 se encuentran hospitalizados por motivos médicos o quirúrgicos.

El estrés que representa una enfermedad grave, el cambio de medicación, los movimientos de líquidos y electrolitos y la anestesia general contribuyen
10 probablemente a dichas exacerbaciones.

Los ataques pueden aparecer tras el uso de diuréticos tiacídicos causantes de hiperuricemia o tras la instauración de tratamientos con Alopurinol u otros medicamentos para reducir el urato plasmático.

15 En ocasiones se presentan ataques de artritis gotosa aguda en ausencia de hiperuricemia. Probablemente, la mayor parte de dichos ataques se pueden explicar por la presencia de factores que reducen la concentración plasmática de urato, de manera
20 que modifican temporalmente la hiperuricemia, presente de forma habitual (y que quizá desencadenó el ataque).

En teoría, la gota puede desarrollarse en cualquier momento en que el líquido sinovial se

encuentre sobresaturado de urato. El agua libre se elimina más deprisa del espacio articular que el urato, de manera que si aumenta la cantidad de un líquido sinovial que contenga una concentración normal de urato, como consecuencia de un traumatismo o edema, la
5 concentración intraarticular de urato aumenta temporalmente cuando el problema inicial se resuelve y el agua se elimina con mayor rapidez.

Las concentraciones sobresaturadas de urato pueden
10 causar la formación de cristales y precipitar un ataque.

La gota aguda aparece como consecuencia de la interacción entre los cristales de urato y los leucocitos polimorfonucleares, comprendiendo la
15 activación de mecanismos inflamatorios humorales y celulares. Los cristales de urato activan el complemento a través tanto de la vía clásica como de la alternativa. El factor de Hageman y el sistema de contacto de la coagulación también se activan, lo cual
20 da lugar a síntesis de bradicinina, calicreína y plasmina. La interacción de los cristales de urato con los neutrófilos da lugar a la liberación de enzimas lisosómicas, radicales libres derivados del oxígeno,

25

metabolitos de leucotrienos y prostaglandinas, colagenasa y proteasa.

La fagocitosis de cristales por parte de los neutrófilos causa liberación del factor quimiotáctico
5 inducido por cristales (CCF).

El CCF, el leucotrieno B_4 (LTE_4) y el componente activado del complemento $C5a$ son todos los factores quimiotácticos y contribuyen a la respuesta de los leucocitos polimorfonucleares durante la fase inicial
10 de la artritis aguda.

Con el tiempo las células fagocitarias mononucleares sustituyen a los polimorfonucleares. Los cristales de urato provocan la liberación de prostaglandinas (PGE_2), enzimas lisosómicas, factor de
15 necrosis tumoral alfa e interleucinas 1 y 6 ($IL-1$ e $IL-6$) por parte de dichas células.

Las células de revestimiento sinovial también participan en la respuesta inflamatoria mediante la liberación de mediadores inflamatorios.

20 El potencial inflamatorio de los cristales de urato resulta afectado en gran medida por la presencia de proteínas absorbidas. La IgG absorbida purificada ocasiona la secreción de plaquetas inducida por los

cristales, aumento de la síntesis de superóxido y aumento de la liberación de enzimas lisosómicas a partir de los leucocitos polimorfonucleares.

Los tofos son agregados de cristales de urato
5 monosódico monohidratados, rodeados generalmente por células gigantes debido a una reacción inflamatoria celular mononuclear de cuerpo extraño. Se pueden formar en las estructuras articulares y extraarticulares y causan deformidad y desestructuración de los tejidos
10 blandos y duros. En las articulaciones, pueden conducir a la destrucción del cartílago y el hueso, lo cual desencadena cambios degenerativos secundarios.

Una vez asegurado el diagnóstico de artritis gotosa deben manejarse agentes terapéuticos como:
15 antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la xantino oxidasa.

Actualmente, la mayoría de los medicamentos encontrados en el mercado para el tratamiento de la Enfermedad Gotosa o Gota, están compuestos por
20 principios activos que se encuentran formulados de forma independiente, los cuales cumplen con una actividad terapéutica específica; sin embargo, estos

medicamentos generalmente se administran a dosis muy elevadas, provocando efectos secundarios graves

SUMARIO DE LA INVENCION

5 Con el objeto de ofrecer diferentes alternativas farmacéuticas que logren reducir la sintomatología en los pacientes que padecen de enfermedad gotosa o gota, como son: el dolor e inflamación, y que además reduzcan los niveles de uratos y disminuyan el riesgo de
10 presentar efectos secundarios por la administración de dosis elevadas de los fármacos, es que se llevó a cabo el desarrollo de la presente invención, mediante la cual se describen diversas composiciones farmacéuticas compuestas por la combinación de un agente
15 antiinflamatorio no esteroideo y un agente inhibidor de la enzima xantino oxidasa, mismos que actúan de forma sinérgica y se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para ser administradas por vía oral, las cuales brindan beneficios como lo son: menores
20 concentraciones de los principios activos contenidos en la fórmula, menores dosis administradas, maximización del efecto terapéutico, rapidez de la acción farmacológica, reducción del riesgo de que se

manifiesten complicaciones severas y la disminución del riesgo de que se presenten efectos secundarios.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

5 Los **agentes antiinflamatorios no esteroideos** (AINE's) engloban a un amplio grupo de fármacos que poseen una importante actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética, además de otros efectos terapéuticos.

10 Dentro de la clasificación de los AINE's se encuentran los *Ácidos Enólicos*, mismos que a su vez están subdivididos en: Pirazolonas (*Metamizol*), Pirazolidindionas (*Fenilbutazona*), Oxicams (*Piroxicam* y *Meloxicam*). Asimismo, en dicha clasificación podemos
15 encontrar a otro grupo de fármacos denominados *Coxibs*, al cual pertenecen: el Celecoxib, Parecoxib, Lumiracoxib, Etoricoxib, Rofecoxib (retirado) y Valdecoxib (retirado).

 Los antiinflamatorios no esteroideos manifiestan
20 su acción analgésica aliviando el dolor asociado con la inflamación o con la lesión de un tejido al disminuir la producción de prostanoïdes que sensibilizan los nociceptores a mediadores, como la bradicinina. Son

eficaces en dolores de intensidad leve o moderada. Su efecto antipirético se presenta por inhibición de la producción de prostaglandinas en el hipotálamo e interferencia en los mecanismos de regulación de la
5 temperatura.

Su actividad antiinflamatoria se produce al reducir los componentes de la respuesta inflamatoria en los que los productos de la COX desempeñan un papel importante como es: la vasodilatación, el edema y el
10 dolor.

Todos los antiinflamatorios no esteroideos son analgésicos y antipiréticos, algunos (*indometacina, piroxicam*) son mas antiinflamatorios, la mayoría son moderadamente antiinflamatorios (*ibuprofeno, nabumetona*) y otros (*paracetamol*) tienen un efecto
15 antiinflamatorio mínimo.

Algunos antiinflamatorios no esteroideos cuentan con actividad antiagregante plaquetaria, la cual tiene especial interés en el caso del Ácido Acetilsalicílico por su efecto inhibidor irreversible de la COX de las
20 plaquetas. Este AINE es de gran utilidad en la prevención de accidentes tromboembólicos coronarios y cerebrales.

Asimismo, algunos AINE's cuentan con acción uricosúrica como consecuencia de la inhibición del transporte de ácido úrico desde la luz del túbulo renal al espacio intersticial. Solo se aprecia con algunos
5 AINE's a dosis altas, como la fenilbutazona, sulfinpirazona o los salicilatos.

En el mecanismo de acción de los AINE's, todos sus efectos se relacionan con la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) y con la inhibición de la
10 producción de prostaglandinas. El AAS es el único que produce una inhibición irreversible de la COX-1. El efecto antiinflamatorio de los AINE's está claramente relacionado con la inhibición de la COX-2 y muchos de los efectos indeseables se relacionan con la inhibición
15 de la COX-1.

El **Meloxicam** fue caracterizado como un potente agente antiinflamatorio en diversos modelos convencionales de la inflamación. Además, demostró tener una débil ulcerogenicidad gástrica en el estómago
20 de ratas, a pesar de su potente actividad antiinflamatoria.

Cuando se obtuvieron esos resultados inicialmente, no existía explicación del mejor perfil farmacológico

de Meloxicam en comparación con los AINE's convencionales. En ese momento, solo se conocía una COX (ciclooxigenasa), la enzima responsable de la síntesis de prostaglandinas, y se pensaba que la inhibición de la actividad de ésta enzima era la responsable tanto de los efectos terapéuticos como de los efectos colaterales de los AINE's.

La inhibición de la COX, y por ende la prevención de la formación de prostaglandinas, proporcionó una explicación unificadora de la acción de los AINE's con respecto a sus acciones terapéuticas así como su gastrotoxicidad, nefrotoxicidad y sus efectos antitrombóticos.

A partir del descubrimiento de una segunda enzima COX, la COX-2, se ha propuesto la hipótesis de que los efectos antiinflamatorios de los AINE's se logran a través de un mecanismo diferente al de los frecuentemente observados efectos colaterales de estos compuestos, incluida la alteración de la citoprotección en el estómago, la función renal y la inhibición de la agregación plaquetaria. COX-1 es la isoenzima constitutiva que se encuentra bajo condiciones fisiológicas en la mayoría de los tejidos, una enzima

"de mantenimiento" por así llamarla, mientras que la expresión de COX-2 es en su mayor parte inducida, particularmente durante los procesos inflamatorios. No obstante, evidencia reciente indica que la expresión de
5 COX-2 también es constitutiva en algunos tejidos, como en el SNC y el riñón.

La mayoría de los AINE's disponibles inhiben ambas enzimas en forma no selectiva, lo que ocasiona efectos antiinflamatorios (relacionados con la inhibición de
10 COX-1), típicamente de naturaleza gastrointestinal.

A partir de entonces se ha demostrado que Meloxicam inhibe más potentemente a la enzima COX-2 que a la enzima COX-1 a las dosis antiinflamatorias recomendadas, lo que explica los resultados
15 experimentales iniciales: Meloxicam mostró en el rango de los modelos farmacológicos relevantes una inhibición selectiva de la COX-2 con relación a la COX-1 en forma dependiente de la dosis; mientras que la inhibición de COX-1 fue incompleta, a las dosis recomendadas de
20 Meloxicam no pudo demostrarse la inhibición de la agregación plaquetaria.

El Meloxicam es un derivado enolcarboxamídico que pertenece al grupo del ácido enólico. Desempeña una

potente actividad inhibitoria sobre la ciclooxigenasa-2 (COX-2), con una selectividad 75 veces superior para la COX-2 comparada con la COX-1, interviniendo como inhibidor en la síntesis de prostaglandinas que tienen la función de ser mediadores responsables de los procesos inflamatorios.

