



3 008673 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radiación : 8308673 0000000

Folios: 54

Fecha (AMD): 2003-02-05 16:04:25

Trámite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**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: **Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.**

Dirección: **U.S. Route 202, P.O.Box 300**

Nacionalidad o Domicilio: **Raritan, New Jersey 08869, Estados Unidos de América.**

Lugar de Constitución : **Delaware**

Teléfono: **717-849-8554** Fax: **717-849-8541**

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: **Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)**

Teléfono: **6 162051/61** Fax: **6 161889**

E-mail: **escobaru@elsitio.net.co**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Número **39.779.452 T.P.88.228**

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/US01/22322

Fecha

Julio 16, 2001

Publicación Internacional No.

WO 02/07822 A2

Fecha

Enero 31, 2002

6 TÍTULO (54)

COMPUESTOS DE CARBAMATO PARA USO EN PREVENIR O TRATAR DEL DOLOR NEUROPÁTICO Y DOLOR ASOCIADO CON JAQUECA DE GRUPO Y MIGRAÑA.

7 Clasificación Internacional (51)

A61P25/06

A61K31/27

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

Julio 21, 2000

(31) Número de Solicitud

60/219,657

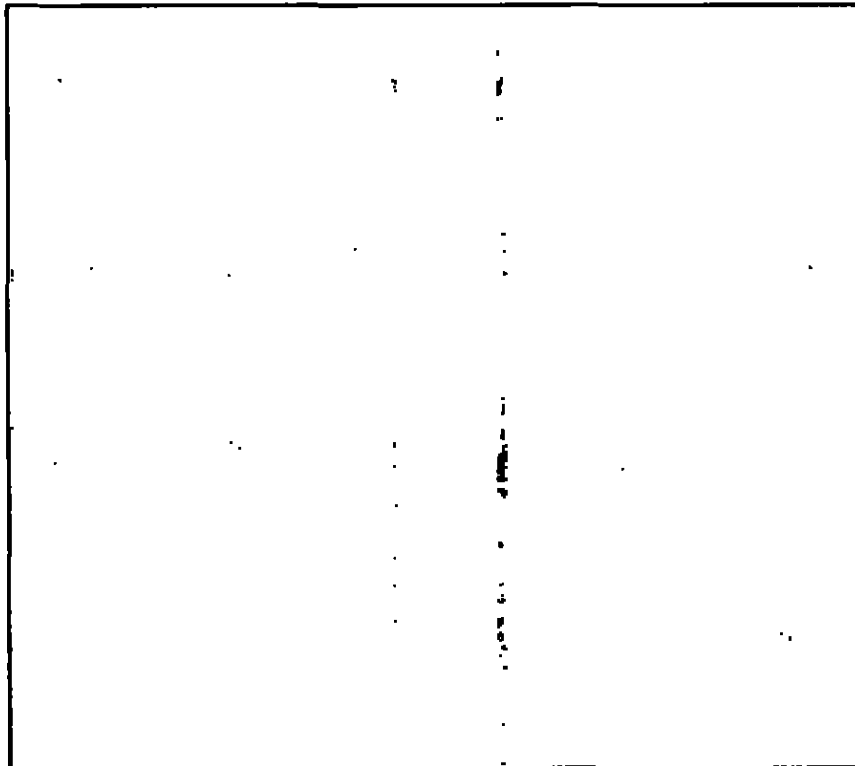
9 Comprobante de pago No. 03 - 7.198

Fecha

4 de febrero de 2003

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica No. 19.164
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 19.164
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

2524/PCT

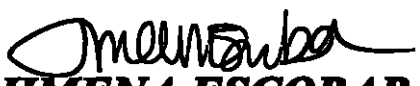
ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **ELLEN E. CODD**
(Blue Bell, Pennsylvania 19422, Estados Unidos de América);
- 2.) **RICHARD P. SHANK**
(Blue Bell, Pennsylvania 19422, Estados Unidos de América);
- 3.) **KATHERINE E. ROGERS**
(Audobon, Pennsylvania 19402, Estados Unidos de América);
- 4.) **CARLOS R. PLATA-SALAMAN**
(Ambler, Pennsylvania 19002, Estados Unidos de América);
- 5.) **BOYU ZHAO**
(Lansdale, Pennsylvania 19446, Estados Unidos de América).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Delaware, domiciliada en U.S. Route #202 P.O.Box 300, Raritan, New Jersey 08869 Estados Unidos de América, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"COMPUESTOS DE CARBAMATO PARA USO EN PREVENIR O TRATAR DOLOR ASOCIADO CON JAQUECA DE GRUPO Y MIGRAÑA"**.