El Meloxicam fue descrito a partir de 1994 como un inhibidor selectivo de COX-2 con relación a COX-1. El grupo 5-metil presente en el anillo tiazolil del Meloxicam puede entrar al espacio adicional en el sitio activo de COX-2, lo que explica parte de su selectividad. El acceso intracelular efectivo está determinado por sus singulares propiedades lipofílicas y anfifílicas. En su forma ácida, el Meloxicam tiene una solubilidad de membrana 10 veces mayor a la del Piroxicam, comparable con la de otros AINE's.

El Meloxicam sale de las membranas aproximadamente dos veces más rápido que el Diclofenaco. En general, el Meloxicam se transporta rápidamente a través de las membranas, pero dentro de un rango que le permite interactuar eficientemente con su enzima blanco. La baja hidrosolubilidad del Meloxicam a un pH ácido y su comportamiento de protonación anfifílica son los

responsables de la cinética tisular que evita una elevada concentración de este fármaco en ciertos tejidos del tubo digestivo.

Por ende, el Meloxicam no muestra el típico
5 comportamiento de "atrapamiento iónico" que caracteriza a los AINE's de la clase del ácido carbónico, lo que puede contribuir al favorable perfil de tolerabilidad gastrointestinal que se observa clínicamente.

El Meloxicam tiene una buena absorción digestiva y
10 una óptima biodisponibilidad (89%), luego de haber sido administrada una dosis única por vía oral. Algunas de las principales características farmacocinéticas son: su absorción prolongada, sus concentraciones séricas sostenidas y su larga vida media de eliminación (20
15 horas), lo que permite que sea administrada una única dosis diaria. Una vez realizada su absorción en el tracto digestivo, el Meloxicam se difunde fácilmente hacia la sangre y los tejidos inflamados, teniendo una alta adherencia con las proteínas plasmáticas (>99%) y
20 sus metabolitos son excretados tanto por la orina como por las heces fecales.

El **Celecoxib** es un inhibidor selectivo de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) con propiedades

antiinflamatorias similares a las de otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), como el naproxeno o el diclofenaco. Debido a su especificidad hacia la ciclooxigenasa-2, el riesgo de producir
5 efectos adversos a nivel gastrointestinal es menor que con los AINE's convencionales.

El Celecoxib es un inhibidor no competitivo de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) a diferencia de los AINE's convencionales que son inhibidores de la COX-1 y
10 COX-2. Estas enzimas catalizan la conversión del ácido araquidónico a prostaglandina H2 y a tromboxanos. La COX-2 es importante en la síntesis de sustancias que participan como mediadoras en la inflamación y el dolor, mientras que la COX-1 produce prostaglandinas
15 que son beneficiosas para las funciones gástrica y renal. Los AINE's no selectivos como el Ibuprofeno o el Diclofenaco inhiben los dos tipos de ciclooxigenasa, siendo el Celecoxib unas 100 veces más activo frente a la COX-2 que frente a la COX-1.

20 A las concentraciones que se alcanzan en el plasma y en los órganos diana, el Celecoxib no inhibe la COX-1 de forma significativa. Tampoco tiene ningún efecto sobre la agregación plaquetaria. La expresión de la

COX-2 es inducida por varias citokinas y factores de crecimiento en los tejidos inflamados. Estudios in vitro han puesto de manifiesto que los inhibidores de la COX-2, sean selectivos o no, tienen una actividad
5 preventiva sobre el cáncer de colon.

El Celecoxib es un fármaco para administrar por vía oral. Después de la administración de una dosis oral, el Celecoxib es bien absorbido alcanzando los niveles plasmáticos máximos en unas 3 horas. Los
10 alimentos con alto contenido de grasa retrasan la absorción del Celecoxib de 1 a 2 horas y aumentan la cantidad de fármaco que se absorbe en un 10 a un 20%; por lo tanto, este fármaco se puede administrar con las comidas.

15 El Celecoxib se une extensamente a las proteínas plasmáticas (sobre todo a la albúmina) y se distribuye ampliamente, siendo el volumen de distribución aproximadamente de 400 L. El Celecoxib se metaboliza a través del sistema enzimático CYP 2C9 del citocromo
20 P450, habiéndose identificado tres metabolitos inactivos en el plasma humano. Sólo una pequeña parte del Celecoxib sin alterar es recuperada en la orina y las heces.

Los metabolitos se eliminan por vía renal y biliar: el 57% de la dosis se recupera en las heces y el 27% en la orina. El aclaramiento plasmático es de unos 500 mL./min., y la vida media de eliminación es de
5 aproximadamente 11 horas. La edad avanzada, la insuficiencia hepática o la disfunción renal afectan la farmacocinética del Celecoxib de forma significativa, influyendo también en ésta los factores étnicos y raciales.

10 Los **agentes inhibidores de la enzima xantino oxidasa** disminuyen la producción de ácido úrico bloqueando el paso final en la síntesis de uratos, mientras que se elevan las oxipurinas (:xantina e hipoxantina).

15 El ácido úrico es el principal producto del catabolismo de las purinas endógenas o exógenas (dieta) en el hombre. Es un ácido débil, que se encuentra en forma de urato monosódico al pH y temperatura de los líquidos corporales. La mayor parte de la producción de
20 ácido úrico tiene lugar en el hígado y en la mucosa intestinal que disponen de la enzima xantino oxidasa (XO). De aquí pasa a la sangre donde alcanza una concentración de 2.5 a 6.8 mg./dL., dependiendo de la

edad (aumenta hasta los 20 años) y del sexo (V>M), presumiblemente por la acción uricosúrica de los estrógenos. El 50% del ácido úrico total del organismo es eliminado diariamente y reemplazado, $\frac{2}{3}$ del ácido
5 úrico se eliminan por el riñón y el $\frac{1}{3}$ restante por la bilis y otras secreciones digestivas con las que pasa al intestino y sufre la acción de la enzima uricasa (úrico-oxidasa) de las bacterias intestinales. Del 98 al 100 % del urato filtrado por el glomérulo, es
10 reabsorbido. Un 50% del mismo es secretado en tramos distales y la mayor parte de éste es posteriormente reabsorbido (reabsorción postsecretora) de forma que aparece en orina sólo el 10% del ácido úrico inicialmente filtrado.

15 Cuando la concentración de uratos extracelulares sobrepasa un nivel crítico, se produce la saturación de los fluidos corporales por uratos, pudiendo precipitar en diversos tejidos del organismo (principalmente a nivel de las articulaciones) en forma de cristales de
20 urato monosódico.

La presencia de cristales de uratos intraarticulares puede ser asintomática, o bien, puede desencadenar un proceso inflamatorio por activación del

complemento, del sistema de las kininas, y liberación de citokinas (Interleucina-1, Interleucina-6, Interleucina-8, TNF-alfa) por los macrófagos y sinoviocitos. La activación del endotelio y la absorción de IgG y C1Q por los cristales, son
5 mecanismos claves en este proceso.

El reiterado depósito de cristales de urato monosódico da lugar a la aparición de tofos (agregados de
10 cristales de urato), que provocan una reacción inflamatoria granulomatosa celular mononuclear de cuerpo extraño, dando lugar a cambios degenerativos secundarios y artritis crónica.

El **Alopurinol** es una pirazolopirimidina, análogo
15 de la hipoxantina, que funciona como un potente inhibidor competitivo de la enzima xantino oxidasa. Es el agente antihiperuricemiante más utilizado, siendo también un sustrato para dicha enzima. El Oxipurinol, el principal metabolito del Alopurinol, también es un
20 inhibidor eficaz de la enzima xantino oxidasa.

El Alopurinol se absorbe en el aparato digestivo y tiene una biodisponibilidad del 80 al 90%. La vida media del Alopurinol es de 1 a 2 horas y del Oxipurinol

es de 21 horas. La excreción de Oxipurinol aumenta con los agentes uricosúricos y se reduce en la insuficiencia renal. El Alopurinol resulta eficaz en el tratamiento de todos los tipos de hiperuricemia, pero
5 está indicado de forma específica en los siguientes casos: 1) pacientes con gota, 2) signos de sobreproducción de uratos (ácido úrico en orina de 24 horas mayor de 4.8 mmol (800 mg.) con una dieta normal, o mayor de 3.6 mmol (600 mg.) con una dieta de
10 restricción de purinas) y 3) pacientes con cálculos renales compuestos por 2,8-dihidroxiadenina.

La administración de Alopurinol reduce la concentración plasmática de uratos y la excreción urinaria de ácido úrico durante las primeras 24 horas,
15 con una reducción máxima a las dos semanas.

Aproximadamente el 20% del Alopurinol ingerido se excreta en las heces. Mientras que el Alopurinol es eliminado por filtración glomerular, el Oxipurinol se reabsorbe por los túbulos renales de una forma similar
20 a como lo hace el ácido úrico. El aclaramiento del Oxipurinol es aumentado por los fármacos uricosúricos y, en consecuencia, la asociación de un fármaco uricosúrico al Alopurinol reduce los efectos de éste

sobre la xantino oxidasa y aumenta la excreción de ácido úrico en la orina.

Su mecanismo de acción se debe a que, dado que el Alopurinol es un sustrato de la enzima xantina oxidasa
5 a la que inhibe competitivamente, da lugar a Oxipurinol, también inhibidor de la xantino oxidasa, e inhibe la síntesis de novo de purinas. El Alopurinol actúa sobre el catabolismo de las purinas sin modificar su biosíntesis. Reduce la producción de ácido úrico al
10 inhibir las reacciones bioquímicas que conducen a su formación. El Alopurinol es un análogo estructural de la base púrica natural hipoxantina y actúa como un inhibidor de la xantino oxidasa, la enzima responsable de la conversión de hipoxantina a xantina y de xantina
15 a ácido úrico, el producto final del catabolismo de las purinas en el hombre.

La reducción de la concentración de ácido úrico favorece la disolución de los precipitados (tofós), evita la aparición de ataques agudos e impide la
20 aparición de complicaciones severas. Prácticamente desaparece la posibilidad de que se formen cálculos de ácido úrico y, con ello, la aparición de nefropatías.

La dosis eficaz de Alopurinol es de 300 mg./día. Sin embargo, la dosis necesaria para controlar la concentración plasmática de uratos de forma adecuada depende de la gravedad de la enfermedad tofácea y de la
5 función renal.

Se puede administrar Alopurinol una vez al día, gracias a la vida media prolongada del Oxipurinol.

Hoy en día, existen en el mercado diferentes productos farmacéuticos que están destinados para el
10 tratamiento de la Enfermedad gotosa o Gota, en los cuales encontramos diversos principios activos que están formulados de forma independiente; no obstante, en este tipo de patologías es de vital importancia evitar las complicaciones severas, así como reducir
15 rápidamente la sintomatología de los pacientes que sufren de dicha enfermedad; por lo tanto, la actividad de un grupo de fármacos que actúen por diferentes vías es indispensable para conseguir la recuperación de los pacientes que cursan con dicho padecimiento.

20 Las composiciones farmacéuticas que son motivo de la presente invención están compuestas por la combinación sinérgica de un agente antiinflamatorio no esteroideo, como lo es el principio activo: Meloxicam o

Celecoxib y un agente inhibidor de la enzima xantino oxidasa, como lo es el principio activo: Alopurinol, además de excipientes farmacéuticamente aceptables, mismas que están formuladas en una sola unidad de dosificación para ser administradas por vía oral, las cuales están indicadas para el control y tratamiento de la Enfermedad Gotosa o Gota, la Artritis Gotosa y otras patologías relacionadas.

Dichas composiciones farmacéuticas han sido desarrolladas tomando en cuenta que los principios activos antes mencionados cuentan con una gran eficacia y capacidad para el control y tratamiento de la Enfermedad Gotosa o Gota, la Artritis gotosa y otras patologías relacionadas, y debido a que éstos fármacos actúan de forma sinérgica, consiguen reducir la sintomatología que caracteriza a dichas patologías, como es la inflamación y el dolor, reducir las concentraciones de uratos plasmáticos, además de aumentar la rapidez de su acción farmacológica al administrar menores concentraciones de los principios activos, maximizar su efecto terapéutico con menores dosis administradas, reducir el riesgo de presentar

complicaciones severas y disminuir el riesgo de manifestar efectos secundarios.

Uno de los agentes antiinflamatorios no esteroideos utilizado en las composiciones farmacéuticas objeto de la presente invención, como lo
5 es el principio activo: Meloxicam, se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración desde 7.5 mg. hasta 45.0 mg. por unidad de dosis.

Otro de los agentes antiinflamatorios no
10 esteroideos utilizado en las composiciones farmacéuticas objeto de la presente invención, como lo es el principio activo: Celecoxib, se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración desde 100.0 mg. hasta 600.0 mg. por unidad de dosis.

15 El agente inhibidor de la enzima xantino oxidasa utilizado en la composición farmacéutica objeto de la presente invención, como lo es el principio activo: Alopurinol, se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración desde 100.0 mg. hasta 800.0
20 mg. por unidad de dosis.

Para evaluar la efectividad de la composición farmacéutica motivo de la presente invención, así como el efecto sinérgico que resulta al combinar los

principios activos: Alopurinol y Meloxicam en una sola
unidad de dosificación, se realizó un estudio clínico
comparativo en el cual se administraron los principios
activos antes mencionados por separado, así como la
5 combinación de los mismos.

**ESTUDIO CLINICO PARA EVALUAR LA EFECTIVIDAD Y EL
EFECTO SINÉRGICO DE LA COMBINACIÓN ALOPURINOL /
MELOXICAM.**

FASE I.

10 **Materiales y Métodos.**

Se realizó un estudio clínico que evaluó la
efectividad de la combinación Alopurinol/Meloxicam vs.
la administración de Alopurinol y Meloxicam
administrados de forma independiente en pacientes con
15 Artritis Gotosa.

Para este estudio se eligieron aleatoriamente a
150 pacientes con gota y con niveles de ácido úrico de
al menos 8 mg./dL.

El criterio principal de valoración era una
20 concentración de ácido úrico de 6 mg./dL, en las
últimas 3 determinaciones mensuales. Los criterios de
valoración secundarios incluían la reducción de la

incidencia de los episodios de reagudización de la gota.

Los pacientes fueron divididos en tres grupos de tratamiento con un seguimiento de 52 semanas.

- 5
- El Grupo 1 recibió: Alopurinol 300 mg. al día.

El Grupo 2 recibió: Meloxicam 15 mg. al día.

El Grupo 3 recibió: la combinación de Alopurinol 300 mg. / Meloxicam 15 mg.

Resultados.

- 10
- No hubo diferencias significativas en relación a las características basales de los pacientes (Tabla 1).

15

Tabla 1. Características basales.

	Grupo 1 (n=50)	Grupo 2 (n=50)	Grupo 3 (n=50)
Edad	45 ± 7	47 ± 4	42 ± 8
Sexo F/M	5/45	8/42	10/40
Ácido Úrico > 7	100%	100%	100%
Dolor	100%	100%	100%

- 20
- El criterio principal de valoración fue alcanzado en la mayoría de los pacientes que recibieron la combinación Alopurinol / Meloxicam, reduciendo en promedio de 10 mg./dL. basal a 6 mg./dL. al final del

estudio; los pacientes que recibieron Alopurinol solo, mejoraron de un promedio basal de 9 mg./dL. a 7 mg./dL. al final del estudio y los pacientes que recibieron Meloxicam solo, de 10 mg./dL. basal a 9 mg./dL al final (Tabla 2).

Tabla 2. Datos basales y finales de concentraciones de ácido úrico.

	Grupo 1 (n=50)	Grupo 2 (n=50)	Grupo 3 (n=50)
Ácido Úrico Promedio	9 / 7 mg./dL.	10 / 9 mg./dL.	10 / 8 mg./dL.

10

Aunque la incidencia de episodios agudos disminuyó con el tratamiento continuado, la incidencia global durante las semanas 9 a 52 fue mejor en el grupo que recibió la combinación y similar en los grupos 1 y 2.

15

Se reportaron 6 eventos adversos en el Grupo 1 de tratamiento con molestias gastrointestinales como sensación de plenitud; 12 pacientes del Grupo 2 reportaron dolor gastrointestinal epigástrico y sensación de plenitud y en el Grupo 3 se reportaron 5 eventos adversos con molestias gastrointestinales como nausea y dolor gastrointestinal. En ninguno de los grupos fue necesario suspender el tratamiento, las molestias cedieron durante el transcurso de las

20

semanas, fue recomendado, administrar el medicamento durante la comida principal.

Conclusiones.

El estudio demostró que la combinación de
5 Alopurinol / Meloxicam es efectiva para el tratamiento
de los ataques agudos de gota, reduciendo de forma
importante tanto la sintomatología como los niveles de
uratos en sangre; si bien en muchos casos es suficiente
el uso de un AINE acompañado de una dieta, en estos
10 pacientes el uso de fármacos que logren reducir los
uratos es primordial, especialmente cuando los niveles
de ácido úrico están elevados.

Es importante mencionar que el tratamiento en
estos casos debe ser a largo plazo, para evitar
15 recaídas y lograr un buen mantenimiento de los niveles
de ácido úrico.

FASE II.

Con el propósito de definir la posibilidad de una
interacción sinérgica antinociceptiva, se determinaron
20 los efectos antinociceptivos de Meloxicam, que actúa
como un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y de
Alopurinol, que actúa como un inhibidor de la enzima

xantino oxidasa, administrados tanto en forma separada como en combinación.

Se determinó para tal propósito, un modelo de dolor artrítico en rata. Los datos se interpretaron empleando el análisis de Interacción Sinérgica de Superficie (ISS) y un análisis isobolográfico para determinar la naturaleza de la interacción. La ISS se calculó a partir del efecto antinociceptivo total producido por la combinación después de la sustracción del efecto antinociceptivo producido por el fármaco en forma separada. Las ratas femeninas recibieron el Meloxicam solo en forma oral, el Alopurinol solo en forma oral, ó 24 diferentes combinaciones de Meloxicam más Alopurinol.

15 **Material y métodos.**

Para este estudio se emplearon ratas femeninas del género Wistar [Cr1 (WI) BR] que pesaban entre 180 a 200 gr. Se mantuvo la alimentación durante 12 horas antes de los experimentos con libre acceso al agua. Todos los procedimientos del experimento siguieron las recomendaciones del *Committee for Research and Ethical Issues of the International Association for the Study of Pain* (Covino et al., 1980) y las *Guidelines on*

Ethical Standars for Investigations of Experimental Pain in Animals (Zimmermann, 1983), y se llevaron a cabo conforme a un protocolo aprobado por el Animal Ethics Committee local. El número de animales en el
5 experimento se mantuvo al mínimo, y los animales se mantuvieron en un cuarto con clima y control de luz con ciclo luz / oscuridad de 12 horas.

Medicamentos.

El ácido úrico se suspendió en aceite mineral; el
10 Meloxicam y el Alopurinol se disolvieron en carboximetilcelulosa y se administraron por vía oral.

Diseño del estudio.

Se estudiaron los efectos antinociceptivos producidos por Meloxicam y Alopurinol administrados ya
15 sea en forma individual o en combinación. Primero, cada dosis de Meloxicam (0.18, 0.32, 0.56, 1.0, 1.78, 3.16 ó 5.62 mg./kg.) o de Alopurinol (3.16, 5.62, 10.0, 17.78, 31.62, 56.23 ó 100.0 mg./kg.) se suministró a seis animales para obtener las correspondientes curvas dosis
20 - respuesta. Las dosis de Meloxicam (0.10, 0.18, 0.32, 0.56, 1.0 ó 1.78 mg./kg.) y de Alopurinol (3.16, 5.62, 10.0 ó 17.78 mg./kg.) se combinaron entonces para analizar las posibles interacciones sinérgicas (24

combinaciones en total). Al final del estudio las ratas fueron sacrificadas.

Medición de la actividad antinociceptiva.

La actividad antinociceptiva se determinó
5 empleando el modelo PIFIR que se ha descrito en detalle
(López-Muñoz et al., 1993b). Los animales se
anestesiaron con éter en cámara (secadora de vidrio
Pirex saturada con vapor de éter). La nocicepción se
indujo mediante una inyección intraarticular (ia) de
10 0.05 mL. de ácido úrico suspendido en aceite mineral en
la articulación de la rodilla de la pata trasera
derecha. La suspensión se preparó moliendo 3.0 g. de
ácido úrico con 10 mL de aceite mineral en un mortero
de vidrio con pistilo (Pirex). La inyección
15 intraarticular se llevó a cabo a través del ligamento
patelar empleando una jeringa de vidrio de 1 mL.
(Beckton Dickinson LTA, Brasil) con aguja de 24 de 5
mm. Inmediatamente después, se implantó un electrodo a
la superficie plantar de cada garra posterior entre los
20 cojines plantares. Se les permitió a las ratas
recuperarse de la anestesia y luego se les colocó en un
cilindro de acero inoxidable el cual se rotó a razón de
4 rpm, forzando a las ratas a caminar por periodos de 2

minutos cada 30 minutos durante 6.5 horas. No fue necesario un periodo de entrenamiento porque las ratas lo aprendieron en el primer minuto. El tiempo de contacto entre cada electrodo del miembro de la rata y el cilindro fue registrado. Después de la inyección del ácido úrico, las ratas desarrollaron progresivamente disfunción del miembro dañado. El tiempo de contacto del miembro dañado alcanzó un valor de cero luego de 2.5 horas después de la aplicación de la inyección de ácido úrico; en este tiempo se les administró Meloxicam y Alopurinol en forma independiente o en combinación. Este tiempo se consideró como tiempo cero para las medidas de los efectos antinociceptivos; estos efectos se midieron cada 30 minutos durante las siguientes 4 horas. Esto permitió determinar el curso del tiempo de los efectos antinociceptivos en el mismo animal. Se consideró la antinocicepción como la recuperación del tiempo de contacto. Los datos se expresan como Índice Porcentual de Funcionalidad (IF%, es decir, el tiempo de contacto de la pata inyectada dividido entre el tiempo de contacto de la pata izquierda, control, multiplicado por 100). Para el propósito de este estudio, el inducir nocicepción en los animales de

experimentación fue inevitable. Sin embargo, se tuvo cuidado en evitar sufrimiento innecesario. Todos los experimentos se realizaron entre las 7:00 am y las 2:00 pm.