Clase: A 61


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen
T.P . 68.228

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 03000673 00000000 Folios: 54
 Fecha (AMB): 2003-02-05 16:04:25
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 7,198
 FECHA : FEBRERO 4 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	9934069	03/02/2003	12,065,000.

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 January 2002 (31.01.2002)

PCT

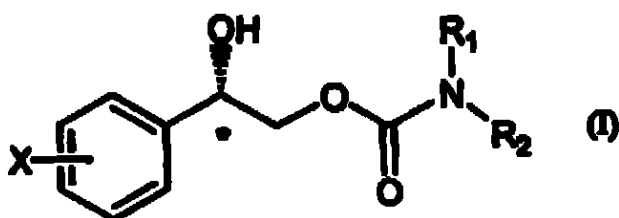
(10) International Publication Number
WO 02/07822 A2

- (51) International Patent Classification: A61P 25/06.
A61K 31/27
- (21) International Application Number: PCT/US01/22322
- (22) International Filing Date: 16 July 2001 (16.07.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/219,657 21 July 2000 (21.07.2000) US
- (71) Applicant: ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC. [US/US]; U.S. Route #202, P.O. Box 300, Raritan, NJ 08869-0602 (US).
- (72) Inventors: CODD, Ellen, E.; 736 Cathcart Road, Blue Bell, PA 19422 (US); SHANK, Richard, P.; 551 Village

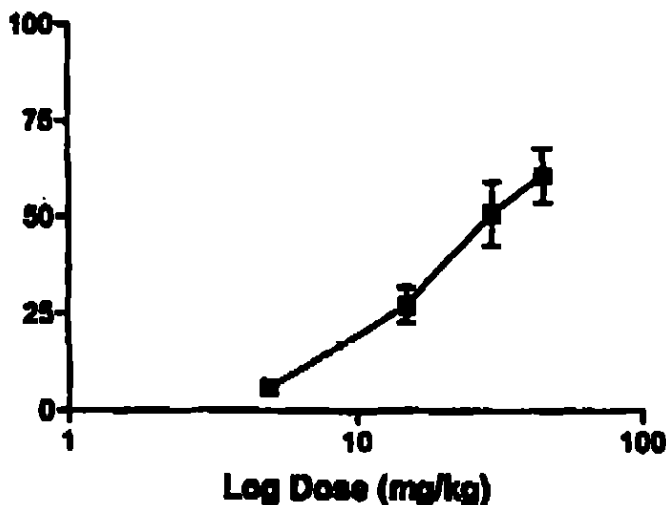
- Circle, Blue Bell, PA 19422 (US); ROGERS, Katherine, E.; 4036 Radwig Lane, Audobon, PA 19403 (US); PLATA-SALAMAN, Carlos, R.; 1313 Squire Drive, Ambler, PA 19002 (US); ZHAO, Boya; 105 Weymouth Circle, Lansdale, PA 19446 (US).
- (74) Agents: JOHNSON, Philip, S. et al.; Johnson & Johnson, 1 Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933-7003 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, GU, HK, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian

[Continued on next page]

(54) Title: CARBAMATE COMPOUNDS FOR USE IN PREVENTING OR TREATING NEUROPATHIC PAIN AND CLUSTER AND MIGRAINE HEADACHE-ASSOCIATED PAIN



(57) Abstract: This invention is directed to a method for preventing or treating neuropathic pain and cluster and migraine headache-associated pain comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of an enantiomer of Formula (I) substantially free of other enantiomers or an enantiomeric mixture wherein an enantiomer of Formula (I) predominates: Formula (I) wherein phenyl is substituted at X with one to five halogen atoms independently selected from the group consisting of fluorine, chlorine, bromine and iodine; and; R₁ and R₂ are independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₄ alkyl; wherein C₁-C₄ alkyl is optionally substituted with phenyl (wherein phenyl is optionally substituted with substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, nitro and cyano).