5

Mediciones de los efectos gastrointestinales.

Ratas femeninas del género Wistar (entre 150 y 180 gr. de peso corporal) se sometieron a ayuno 24 horas antes del experimento. Se les suministró Indometacina
10 (20 mg./kg.) para provocarles úlcera gástrica al 100% (Lee et al., 1971; Déciga-Campos et al., 2003). Posteriormente, se les suministró por vía oral Meloxicam (1.0 mg./kg.), Alopurinol (17.8 mg./kg.), vehículo (carboximetilcelulosa al 0.5%) y la
15 combinación de Meloxicam más Alopurinol (1.0 y 17.8 mg./kg., respectivamente) al mismo tiempo y a los cinco grupos (de seis ratas cada uno). Hacia las 2.5 horas posteriores, todos los grupos recibieron una segunda administración de las mismas dosis. Se examinaron los
20 estómagos a las 5 horas posteriores al primer tratamiento de la siguiente manera: se sacrificó a los animales y se les separó el estómago el cual se abrió a lo largo de la curvatura menor, se enjuagó suavemente

con formol (2%) y se examinó. La severidad de las lesiones gástricas inducidas con medicamento se calculó como la razón del número de lesiones (úlceras estomacal o erosión) causadas por el tratamiento suministrado y el número de lesiones provocadas por la indometacina (100%). Esto se consideró que reflejaba los efectos adversos inducidos por el medicamento. La suma del área de todas las úlceras en el cuerpo de cada animal se calculó y sirvió como índice ulcerativo. El porcentaje de lesiones gástricas se calculó de la siguiente manera:

$$\% \text{ de lesión gástrica} = (\text{IUM}/\text{IUI}) \times 100$$

en donde IUM es el Índice Ulcerativo del Medicamento a prueba (mm^2) y IUI es el Índice Ulcerativo de la Indometacina ensayada (mm^2).

Presentación de los datos y evaluación estadística.

Los datos del estudio, las tablas y las figuras se expresan como IF%. Las curvas para las IF% vs. el tiempo se hicieron para cada tratamiento y se obtuvo el curso de tiempo correspondiente. La antinocicepción se estimó como la recuperación de las IF%. El efecto antinociceptivo acumulado durante todo el periodo de la

observación (4 horas) se determinó como el área bajo la curva (ABC) del curso del tiempo para obtener la curva dosis - respuesta y para analizar el efecto antinociceptivo total obtenido por el agente analgésico ya sea solo o en combinación.

El sinergismo entre Meloxicam y Alopurinol se calculó con el análisis de la Superficie de la Interacción Sinérgica (SIS) y con el método isobolográfico (Tallarida et al., 1989). El ABC se calculó para cada combinación de los medicamentos y para cada uno de los componentes. Sobre la base de la adición de los efectos farmacológicos individuales (Seegers et al., 1981) se esperaba una ABC equivalente a la suma. Si la suma de las correspondientes ABCs individuales era más elevada que la suma teórica, el resultado se consideraba potenciación; si era similar a la suma teórica se consideró que mostraba efectos antinociceptivos aditivos. El ABC se obtuvo mediante la regla trapezoidal (Rowland y Trozer, 1989). Todos los valores para cada tratamiento son promedio $\pm$ S.E.M., para seis animales. Los valores ABC para las combinaciones de medicamentos se compararon con los valores que se esperaban empleando la prueba de

Student. Los valores ABC obtenidos de los efectos antinociceptivos producidos por Meloxicam o Alopurinol (ensayados aparte) se compararon con los valores ABC obtenidos de la correspondiente combinación mediante el
5 análisis de varianza (ANOVA) y la prueba de Dunnett. Los efectos colaterales gastrointestinales provocados por Meloxicam o Alopurinol (ensayados ya sea en forma separada o en combinación) se obtuvieron con los efectos gastrointestinales obtenidos de la Indometacina
10 mediante la prueba de Dunnett. Se consideró $P < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Las dosis que provocaban 50% del efecto máximo posible (DE_{50}) de cada fármaco se calcularon realizando un análisis de regresión lineal de la porción lineal de
15 las curvas dosis - respuesta. El isoblograma se construyó empleando la DE_{50} cuando se daban los fármacos solos o en combinación. Para ejecutar los análisis isobolográficos, se suministraron Meloxicam y Alopurinol en combinación como tasas fijas de la dosis
20 equieficaz DE_{50} para cada fármaco (Meloxicam= 1:1). Los valores DE_{50} ($\pm$ S.E.M.) para Meloxicam y Alopurinol fueron delineados sobre los ejes "x-" y "y-", respectivamente, y el punto aditivo teórico se calculó

de acuerdo a Tallarida et al., (1989). Se calculó el valor DE_{50} de la dosis total de la combinación a partir de la curva dosis-respuesta de los fármacos combinados. Se valoró la significancia estadística entre el punto
5 teórico aditivo y el valor experimental DE_{50} empleando la prueba de Student. La cifra experimental DE_{50} significativamente menor que la adición teórica DE_{50} ($P < 0.05$) se consideró que indicaba interacción sinérgica entre Meloxicam y Alopurinol.

10 **Resultados.**

Efecto del ácido úrico y de los vehículos.

El ácido úrico indujo una disfunción completa de la pata derecha trasera correspondiente a un valor IF% de cero en 2.5 horas. Esta disfunción se mantuvo a lo
15 largo de todo el periodo experimental que duró 4 horas. Las ratas que recibieron vehículo (carboximetilcelulosa al 0.5%) no mostraron ninguna recuperación significativa del IF% durante el periodo de observación. Las dosis empleadas de Meloxicam (0.18 -
20 5.62 mg./kg.) y Alopurinol (3.16 - 56.23 mg./kg.) no afectaron la capacidad para caminar de las ratas tratadas con dichos fármacos (no se muestran los datos). Alopurinol a 100 mg./kg., no produjo efectos

colaterales en los animales, ni efectos en la capacidad de caminar de las ratas.

Efectos antinociceptivos de los fármacos ensayados individualmente.

- 5 Las curvas dosis - respuesta para Meloxicam y
Alopurinol. Ambos fármacos aumentaron el ABC de forma
dosis - dependiente pero mostraron eficacia diferente
(Meloxicam produjo la máxima eficacia). Por lo tanto,
Meloxicam (2.16 mg./kg.) mostró una gran eficacia
10 antinociceptiva de 295.8 ± 14.9 au y Alopurinol (56.23
mg./kg.) mostró una eficacia antinociceptiva de $207.7 \pm$
 24.7 au. Los valores DE_{50} para los fármacos indican que
hubo diferencias significativas en sus potencias
antinociceptivas: Meloxicam ($DE_{50} = 0.86 \pm 0.10$ mg./kg.)
15 fue más potente que Alopurinol ($DE_{50} = 44.29 \pm 0.06$
mg./kg.). No hubo efectos adversos con las dosis
empleadas.

Efectos antinociceptivos de las combinaciones de los fármacos.

- 20 El efecto antinociceptivo de las 24 combinaciones
sobre las gráficas tridimensionales. Estas se
construyeron empleando el promedio de seis animales
para cada dosis ya sea solo o en combinación. El máximo

efecto antinociceptivo que se puede obtener de las varias combinaciones de Meloxicam + Alopurinol (1.78 + 17.78 mg./kg., respectivamente) fue 372.7 ± 15.6 au. El análisis estadístico de los datos indican una
5 interacción entre Meloxicam y Alopurinol ($P < 0.05$) mientras que no hubo efectos antagónicos de la combinación ensayada.

Los resultados con el objeto de discernir entre efectos aditivos y efectos de potenciación. En estos se
10 calculó a partir del efecto antinociceptivo total producido por las combinaciones después de la sustracción del efecto antinociceptivo producido por cada componente solo. Los resultados mayores al nivel "0" se consideró que indicaban potenciación, en tanto
15 aquellos de nivel "0" se consideraron adición. Aunque este tipo de mapeo permite la observación de efectos antinociceptivos antagonistas, estos no se obtuvieron en el presente estudio. Del mismo modo, 14 combinaciones de Meloxicam + Alopurinol produjeron
20 efectos antinociceptivos y 10 produjeron potenciación con límites de confiabilidad del 95% ($P < 0.05$), estas combinaciones fueron: 17.78 mg./kg. de Alopurinol con ya sea, 0.18, 0.32 ó 0.56 mg./kg. de Meloxicam; 10.0

mg./kg. de Alopurinol con ya sea 0.18, 0.32, 0.56 ó 1.78 mg./kg. de Meloxicam; 5.62 mg./kg. de Alopurinol con ya sea 0.32 ó 0.56 mg./kg. de Meloxicam y 3.16 mg./kg. de Alopurinol con 0.32 mg./kg. de Meloxicam.

5 Con el propósito de obtener la superficie de las interacciones sinérgicas para las combinaciones de Meloxicam + Alopurinol, todos los puntos de interacción se unificaron en un plano. El resultado es la superficie de interacción sinérgica de estos

10 medicamentos analgésicos mostrados. Es fácil visualizar las interacciones medicamentosas de Meloxicam + Alopurinol (i.e., adición o potenciación). Por ejemplo 10 combinaciones de Meloxicam + Alopurinol mostraron diferentes grados de potenciación de los

15 efectos antinociceptivos, pero 2 combinaciones de Meloxicam + Alopurinol mostraron efectos de alta potenciación (0.32 ± 10 y 0.56 ± 10 mg./kg., respectivamente). Alopurinol a la dosis de 10.0 mg./kg. proporcionó una ABC de 22.5 ± 9.3 au y Meloxicam, a la

20 dosis de 0.32 mg./kg. rindió una ABC de 65.0 ± 9.6 au; sin embargo, la combinación de Meloxicam + Alopurinol ($10 + 0.32$ mg./kg.) permitió una AUC de 233.5 ± 25.8 au, lo cual es mayor que la ABC esperada resultando de

la suma de los valores individuales (i.e., 87.5 au) ($P < 0.001$). El análisis de la $E_{\max}$ de las curvas de curso de tiempo correspondiente mostraron un incremento en los valores obtenidos de las combinaciones ($86.6 \pm 6.3\%$) lo cual fue más elevado que los valores correspondientes (Meloxicam $33.7 \pm 8.7\%$ y Alopurinol $17.1 \pm 9.1\%$) obtenido de la suma aritmética (50.8%).