WO 02/07822 A2

WO 02/07822 A2



patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 01/22322

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61P25/06 A61K31/27

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

EPO-internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Content of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 265 728 A (BOSSINGER CHARLES D ET AL) 9 August 1966 (1966-08-09) cited in the application claims 1,6,10	1-26
A	US 5 698 588 A (KIM MIN WOO ET AL) 16 December 1997 (1997-12-16) claim 1	1-26

☐ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (all specified)
- *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *PP* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* prior document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 April 2002

Date of making of the international search report

18/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 18 Patentplan 2
M, - 2280 MW Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 851 epo nl
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorizing officer

Beyss, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 01/22322

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3265728	A	09-08-1966	US 3313700 A	11-04-1967
US 5608588	A	10-12-1997	AU 724812 B2	28-09-2000
			AU 1320597 A	11-08-1997
			CA 2242865 A1	24-07-1997
			CN 1208402 A , B	17-02-1999
			EP 0907635 A1	14-04-1999
			WO 9726241 A1	24-07-1997
			US 6103759 A	15-08-2000
			US 6127412 A	03-10-2000
			US 2001034365 A1	25-10-2001
			US 5854283 A	29-12-1998

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Johnson, Philip S.; COLETTI, Ellen G -
JOHNSON & JOHNSON
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

[Signature]
NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

31 07. 02

Applicant's or agent's file reference

ORT-1465 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US 01/ 22322

International filing date (day/month/year)

16/07/2001

Priority date (day/month/year)

21/07/2000

Applicant

ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 19(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27 (3), 33 (3)). Additional criteria may include e.g. exceptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/

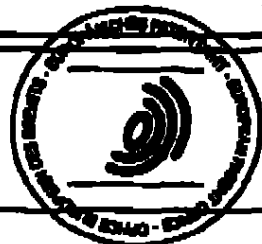


European Patent Office, Glitschiner Str. 103
D-10969 Berlin - Germany
Tel.: (+49-30) 25901-0
Fax: (+49-30) 25901-440

Authorized officer

TSOGKA P

Tel. (+49-89) 2399 2828



Form PCT/IBEA/16 (28.06/2002) P20473

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 34 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference ORT-1465 PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA416)	
International application No. PCT/US 01/ 22322	International filing date (day/month/year) 16/07/2001	Priority date (day/month/year) 21/07/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61P25/06		
Applicant ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, INC.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 34.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.14 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 18/01/2002	Date of completion of this report 30/07/2002
Name and mailing address of the (PEA/  European Patent Office, Oltschiner Str. 103 D-10969 Berlin - Germany Tel.: (+49-30) 29901-0 Fax: (+49-30) 29901-840	Authorized officer DE BONDEL E R J Tel. (+49-30) 2390 2828



I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT artículo 36 y regla 70)

Referencia del solicitante o agente ORT-1465 PCT	PARA PROSEGUIR Ver notificación de la transmisión del examen preliminar internacional (formato PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/US 01/22322	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 18/07/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 21/07/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61P25/06		
Solicitante ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.		

1. Este examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el artículo 36.
2. Este INFORME consiste de un total de 2 páginas, incluyendo esta hoja.

Este informe también está acompañado por ANEXOS, esto es hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos, los cuales han sido modificados y son la base para este Informe y/o hojas que contienen rectificaciones presentadas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos consisten en un total de ___ hojas.

3. Este informe contiene Indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos:

- | | | |
|-------|-------------------------------------|---|
| I. | ☒ | Base del Informe |
| II. | ☐ | Prioridad |
| III. | ☒ | El no-establishment de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial |
| IV. | ☐ | Falta de unidad de invención |
| V. | ☒ | Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración |
| VI. | ☐ | Ciertos documentos citados |
| VII. | ☐ | Ciertos defectos en la solicitud internacional |
| VIII. | ☐ | Ciertas observaciones en la solicitud internacional |

Fecha de presentación de la demanda 18/01/2002	Fecha en que se completó este informe 30/07/2002
Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 eprmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Oficial autorizado DE BUNDEL E R J Teléfono: +49 89 2399 2628

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/US 01/22322

I. BASE DEL INFORME

1. La base de este informe del examen preliminar internacional es la solicitud como fue presentada originalmente.

III. El no-establishment de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

Frente a la pregunta de si la presente invención reivindicada aparenta ser novedosa, si tiene altura inventiva, o es aplicable industrialmente no ha sido objeto del examen preliminar internacional en relación con las reivindicaciones que no han sido buscadas (Art. 17(2) (a) o (3) y Regla 66.1 (e) PCT); ver también el informe de búsqueda internacional).

V. Declaración motivada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial

Si se lleva a cabo el examen preliminar internacional (ver el ítem III mencionado anteriormente), se señala lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención como es definida en las reivindicaciones independientes, las cuales han sido el objeto del informe de búsqueda internacional, cumple con los criterios mencionados en el Artículo 33 (1) PCT, esto es, aparenta ser novedosa, tener nivel inventivo y ser aplicable industrialmente.

**COMPUESTOS DE CARBAMATO PARA USO EN PREVENIR O TRATAR
DOLOR NEUROPÁTICO Y DOLOR ASOCIADO CON JAQUECA DE
GRUPO Y MIGRAÑA**

5 Esta invención está dirigida a un método para uso de un enantiómero
de carbamato para prevenir o tratar dolor neuropático y dolor asociado con
jaqueca de grupo y migraña. Más en particular, esta invención está dirigida a
un método para uso de un enantiómero de monocarbamato halogenado de
2-fenil-1,2-etanediol sustancialmente libre de otros enantiómeros para
10 prevenir o tratar dolor neuropático y dolor asociado con jaqueca de grupo y
migraña.

Antecedentes de la Invención

Las condiciones agrupadas bajo la expresión dolor neuropático
15 constituyen un área de necesidad médica constante.

Dolor neuropático es definido como dolor originado por sometimiento
somatosensorio atípico en el sistema nervioso periférico o central e incluye
dolorosa neuropatía periférica diabética, neuralgia trigeminal, dolor post-
20 apopléxico, dolor asociado con esclerosis múltiple, dolor asociado con
neuropatías tal como neuropatía y mononeuritis idiopática o post-traumática,
dolor neuropático asociado con HIV, dolor neuropático asociado con cáncer,
dolor neuropático asociado con tunel de hueso carpiano, dolor asociado con
lesión de la médula espinal, síndrome de dolor regional complejo, dolor
25 neuropático asociado con fibromialgia, dolor lumbar y cervical, distrofia

refleja simpática, síndrome de miembro fantasma y otros síndromes de dolores crónicos y asociados con condiciones debilitantes.

Jaqueca de grupo (también llamada síndrome de reader, cefalalgia de histamina y neuralgia de esfenopalatina) se caracteriza por una serie de ataques de corta duración de dolor periorbital en una base casi diaria durante un período de tiempo relativamente corto (por ejemplo de más de 4 hasta 8 semanas) seguido por un intervalo sin dolor. Dolor de cabeza por migraña también es un desorden periódico recurrente que puede ser asociado con dolor paroxismal, emético, y fotóforo. Dolores de cabeza causados por jaqueca incluyen, y no están limitados a estos, migraña clásica (migraña con aura: asociada con síntomas sensorios premonitorios, motores o visuales) y migraña común (migraña sin aura). Dolor asociado con jaqueca de grupo y migraña también son indicaciones clínicas con necesidad médica significativa no satisfecha.