Los efectos antinociceptivos obtenidos por las combinaciones que produjeron el máximo efecto antinociceptivo son: 1.78 mg./kg. de Meloxicam + 17.78 mg./kg. de Alopurinol, y la combinación que produjo potenciación más alta es: 0.56 mg./kg. de Meloxicam + 10.0 mg./kg. de Alopurinol. La antinocicepción producida por Meloxicam + Alopurinol (1.78 + 17.78 mg./kg.) representó el efecto antinociceptivo máximo (el cual representa una recuperación total) obtenido con 372.7 ± 15.6 au, mientras que Meloxicam administrado de forma independiente (1.78 mg./kg.) mostró una ABC de 279.0 ± 15.5 au, y Alopurinol administrado independientemente (17.78 mg./kg.) produjo 58.2 ± 23.7 au solamente. Este resultado fue importante si se considera que la dosis máxima de Meloxicam empleada (3.16 mg./kg.) produjo menos efecto

antinociceptivo: 295.8 ± 14.9 au. La combinación descrita (0.56 mg./kg. de Meloxicam + 10.0 mg./kg. de Alopurinol) únicamente representa una combinación que produjo la máxima potenciación del efecto antinociceptivo (169.4% más ABC o efecto antinociceptivo completo que es la suma de las ABC's individuales); asimismo, tanto el curso del tiempo y la ABC obtenida con esta combinación fueron más elevadas ($P < 0.001$) que los valores respectivos obtenidos con la suma de los agentes individuales (121.2 au). La antinocicepción producida por la combinación de Meloxicam / Alopurinol (0.56 + 10.0 mg./kg.) fue de 290.6 ± 27.7 au, mientras que el Meloxicam administrado solo (0.56 mg./kg.) mostró una ABC de 98.7 ± 15.5 au y el Alopurinol administrado solo (10.0 mg./kg.) produjo una ABC de 22.5 ± 9.3 au solamente. Se obtuvo un efecto antinociceptivo significativo con la combinación durante todo el periodo de observación (4 horas). Otro enfoque para investigar la interacción sinérgica entre los dos fármacos analgésicos seleccionados es el método isobolográfico, Tallarida et al., 1989. El isobolograma mostró la interacción antinociceptiva de Meloxicam y Alopurinol en el modelo de discapacidad funcional

inducida por dolor en ratas. El punto experimental se ubica lejos debajo de la línea aditiva, indicando un sinergismo aditivo ($P < 0.05$).

Medición de efectos colaterales
5 *gastrointestinales.*

La administración de Alopurinol no produjo úlceras o erosiones. Sus efectos adversos fueron similares a los del vehículo. Sin embargo, el Meloxicam generó un área más baja de úlceras ($13.7 \pm 2.7 \text{ mm}^2$) y menor
10 número de erosiones (15.0 ± 4.9) que la Indometacina ($P < 0.05$), lo cual se consideró como el componente más nocivo en términos de número y severidad de lesiones causadas en el estómago (i.e., úlceras y erosiones) (100%). La combinación de Meloxicam + Alopurinol generó
15 menos úlceras ($16.9 \pm 6.9 \text{ mm}^2$) y menor número de erosiones (5.0 ± 1.4) que la Indometacina ($P < 0.05$). Resulta interesante que la combinación de Meloxicam + Alopurinol redujo la generación de erosiones ($P < 0.05$) y las ulceraciones fueron similares a las de Meloxicam
20 administrado solo.

Conclusiones.

La combinación Meloxicam + Alopurinol mostró un eficaz efecto sinérgico, comparado con la

administración de dichos fármacos de forma independiente, por otra parte, mostró menores efectos colaterales gastrointestinales como las ulceraciones.

La combinación puede ser administrada en
5 enfermedades como la gota, la artritis gotosa u otras patologías relacionadas.

NOVEDAD DE LA INVENCION

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

5

REIVINDICACIONES

1. Composiciones farmacéuticas caracterizadas porque están compuestas por la combinación sinérgica de un agente antiinflamatorio no esteroideo, tal como lo es el principio activo: Meloxicam o Celecoxib, y un
10 agente inhibidor de la enzima xantino oxidasa, tal como lo es el principio activo: Alopurinol, además de excipientes farmacéuticamente aceptables; en donde dichos principios activos se encuentran presentes en las formulaciones en un rango de concentración que
15 comprende desde 7.5 mg. hasta 45.0 mg. para el Meloxicam, desde 100.0 mg. hasta 600.0 mg. para el Celecoxib y desde 100.0 mg. hasta 800.0 mg. para el Alopurinol; las cuales están formuladas en unidades de dosificación únicas para ser administradas por vía
20 oral, mismas que están indicadas para el control y tratamiento de la Gota, Artritis gotosa y otras enfermedades relacionadas.

2. Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque esta compuesta por la combinación sinérgica de un agente antiinflamatorio no esteroideo, como lo es el principio activo: Meloxicam, y un agente inhibidor de la enzima xantino oxidasa, como lo es el principio activo: Alopurinol, además de excipientes farmacéuticamente aceptables, mismos que se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación.

10 3. Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no esteroideo, como lo es el principio activo: Meloxicam, se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración que comprende
15 desde 7.5 mg. hasta 45.0 mg., siendo preferentemente utilizada en la fórmula una concentración de 7.5 mg. a 15.0 mg. por unidad de dosis.

4. Composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 2 y 3, caracterizada porque el
20 agente inhibidor de la enzima xantino oxidasa, como lo es el principio activo: Alopurinol, se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración que comprende desde 100.0 mg. hasta 800.0 mg., siendo

preferentemente utilizada en la fórmula una concentración de 100.0 mg. a 300.0 mg. por unidad de dosis.

5. Composición farmacéutica de conformidad con
5 las reivindicaciones 2 a 4, caracterizada porque esta formulada en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral en forma de cápsulas o tabletas.

6. Composición farmacéutica de conformidad con
10 las reivindicaciones 2 a 5, caracterizada porque esta indicada para el control y/o tratamiento de la Enfermedad gotosa o Gota, la Artritis gotosa y otras patologías relacionadas.

7. Composición farmacéutica de conformidad con
15 la reivindicación 1, caracterizada porque esta compuesta por la combinación sinérgica de un agente antiinflamatorio no esteroideo, como lo es el principio activo: Celecoxib, y un agente inhibidor de la enzima xantino oxidasa, como lo es el principio activo:
20 Alopurinol, además de excipientes farmacéuticamente aceptables, mismos que se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación.

8. Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque el agente antiinflamatorio no esteroideo, como lo es el principio activo: Celecoxib, se encuentra presente en la
5 formulación en un rango de concentración que comprende desde 100.0 mg. hasta 600.0 mg., siendo preferentemente utilizada en la fórmula una concentración de 100.0 mg. por unidad de dosis.

9. Composición farmacéutica de conformidad con
10 las reivindicaciones 7 y 8, caracterizada porque el agente inhibidor de la enzima xantino oxidasa, como lo es el principio activo: Alopurinol, se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración que comprende desde 100.0 mg. hasta 800.0 mg., siendo
15 preferentemente utilizada en la fórmula una concentración de 300.0 mg. por unidad de dosis.

10. Composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 7 a 9, caracterizada porque esta formulada en una sola unidad de dosificación para ser
20 administrada por vía oral en forma de cápsulas o tabletas.

11. Composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 7 a 10, caracterizada porque es

utilizada para el control y/o tratamiento de la Enfermedad gotosa o Gota, la Artritis gotosa y otras patologías relacionadas.

12. Composiciones farmacéuticas de conformidad
5 con las reivindicaciones 1 a 11, caracterizadas porque manifiestan una importante eficacia para el control y tratamiento de la inflamación y el dolor, además de garantizar la reducción de los niveles de uratos plasmáticos presentes en los pacientes que padecen de
10 enfermedad gotosa o gota, artritis gotosa u otras enfermedades relacionadas, logrando también una mayor rapidez de su acción farmacológica en menor tiempo con menores dosis administradas, así como la maximización de su efecto terapéutico, la reducción de los riesgos
15 de presentar complicaciones severas y la disminución del riesgo de mostrar efectos secundarios.

PCT

PETITORIO

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

Para uso de la Oficina receptora únicamente

PCT/MX 2008 / 0 0 0 1 2 3

Solicitud internacional N°

08 SET. 2008

Fecha de presentación internacional

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) P127808WP

Recuadro N° I TÍTULO DE LA INVENCION

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN LA COMBINACIÓN DE UN AGENTE ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO Y UN AGENTE INHIBIDOR DE LA XANTINO OXIDASA ÚTILES PARA EL CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA GOTA, ARTRITIS GOTOSA Y ENFERMEDADES RELACIONADAS.