Dolor neuropático, migraña y jaqueca de grupo están todos asociados con cambios en excitabilidad neuronal (Mulleners W.M., et al, Visual Cortex Excitability in Migraine With and Without Aura, *Headache*, 2001, Jun, 41(6), 565_572; Aurora S., et al, La corteza occipital es hiperexcitable en migraña: evidencia experimental, *Headache*, 1999, Jul-Ago, 39(7), 469-76; Brau M. E., et al, Efecto de drogas usadas para manejo de dolor neuropático, sobre corriente de Na (+) tetratoxina resistentes en neuronas sensitivas de ratas, *Anesthesiology*, 2001, Jan, 94(1), 137-44; Sidall P.J. and Loeser J.D., Dolor a continuación de lesión de médula espinal, *Médula Espinal*, 2001,

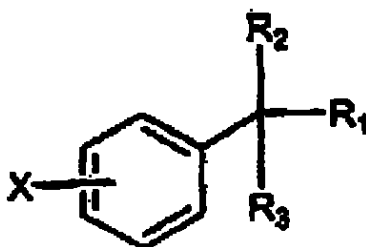
Feb, 39(2), 63-73; Kontinen U.K., et al, Evidencia Electrofisiológica para tono gabaérico endógeno incrementado pero no para tono inhibitorio glicinérgico en el modelo de neuropatía de ligadura de nervio espinal de ratas, *Anesthesiology*, 2001, Feb, 94(2) 333-9. Varias drogas antiepilépticas
 5 (AEDs) que estabilizan excitabilidad neuronal son efectivas en dolor neuropático y dolor asociado con jaqueca de migraña (Delvaux V. Y Schoenen J., Antiepilépticos de nueva generación para dolor facial y jaqueca, *Acta. Neurol. Bel.*, 2001, Mar, 101 (1), 42-46; Johannessen C.U., Mecanismo de Acción de valproato: un comentario, *Neurochem. Int.*
 10 2000, Aug-Sep, 37 (2-3), 103-110 y Magnus L., usos no epilépticos de gabapentina, *Epilepsia*, 1999, 40 Supl. 6, S66-72).

Dolor neuropático y dolor asociado con jaqueca de grupo y migraña son condiciones propagadas que originan sufrimiento.

15

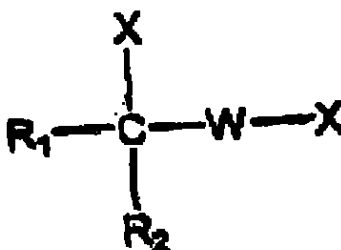
Compuestos de fenil alquil carbamato, substituídos han sido descritos en la patente estadounidense No. 3.265.728 otorgada a Bossinger, y otros (incorporada a este por vía de referencia), como útiles para tratar el sistema nervioso central, que tienen propiedades tranquilizantes, propiedades de
 20 sedación y de relajación muscular, de la fórmula:

25

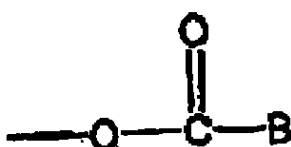


en donde R_1 es ya sea carbamato o carbamato alquílico que contenga de 1 a 3 átomos de carbono en el grupo alquilo; R_2 es ya sea hidrógeno, hidroxí,
 5 alquilo o hidroxí alquilo que contenga desde 1 hasta 2 átomos de carbono; R_3 es bien sea hidrógeno o alquilo que contenga desde 1 hasta 2 átomos de carbono; y X puede ser halógeno, metilo, metoxi, fenilo, nitro o amino.

Un método para inducir relajación calmante y muscular con
 10 carbamatos ha sido descrito en la patente estadounidense No. 3.313.692 otrogada a Bossinger, y colaboradores (incorporada aquí por vía de referencia) administrando un compuesto de la fórmula:

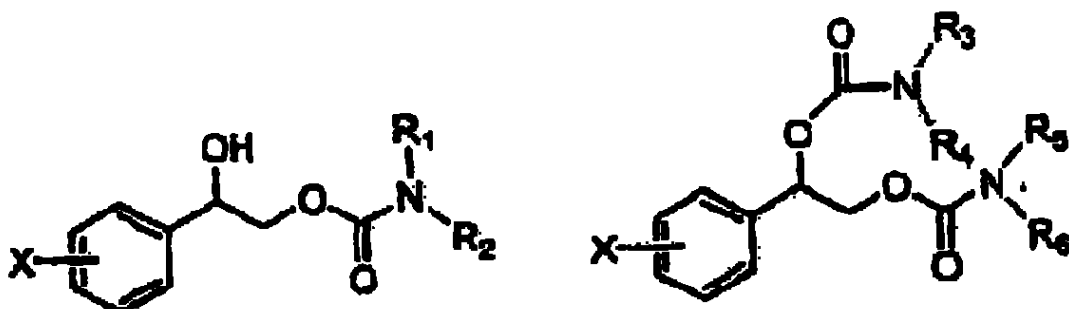


en la cual W representa un radical alifático que contiene menos de 4 átomos de carbono, en donde R_1 representa un radical aromático, R_2 representa hidrógeno o un radical alquilo que contenga menos de 4 átomos de carbono, y X representa hidrógeno o hidroxilo o radicales alcoxi y alquilo que contengan
 5 menos de 4 átomos de carbono o el radical:



en el cual B representa un radical amina orgánica del grupo formado por radicales heterocíclicos, ureido e hidrazino y radicales $\text{---N(R}_3)_2$ en donde R_3
 10 representa hidrógeno o un radical alquilo que contenga menos de 4 átomos de carbono.

Formas ópticamente puras de 2-fenil-1,2-etanediol monocarbamatos y dicarbamatos sustituidas con halógeno también han sido descritas en la
 15 patente estadounidense No. 6.103.759 otorgadas a Choi, y colaboradores (incorporada aquí por vía de referencia), como efectivos para tratar y prevenir desórdenes del sistema nervioso central incluyendo convulsiones, epilepsia, ataque apopléptico y espasmo muscular; y como agentes útiles en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, particularmente
 20 como agentes anticonvulsivos, antiepilépticos, neuroprotectores y como relajantes musculares que actúan centralmente, de la fórmula:

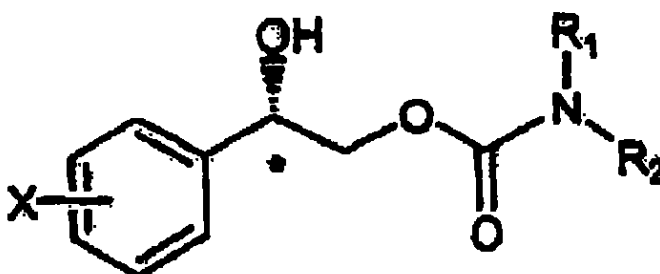


en donde predomina un enantiómero y en donde el anillo fenilo está sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados entre
 5 átomos de fluor, cloro, bromo o de yodo y R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno entre hidrógeno y grupos alquilo de cadena recta o ramificados con uno a cuatro átomos de carbono opcionalmente sustituidos con un grupo fenilo con sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, amino, nitro y ciano. Formas
 10 enantioméricas puras y mezclas enantioméricas fueron descritas en donde uno de los enantiómeros predomina en la mezcla para los compuestos representados por las fórmulas precedentes; de preferencia predomina uno de los enantiómeros hasta el grado de aproximadamente 90 % o mayor, y con mayor preferencia, aproximadamente 98% o mayor.

15

Un enantiómero de monocarbamato de 2-fenil-1,2-etanediol sustituido con halógeno de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde un enantiómero de la fórmula (I)

predomina no ha sido descrita previamente como útil para prevenir o tratar dolor o grupo neuropático y dolor asociado con jaqueca.



5

Fórmula (I)

Estudios preclínicos recientes han revelado propiedades farmacológicas no reconocidas previamente que sugieren que un enantiómero de monocarbamato de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero de la fórmula (I) es útil para prevenir o tratar dolor y grupo neuropático y dolor asociado con jaqueca. Por lo tanto, una finalidad de la presente invención consiste en enseñar un método para uso de un enantiómero de monocarbamato de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero de la fórmula (I) para prevenir o tratar dolor o grupo neuropático y dolor asociado con jaqueca.