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° 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° II y III)

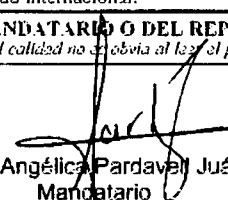
Dirección de correo-e

apardavell@clarkemodet.co
m.mx

☐ Dirección para la correspondencia: márquese esta casilla cuando no se nombra/ha sido nombrado ningún mandatario o representante común y el espacio de arriba se utilizó 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 C.P. 45020, 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, Víctor Guillermo 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 período 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 <i>(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).</i>				
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) 26-Septiembre-2007 (26-09-2007)	MX/a/2007/011927	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 <i>(sólo si la solicitud anterior ha sido presentada ante la oficina que a los fines de la presente solicitud internacional es la Oficina receptora)</i> identificada(s) sup. a 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): (_____). <i>(Véanse también las Notas del Recuadro 1.º VI; se darán informaciones más amplias que apoyen la petición de restauración del derecho de prioridad).</i>				
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 <i>(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):</i> ISA / ES				

Recuadro N° IX LISTA DE VERIFICACIÓN: IDIOMA DE PRESENTACIÓN		
La presente solicitud internacional contiene:	La presente solicitud internacional va acompañada del(los) siguiente(s) documento(s) (marcar las casillas que procedan e indicar en la columna de la derecha el número de cada documento):	Número de documentos
a) el siguiente número de hojas en papel:	1. ☐ hoja de cálculo de tasas	:
petitorio (incluidas las hojas de declaración y suplementarias) :	2. ☐ poder separado original	:
descripción (excluidas la lista de secuencias y los cuadros conexos) :	3. ☐ poder general original	:
reivindicaciones :	4. ☐ copia del poder general; número de referencia, en su caso:	:
resumen :	5. ☐ declaración explicativa de la ausencia de firma	:
dibujos :	6. ☐ documento(s) de prioridad identificado(s) en el Recuadro N° VI como punto o puntos:	:
Número subtotal de hojas :	7. ☐ traducción de la solicitud internacional al (idioma) :	:
Lista de secuencias :	8. ☐ indicaciones separadas relativas a microorganismos depositados o a otro material biológico	:
Cuadros conexos :	9. ☐ lista de secuencias en formato electrónico (indicar el tipo y el número de soportes)	:
(para ambas enumeraciones, número total de hojas: si éstas han sido presentadas en papel, con independencia de que también se presentaron en formato electrónico; ver c) abajo)	i) ☐ copia presentada para la búsqueda internacional, según la Regla 13ter sólo (y no como parte de la solicitud internacional)	:
Número total de hojas :	ii) ☐ (sólo cuando se ha marcado la casilla b)i) o c)i) 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	:
b) ☐ sólo en formato electrónico (según la Instrucción 801.a)i):	10. ☐ cuadros conexos, en formato electrónico, a la lista de secuencias (indicar el tipo y el número de soportes)	:
i) ☐ lista de secuencias	i) ☐ copias presentadas para la búsqueda internacional según la Instrucción 802.b-quater) sólo (y no como parte de la solicitud internacional)	:
ii) ☐ cuadros conexos	ii) ☐ (sólo cuando se ha marcado la casilla b)ii) o c)ii) en la columna de la izquierda) copias adicionales, incluyendo, cuando proceda, la copia para la búsqueda internacional, según la Instrucción 802.b-quater)	:
c) ☐ asimismo en formato electrónico (según la Instrucción 801.a)ii):	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	:
i) ☐ listas de secuencias	11. ☐ copia de los resultados de búsquedas anteriores (Regla 12bis.1.a))	:
ii) ☐ cuadros conexos	12. ☐ otros (especificarse):	:
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)		
Figura de los dibujos que debe acompañar el resumen:	Idioma de presentación de la solicitud internacional:	ESPAÑOL
Recuadro N° X FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL MANDATARIO O DEL REPRESENTANTE COMÚN		
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es óbice al fin del petitorio).		
 María Angélica Pardavel Juárez Mandatario		

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

Para uso de la Oficina Internacional únicamente
Fecha de recepción del ejemplar original por la Oficina Internacional:

(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
2 de Abril de 2009 (02.04.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/041798 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 31/415 (2006.01) A61P 19/06 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

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

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/MX2008/000123

(22) Fecha de presentación internacional:

3 de Septiembre de 2008 (03.09.2008)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

MX/A/2007/011927

26 de Septiembre de 2007 (26.09.2007) MX

(74) Mandatario: PARDAVELL JUÁREZ, María Angélica;
San Francisco No. 310, Col. Del Valle, C.P. 03100, Méxi-
co, D. F. (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, BE, BG, EH, BF,
BW, BY, BZ, CA, CH, CI, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GE, GD, GE, GH, GM,
GT, HT, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LE, LG, 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, VH, ZA, ZM, ZW.

(71) Solicitante

(72) Inventor: ESPINOSA ABDALA, Leopoldo de Jesús
[MX/MX]; Circuito Madrigal No. 1640, Col. colinas de
San Javier, C.P. 45110 Zapopan, Jalisco, México (MX).

(72) Inventores; e

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

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible): AFIPO
(BW, GH, GM, HE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, EG, 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).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMBINING A NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY AGENT
AND A XANTHINE OXIDASE INHIBITING AGENT, WHICH CAN BE USED TO CONTROL AND TREAT GOUT, GOUTY
ARTHRITIS AND RELATED DISEASES

(54) Título: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN LA COMBINACIÓN DE UN AGENTE ANTIIN-
FLAMATORIO NO ESTEROIDEO Y UN AGENTE INHIBIDOR DE LA XANTINO OXIDASA ÚTILES PARA EL CONTROL
Y TRATAMIENTO DE LA GOTA, ARTRITIS GOTOSA Y ENFERMEDADES RELACIONADAS.

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition comprising the synergic combination of a nonsteroidal anti-in-
flammatory agent known as meloxicam or celecoxib and a xanthine oxidase inhibiting agent know as allopurinol, as well as phar-
maceutically acceptable excipients, which are formulated in a single dosage unit to be administered orally. The compositions, which
are used to control and treat gouty disease or gout, gouty arthritis and other related diseases, provide an improved therapeutic effect
and faster pharmacological action in less time, reducing pain, inflammation and plasma urate levels, as well as providing reductions
in the doses administered, the risk of severe complications and the risk of side effects.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a diversas composiciones farmacéuticas compuestas por la combinación sinérgica
de un agente antiinflamatorio no esteroideo, conocido como: Meloxicam o Celecoxib, y un agente inhibidor de la enzima xantino
oxidasa, conocido como: Alopurinol, además de excipientes farmacéuticamente aceptables, mismos que se encuentran formulados
en unidades de dosificación únicas para ser administradas por vía oral, las cuales están indicadas para el control y tratamiento de la
Enfermedad gotosa o Gota, Artritis gotosa y otras patologías relacionadas. Dichas composiciones farmacéuticas proporcionan un
mayor efecto terapéutico y una mayor rapidez de acción farmacológica en menor tiempo, logrando reducir el dolor, la inflamación y
los niveles de uratos plasmáticos, además de conseguir la reducción de las dosis administradas, la reducción del riesgo de presentar
complicaciones severas y la disminución del riesgo de manifestar efectos secundarios.

WO 2009/041798 A1

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 2008/000123	08 Septiembre 2008 (08.09.2008)	26 Septiembre 2007 (26.09.2007)
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 4 hojas.

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

1. Base del informe

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

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

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

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

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

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

4. Con respecto al título,

- ☒ el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante.
☐ el texto ha sido establecido por esta Administración con la siguiente redacción:

5. Con respecto al resumen,

- ☒ el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante.
☐ el texto (reproducido en el Recuadro IV) ha sido establecido por esta Administración de conformidad con la Regla 38.2.b).
 El solicitante puede presentar observaciones a esta Administración en el plazo de un mes a contar desde la fecha de expedición del presente informe de búsqueda internacional.

6. Con respecto a los dibujos,

- a. la figura de los dibujos a publicar junto con el resumen es la Figura N° _____
☐ propuesta por el solicitante.
☐ propuesta por esta Administración, por no haber propuesto el solicitante ninguna figura.
☐ propuesta por esta Administración, por caracterizar mejor, esta figura, la invención.
 b. ☒ no debe publicarse ninguna figura.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/MX 2008/000123

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD
Ver hoja adicional
De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
A61K

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

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)
INVENES, EPODOC, WPI, EMBASE, BIOSIS, NPL, MEDLINE, XPESP, HCAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	WEAVER, A.L.: "Acute gout-risk factors and inappropriate therapy". The American Journal of Medicine, 2006, vol. 119 (11A), páginas S9-S12, página S9, primera columna, segundo párrafo.	1-12.
X	PLEURY, B.: "Drugs used to treat muscle and joint disease". Anaesthesia and Intensive Care Medicine, 2006, vol. 7, número 3, páginas 104-106, página 104, página 105, columna 1, líneas 8-14.	1-12.
X	LIOTE, F. ET AL.: "Traitement de la goutte". Revue du Rhumatisme, 2007, vol. 74, páginas 160-167, página 161, apartado 3.2, página 162, apartado 4.2.1.	1-12.

☒ 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 exclusivamente 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).	"Z" 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.
19 Diciembre 2008 (19.12.2008)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional
07 de Enero de 2009 (07/01/2009)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
O.E.P.M.
Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.
N° de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado
H. Aylagas Cancio
N° de teléfono +34 91 349 8563

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/MX 2008/000123

C (continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	CROFT, J.D.: "Discussion following cases 4 and 5". The American Journal of Medicine, 2006, vol. 119, (11A), páginas S16-S19, página S16, último párrafo, página S17, tabla 1.	1-12.
X	VAN DOORNUM, S. ET AL.: "Clinical manifestations of gout and their management". Medical Journal of Australia, 2000, vol. 172, 10, páginas 493-497, páginas 496, 497.	1-12.
A	CHENG, T. ET AL.: "A single-blind, randomized, controlled trial to assess the efficacy and tolerability of rofecoxib, diclofenac sodium, and meloxicam in patients with acute gouty arthritis". Clinical Therapeutics, 2004, vol. 26, (3), páginas 399-406, página 399.	1-12.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ MX 2008/000123

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

Emitente: LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA
DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Destinatario:
PARDAVELL JUAREZ, Maria Angelica
SAN FRANCISCO N. 310
COL. DEL VALLE
C.P. 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)	07 de Enero de 2009 (07/01/2009)
--------------------------------------	---

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario

PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN

Véase el punto 2

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000123

Fecha de presentación internacional
(día/mes/año)

08 SEPTIEMBRE 2008 (08.09.2008)

Fecha de prioridad (día/mes/año)

26 SEPTIEMBRE 2007
(26.09.2007)

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

VER HOJA ADICIONAL

Solicitante **ESPINOSA ABDALA, Leopoldo De Jesús, GARCIA ARMENTA, Maria 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.1a(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
19 diciembre 2008 (19.12.2008)

Funcionario autorizado
Aylagas Cancio, Hortensia
N° de teléfono: 91 349 8563

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

OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000123

Recuadro I. Base de la opinión

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

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

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

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

a. Tipo de material

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

b. Formato del material

- ☐ en papel
- ☐ en formato electrónico

c. Fecha de presentación/entrega

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

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

5. Comentarios adicionales:

OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000123

Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 43b(5.1.a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad	Reivindicaciones	1-12	SÍ
	Reivindicaciones		NO
Actividad inventiva	Reivindicaciones		SÍ
	Reivindicaciones	1-12	NO
Aplicación industrial	Reivindicaciones	1-12	SÍ
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones

Documentos tenidos en consideración.