Breve descripción de los dibujos

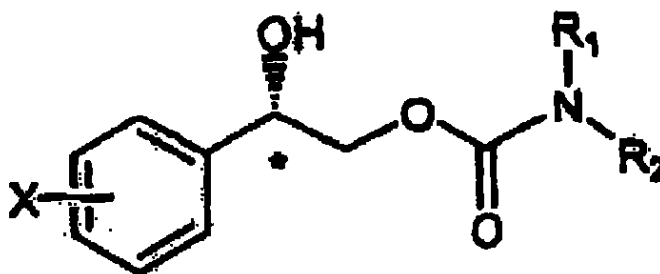
La Figura 1 muestra el efecto máximo posible por ciento (% MPE) como una función de dosis en el modelo Chung de un enantiómero de la Fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros.

5

Resumen de la invención

La presente invención está dirigida a un método para prevenir o tratar dolor y grupo neuropático y dolor asociado con jaqueca el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros:

10



Fórmula (I)

15 en donde

fenilo es sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno independientemente seleccionados entre el grupo formado por fluor, cloro, bromo y yodo; y,

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo de uno a cuatro átomos de carbono; en donde alquilo de uno a cuatro átomos de carbono opcionalmente está sustituido con fenilo (en donde fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo formado por halógeno, alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, amino, nitro y ciano).

Modalidades de la invención incluyen un método para prevenir o tratar dolor neuropático; en donde el dolor neuropático se origina de condiciones crónicas o debilitantes que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde predomina el enantiómero de la fórmula (I).

Modalidades de la invención incluyen un método para prevenir o tratar grupo y dolor asociado con jaqueca que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde predomine un enantiómero de la fórmula (I).

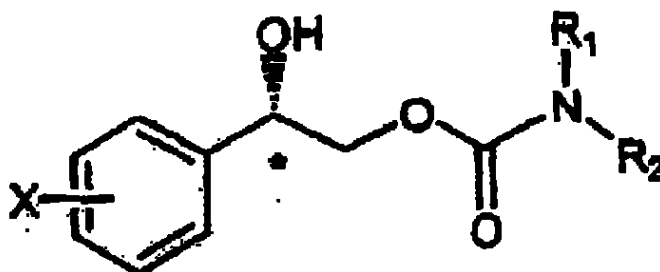
Modalidades del método incluyen el uso de un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o de una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para evitar o tratar dolor y grupo neuropáticos y dolor asociado con jaqueca en un sujeto que lo necesite.

Modalidades del método incluyen el uso de un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde predomine un enantiómero de la fórmula (I). Para una mezcla enantiomérica en donde predomine un enantiómero de la fórmula (I), de preferencia un enantiómero de la fórmula (I) predomina hasta el grado de aproximadamente 90% o mayor. Con mayor preferencia, un enantiómero de la fórmula (I) predomina hasta el grado de aproximadamente 98% o mayor.

15 :

Descripción detallada de la invención

La presente invención está dirigida a un método para prevenir o tratar dolor y grupo neuropático y dolor asociado con jaqueca que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros:



Fórmula (I)

en donde

- 5 el fenilo está sustituido en X con de uno a cinco átomos de halógeno seleccionados independientemente entre el grupo formado por fluor, cloro, bromo y yodo; y

- R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo formado por
 10 hidrógeno y alquilo de uno a cuatro átomos de carbono; en donde el grupo alquilo de uno a cuatro átomos de carbono está opcionalmente sustituido con fenilo (en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo formado por halógeno, alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de
 15 carbono, amino, nitro y ciano).

El presente método incluye el uso de un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros en donde X es cloro; de preferencia, X está sustituido en la posición orto del anillo de fenilo.

El presente método incluye también el uso de un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros en donde R_1 y R_2 se seleccionan de preferencia de hidrógeno.

5 Una modalidad del presente método incluye el uso de un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde un enantiómero de la fórmula (I) predomina en donde X es cloro; de preferencia, X está sustituido en la posición orto del anillo de fenilo.