Doc.	Referencia Publicación o Fuente	Año
D01	The American Journal of Medicine, vol. 119 (11A), páginas S9-S12.	2006
D02	Anaesthesia and intensive care medicine, vol. 7, 3, páginas 104-106.	2006
D03	Revue du Rhumatisme, vol. 74, páginas 160-167.	2007
D04	The American Journal of Medicine, vol. 119 (11A), páginas S16-S19.	2006
D05	Medical Journal of Australia, vol. 172, 10, páginas 493-497.	2000
D06	Clinical Therapeutics, vol. 26, (3), páginas 399-406.	2004

La presente solicitud se refiere a composiciones farmacéuticas caracterizadas por la combinación sinérgica de un agente antiinflamatorio no esteroideo tal como meloxicam o celecoxib y un agente inhibidor de la enzima xantina oxidasa tal como alopurinol. Las concentraciones son de 7.5 a 45 mg para el meloxicam, de 100 a 600 mg para el celecoxib y desde 100 a 800 mg para el alopurinol. Estas composiciones están formuladas en unidades de dosificación única para ser administradas por vía oral en el tratamiento de la gota, artritis gotosa y otras enfermedades relacionadas.

El documento D1 se refiere a la administración en una paciente con gota de una combinación de alopurinol 300 mg/día y celecoxib 200 mg dos veces al día (ver página 59, primera columna, segundo párrafo).

El documento D2 se refiere a la utilización de distintos principios activos en el tratamiento de las enfermedades musculares y de las articulaciones, entre ellas la gota. Se cita la utilización de inhibidores de la enzima ciclooxigenasa (COX)- 2 tales como celecoxib y rofecoxib en el tratamiento del dolor asociado con enfermedades articulares tales como la artritis reumatoide y la osteoartritis (ver página 104, primer párrafo). Los ataques agudos de gota se pueden tratar con antiinflamatorios no esteroideos tales como indometacina, naproxen, piroxicam o diclofenaco (página 104, último párrafo). También se cita la utilización del inhibidor de la xantina oxidasa (alopurinol) inhibiendo la síntesis del ácido úrico en el tratamiento de la gota (ver página 105, columna 1, líneas 8-14).

Continúa en página siguiente...

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

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000123

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

El documento D3 se refiere a la utilización de distintos principios activos en el tratamiento de la gota, tales como antiinflamatorios no esteroideos, por ejemplo naproxeno, indometacina y piroxicam, de inhibidores de la ciclooxigenasa como el celecoxib (página 161, apartado 3.2) y del alopurinol (ver página 162, apartado 4.2.1) en dosis inicial de 100 mg/día que se puede aumentar hasta 400, 500 hasta incluso 900 mg/día si la función renal es normal.

El documento D4 cita la utilización de inhibidores de ciclooxigenasa (COX-2) como el celecoxib en el tratamiento de la artritis gotosa en dosis de 400 mg oralmente el primer día, y de 200 mg/día (en dos dosis divididas) durante 6-10 días (ver página S16, último párrafo y tabla 1), así como la terapia con antiinflamatorios no esteroideos tales como naproxen, sulindac o indometacina (página S16, y tabla 1).

En el documento D5 se cita la utilización de antiinflamatorios no esteroideos, colchicina y corticosteroides administrados por vía intraarticular, oral o parenteral en el tratamiento de la gota aguda y alopurinol es el tratamiento de elección cuando se trata de disminuir los niveles de urato y cuando hay daño renal en dosis iniciales de 50-100 mg/día y 100-200 mg/día de mantenimiento. En la página 497, segundo párrafo, se describe como muchos reumatólogos abogan por la prescripción de una terapia de profilaxis con colchicina o con NSAID durante la introducción de alopurinol o agentes uricosúricos.

En el documento D6 se hace un estudio comparativo de la eficacia y de la tolerabilidad del rofecoxib, diclofenaco y meloxicam en pacientes con artritis gotosa aguda. La dosis de meloxicam administrada es de 7.5 mg una vez al día durante 7 días.

La administración conjunta de antiinflamatorios no esteroideos tales como celecoxib o meloxicam y de alopurinol para el tratamiento de la gota y artritis gotosa, supone una mera yuxtaposición de elementos conocidos en el estado de la técnica. No se puede considerar inventivo el hecho de combinar 2 principios activos para tratar una enfermedad particular en el caso en que dichos agentes activos sean conocidos de manera individual o combinada como terapéuticamente eficaces en el tratamiento de esa enfermedad. Resultaría evidente para un experto en la materia formular la composición farmacéutica objeto de la invención a partir de la información contenida en los documentos D2 a D6. Así mismo, las dosis de los productos que forman parte de la composición, son las que se encuentran en el estado de la técnica.

En consecuencia, la invención recogida en las reivindicaciones 1-12 no implica actividad inventiva (Artículo 33 (3) PCT).

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

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000123

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/3415 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

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

IPEA/

PCT

CAPÍTULO II

SOLICITUD DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

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

Para uso de la Administración encargada del examen preliminar internacional únicamente	
Administración encargada del examen preliminar internacional	Fecha de recepción de la solicitud de examen preliminar internacional
Recuadro N° I IDENTIFICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL.	
Solicitud internacional N° PCT/MX2008/000123	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 08 SEPTIEMBRE 2008 (08.09.2008)
Referencia al expediente del solicitante o del mandatario P127808WP	
Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 28 SEPTIEMBRE 2007 (28.09.2007)	
Título de la invención COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN LA COMBINACIÓN DE UN AGENTE ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO Y UN AGENTE INHIBIDOR DE LA XANTINO OXIDASA ÚTILES PARA EL CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA GOTA, ARTRITIS GOTOSA Y ENFERMEDADES RELACIONADAS.	
Recuadro N° II SOLICITANTE(S)	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.) ESPINOSA ABDALA, Leopoldo de Jesús Circuito Madrigal No. 1640, Col. Colinas de San Javier C.P. 45110, Zapopan, Jalisco MX	IP de teléfono: (52-33) 3777-0035
	N° de fax/facsimil: (52-33) 3151-0150
	N° de registro del solicitante en la Oficina:
☐ Autorización a utilizar el correo-e: al marcar esta casilla se autoriza a la Administración de examen preliminar a utilizar la dirección de correo-e que se indica en este recuadro para enviar con antelación, si la Administración así lo desea, copias de las notificaciones de la presente solicitud internacional (véanse también las notas relativas al Recuadro N° II)	Dirección de correo-e:
Estado de nacionalidad (nombre del Estado): MX	Estado de domicilio (nombre del Estado): MX
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.) GARCÍA ARMENTA, María Elena Del Greco No. 5259, Col. Real Vallarta C.P. 45020, Guadalajara, Jalisco MX	
Estado de nacionalidad (nombre del Estado): MX	Estado de domicilio (nombre del Estado): MX
☒ Los demás solicitantes se indican en una hoja de continuación	

Formulario PCT/IPEA/401 (primera hoja) (julio de 2008)

Ver las Notas al formulario de la solicitud de examen preliminar internacional

Continuación del Recuadro N° II SOLICITANTE(S)	
<i>Si no se ha de utilizar ninguno de estos subrecuadros, esta hoja no debe ser incluida en la solicitud de examen preliminar internacional</i>	
Nombre y dirección: <i>(apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.)</i> SANTOS MURILLO, Josefina Arcoiris No. 916, Col. Arcos de Zapopan, C.P. 44600, Zapopan, Jalisco MX	
Estado de nacionalidad <i>(nombre del Estado):</i> MX	Estado de domicilio <i>(nombre del Estado):</i> MX
Nombre y dirección: <i>(apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.)</i> ÁLVAREZ OCHOA, Víctor Guillermo Paseo del Tabachín No. 131, La Herradura C.P. 45222, Zapopan, Jalisco MX	
Estado de nacionalidad <i>(nombre del Estado):</i> MX	Estado de domicilio <i>(nombre del Estado):</i> MX
Nombre y dirección: <i>(apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.)</i>	
Estado de nacionalidad <i>(nombre del Estado):</i>	Estado de domicilio <i>(nombre del Estado):</i>
Nombre y dirección: <i>(apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.)</i>	
Estado de nacionalidad <i>(nombre del Estado):</i>	Estado de domicilio <i>(nombre del Estado):</i>
☐ Los demás solicitantes se indican en otra hoja de continuación.	

Recuadro N° III MANDATARIO O REPRESENTANTE COMÚN; O DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA	
La persona indicada a continuación es ☒ mandatario ☐ representante común y ☒ ha sido nombrada anteriormente; también representa al (los) solicitante(s) para el examen preliminar internacional. ☐ es nombrada por la presente; todo nombramiento anterior de mandatario(s) o de representante común queda revocado. ☐ es nombrada por la presente, especialmente para el procedimiento ante la Administración encargada del examen preliminar internacional, además del mandatario o mandatarios o del representante común nombrados anteriormente.	
Nombre y dirección: (apellidos según el 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., MX	N° de teléfono: (52-55) 5340-2300 N° de fax: (52-55) 5523-6418 N° de registro del mandatario en la Oficina:
☒ Autorización a utilizar el correo-e: al marcar esta casilla se autoriza a la Administración de examen preliminar a utilizar la dirección de correo-e que se indica en este recuadro para enviar con antelación, si la Administración así lo desea, copias de las notificaciones de la presente solicitud internacional (véanse también las notas relativas al Recuadro N° II)	Dirección de correo-e: apardavell@clarkemodet.com.mx
☐ Dirección para la correspondencia: márquese esta casilla cuando no se nombra/re haya nombrado ningún mandatario o representante común y el espacio de arriba se utilice en su lugar para indicar una dirección especial a la que deba enviarse la correspondencia.	
Recuadro N° IV BASE DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL	
Declaración relativa a las modificaciones:*	
1. El solicitante desea que el examen preliminar internacional comience sobre la base de: ☒ la solicitud internacional tal como ha sido originalmente presentada. la descripción ☒ tal como ha sido originalmente presentada. ☐ tal como fue modificada en virtud del Artículo 34. las reivindicaciones ☒ tal como han sido originalmente presentadas. ☐ tal como fueron modificadas en virtud del Artículo 19 (junto a cualquier declaración de acompañamiento). ☐ tal como fueron modificadas en virtud del Artículo 34. los dibujos ☐ tal como han sido originalmente presentados. ☐ tal como fueron modificados en virtud del Artículo 34.	
2. ☐ El solicitante desea que toda modificación efectuada a las reivindicaciones en virtud del Artículo 19 se considere invalidada. 3. ☐ Cuando la Administración encargada del examen preliminar internacional decida iniciar el examen preliminar internacional al mismo tiempo que la búsqueda internacional según la Regla 69.1.b), el solicitante solicita a la Administración encargada del examen preliminar internacional que difiera el comienzo del examen preliminar internacional hasta el vencimiento del plazo aplicable según la Regla 69.1.d). 4. ☐ El solicitante desea expresamente que el examen preliminar internacional comience antes de la expiración del plazo aplicable según la Regla 5.10.c).a).	
* Cuando no se haya marcado ninguna casilla, el examen preliminar internacional comenzará sobre la base de la solicitud internacional tal como haya sido presentada inicialmente, o, si la Administración encargada del examen preliminar internacional recibe una copia de las modificaciones efectuadas a las reivindicaciones en virtud del Artículo 19 y/o de las modificaciones efectuadas a la solicitud internacional en virtud del Artículo 34 antes de haber comenzado a redactar una opinión escrita o el informe de examen preliminar internacional, comenzará sobre la base de la solicitud internacional así modificada.	
Idioma a los efectos del examen preliminar internacional: ESPAÑOL ☒ que es el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada. ☐ que es el idioma de una traducción aportada a efectos de la búsqueda internacional. ☐ que es el idioma de publicación de la solicitud internacional. ☐ que es el idioma de la traducción (que debe ser) aportada a efectos del examen preliminar internacional.	
Recuadro N° V ELECCIÓN DE ESTADOS	
La presentación de esta solicitud constituye la elección de todos los Estados contratantes que han sido designados y que son vinculados por el Capítulo II del PCT.	

Hoja N° ... 4 ...

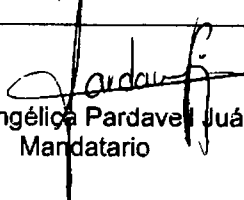
Solicitud internacional N°
PCT/MX2008/000123

Recuadro N° VI LISTA DE VERIFICACIÓN		
A efectos del examen preliminar internacional, se adjuntan a la solicitud de examen preliminar internacional los documentos siguientes en el idioma indicado en el Recuadro N° IV:		Para uso de la Administración encargada del examen preliminar internacional únicamente
		recibido no recibido
1. traducción de la solicitud internacional :	hojas	☐ ☐
2. modificaciones según el Artículo 34 :	hojas	☐ ☐
3. copia (o, cuando se requiere, traducción) de las modificaciones según el Artículo 19 :	hojas	☐ ☐
4. copia (o, cuando se requiere, traducción) de la declaración según el Artículo 19 :	hojas	☐ ☐
5. carta :	hojas	☐ ☐
6. otros documentos (precisar) :	hojas	☐ ☐

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

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

Recuadro N° VII FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL MANDATARIO O DEL REPRESENTANTE COMÚN
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si la calidad no se abita al leer la solicitud de examen preliminar internacional).


María Angélica Pardave Juárez
 Mandatario

Para uso de la Administración encargada del examen preliminar internacional únicamente

1. Fecha efectiva de recepción de la SOLICITUD DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL:	
2. Fecha modificada de recepción de la solicitud de examen preliminar internacional, en caso de CORRECCIONES efectuadas en virtud de la Regla 60.1.b):	
3. ☐ La solicitud de examen preliminar internacional se ha recibido DESPUÉS DE la expiración de 19 meses contados desde la fecha de prioridad y no son aplicables los puntos 4 y 5, que siguen. ☐ El solicitante ha sido informado en consecuencia.	6. ☐ La solicitud de examen preliminar internacional se ha recibido DESPUÉS DE la expiración del plazo según la Regla 54bis.1.a) y no son aplicables los puntos 7 y 8, que siguen.
4. ☐ La solicitud de examen preliminar internacional se ha recibido DENTRO del plazo de 19 meses contados desde la fecha de prioridad, prorrogado en virtud de la Regla 80.5.	7. ☐ La solicitud de examen preliminar internacional se ha recibido DENTRO del plazo según la Regla 54bis.1.a), prorrogado en virtud de la Regla 80.5.
5. ☐ Aun cuando la solicitud de examen preliminar internacional se haya recibido más de 19 meses después de la fecha de prioridad, el retraso queda EXCUSADO en virtud de la Regla 82.	8. ☐ Aun cuando la solicitud de examen preliminar internacional se haya recibido DESPUÉS DE la expiración del plazo según la Regla 54bis.1.a), el retraso queda EXCUSADO en virtud de la Regla 82.

Para uso de la Oficina Internacional únicamente

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

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

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

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario P127808WP	PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN Véase formulario PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional N° PCT/MX2008/000123	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 08 SEPTIEMBRE 2008 (08.09.2008)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 26 SEPTIEMBRE 2007 (26.09.2007)
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.		

1. 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.
2. Este INFORME comprende 5 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden:
a. ☐ (remitido al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, describe 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.
b. ☐ (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) relativa(s), solo en formato electrónico, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a listas de secuencias (ver Instrucción Administrativa 302).
4. 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 17 JULIO 2009 (17.07.2009)	Fecha de finalización del presente informe 04 NOVIEMBRE 2009 (04.11.2009)
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) Nº de fax: 91 349 53 04	Funcionario autorizado Aylagas Canelo, Hortensia Nº de teléfono: 91 349 8563

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

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000123

Recuadro I. Base de este informe

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

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

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

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

3. ☐ Las modificaciones han 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 enviadas 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/MX2008/000123

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	1-12	SI
	Reivindicaciones		NO
Actividad inventiva	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1-12	NO
Aplicación industrial	Reivindicaciones	1-12	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Documentos tenidos en consideración.

Doc.	Número Publicación o Identificación	Fecha Pub.
D01	The American Journal of Medicine, vol. 119 (11A), páginas S9-S12.	2006
D02	Anaesthesia and intensive care medicine, vol. 7, 3, páginas 104-106.	2006
D03	Revue du Rhumatisme, vol. 74, páginas 160-167.	2007
D04	The American Journal of Medicine, vol. 119 (11A), páginas S16-S19.	2006
D05	Medical Journal of Australia, vol. 172, 10, páginas 493-497.	2000
D06	Clinical Therapeutics, vol. 26, (3), páginas 399-406.	2004

La presente solicitud se refiere a composiciones farmacéuticas caracterizadas por la combinación sinérgica de un agente antiinflamatorio no esteroideo tal como meloxicam o celecoxib y un agente inhibidor de la enzima xantino oxidasa tal como alopurinol. Las concentraciones son de 7.5 a 45 mg para el meloxicam, de 100 a 600 mg para el celecoxib y desde 100 a 800 mg para el alopurinol. Estas composiciones están formuladas en unidades de dosificación única para ser administradas por vía oral en el tratamiento de la gota, artritis gotosa y otras enfermedades relacionadas.

El documento D1 se refiere a la administración en una paciente con gota de una combinación de alopurinol 300 mg/día y celecoxib 200 mg dos veces al día (ver página 59, primera columna, segundo párrafo).

El documento D2 se refiere a la utilización de distintos principios activos en el tratamiento de las enfermedades musculares y de las articulaciones, entre ellas la gota. Se cita la utilización de inhibidores de la enzima ciclooxigenasa (COX)- 2 tales como celecoxib y rofecoxib en el tratamiento del dolor asociado con enfermedades articulares tales como la artritis reumatoide y la osteoartritis (ver página 104, primer párrafo). Los ataques agudos de gota se pueden tratar con antiinflamatorios no esteroideos tales como indometacina, naproxen, piroxicam o diclofenaco (página 104, último párrafo). También se cita la utilización del inhibidor de la xantino oxidasa (alopurinol) inhibiendo la síntesis del ácido úrico en el tratamiento de la gota (ver página 105, columna 1, líneas 8-14).

Continúa en página siguiente...

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000123

**Continuación Recurso V.
Continuación 2.**

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

El documento D3 se refiere a la utilización de distintos principios activos en el tratamiento de la gota, tales como antiinflamatorios no esteroideos, por ejemplo naproxeno, indometacina y piroxicam, de inhibidores de la ciclooxigenasa como el celecoxib (página 161, apartado 3.2) y del alopurinol (ver página 162, apartado 4.2.1) en dosis inicial de 100 mg/día que se puede aumentar hasta 400, 500 hasta incluso 900 mg/día si la función renal es normal.

El documento D4 cita la utilización de inhibidores de ciclooxigenasa (COX-2) como el celecoxib en el tratamiento de la artritis gotosa en dosis de 400 mg oralmente el primer día, y de 200 mg/día (en dos dosis divididas) durante 6-10 días (ver página S16, último párrafo y tabla 1), así como la terapia con antiinflamatorios no esteroideos tales como naproxen, sulindac o indometacina (página S16, y tabla 1).

En el documento D5 se cita la utilización de antiinflamatorios no esteroideos, colchicina y corticosteroides administrados por vía intraarticular, oral o parenteral en el tratamiento de la gota aguda y alopurinol es el tratamiento de elección cuando se trata de disminuir los niveles de urato y cuando hay daño renal en dosis iniciales de 50-100 mg/día y 100-200 mg/día de mantenimiento. En la página 497, segundo párrafo, se describe como muchos reumatólogos abogan por la prescripción de una terapia de profilaxis con colchicina o con NSAID durante la introducción de alopurinol o agentes uricosúricos.

En el documento D6 se hace un estudio comparativo de la eficacia y de la tolerabilidad del rofecoxib, diclofenaco y meloxicam en pacientes con artritis gotosa aguda. La dosis de meloxicam administrada es de 7.5 mg una vez al día durante 7 días.

La administración conjunta de antiinflamatorios no esteroideos tales como celecoxib o meloxicam y de alopurinol para el tratamiento de la gota y artritis gotosa, supone una mera yuxtaposición de elementos conocidos en el estado de la técnica. No se puede considerar inventivo el hecho de combinar 2 principios activos para tratar una enfermedad particular en el caso en que dichos agentes activos sean conocidos de manera individual o combinada como terapéuticamente eficaces en el tratamiento de esa enfermedad. Resultaría evidente para un experto en la materia formular la composición farmacéutica objeto de la invención a partir de la información contenida en los documentos D2 a D6. Así mismo, las dosis de los productos que forman parte de la composición, son las que se encuentran en el estado de la técnica.

En consecuencia, la invención recogida en las reivindicaciones 1-12 no implica actividad inventiva (Artículo 33 (3) PCT).

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000123

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)



No. 10-036286- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 16:11:09
Tra: 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Evs: 379 FASENACIONALII
Folios: 93

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 ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RODRIGUÉZ D' ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT WTIE, A.G

REFERENCIA	Radicación No.	10 036286
	Solicitud internacional	PCT/MY2008/000123
	Fecha inicio fase nacional	26/04/2010
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>06381</u>

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

1. Debe aclarar el nombre del solicitante, por cuanto la publicación internacional difiere del petitorio presentado en fase nacional.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal f) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título IV de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

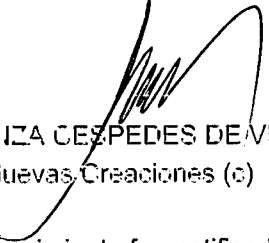
Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 036286


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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


ALICIA CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

14 MAYO 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11