10

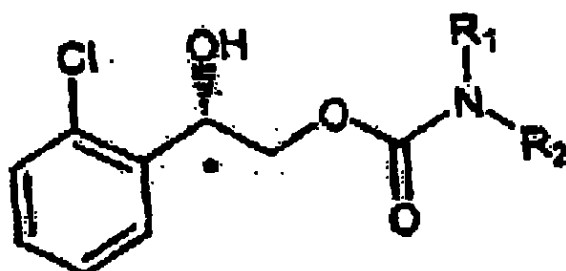
El método presente incluye también el uso de un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde un enantiómero de la fórmula (I) predomina en donde R_1 y R_2 se seleccionan de preferencia de hidrógeno.

15

Para una mezcla enantiomérica en donde predomine, de preferencia, un enantiómero de la fórmula (I) predomina hasta el grado de aproximadamente 90 % o mayor un enantiómero de la fórmula (I). Con mayor preferencia, un enantiómero de la fórmula (I) predomina hasta el
20 grado de aproximadamente 98 % o mayor.

Una modalidad del presente método incluye un método para prevenir o tratar dolor o grupo neuropático y dolor asociado con jaqueca que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad
25 terapéuticamente efectiva de un enantiómero de la fórmula (Ia)

sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero de la fórmula (Ia):



5

Fórmula (Ia)

en donde

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, y alquilo de uno a cuatro átomos de carbono; en donde el alquilo de uno a cuatro átomos de carbono está opcionalmente sustituido con fenilo (en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo formado por halógeno, alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, amino, nitro y ciano).

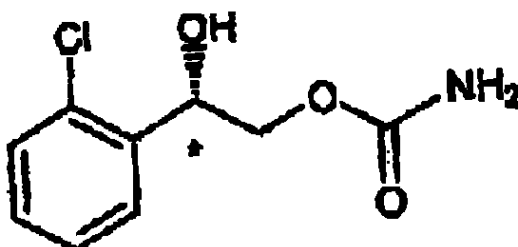
15

El presente método incluye también el uso de un enantiómero de la fórmula (Ia) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde predomine un enantiómero de la fórmula (Ia); y, en donde R₁ y R₂ se seleccionan de preferencia de hidrógeno.

20

Para una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero de la fórmula (Ia), de preferencia, predomina un enantiómero de la fórmula (Ia) hasta el grado de aproximadamente 90% mayor. Más preferentemente, un enantiómero de la fórmula (Ia) predomina hasta el grado de aproximadamente 98% o mayor.

Una modalidad del presente método incluye un método para prevenir o tratar dolor y grupo neuropático y dolor asociado con jaqueca que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero de la fórmula (Ib) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde el enantiómero de la fórmula (Ib) predomine:



15

Fórmula (Ib)

Para una mezcla enantiomérica en donde predomina, de preferencia el enantiómero de la fórmula (Ib) dicho enantiómero de la fórmula (Ib) predomina hasta el grado de aproximadamente 90 % o mayor. Con mayor preferencia, el enantiómero de la fórmula (Ib) predomina hasta el grado de aproximadamente 98% o mayor.

Pueden existir otras formas de cristal de un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros y como tales están destinadas a ser incluidas en la presente invención.

5

Para quienes tienen experiencia en la materia es evidente que los compuestos de la invención están presentes como enantiómeros y sus mezclas enantioméricas. Un enantiómero de carbamato seleccionado entre el grupo formado por la fórmula (I), la fórmula (Ia), y la fórmula (Ib) sustancialmente libres de otros enantiómeros contiene un átomo de carbono quiral asimétrico en la posición benclílica el cual es el carbono alifático adyacente al anillo fenílico (representados mediante el asterisco en las fórmulas estructurales).

15 Compuestos de la presente invención pueden ser preparados según se describió en la patente '728 de Bossinger referenciada previamente (incorporada aquí por vía de referencia), la patente '692 de Bossinger (incorporada aquí por vía de referencia) y la patente '759 de Choi (incorporada aquí por vía de referencia).

20

Se intenta que la definición de cualquier sustituyente o variable en una localización particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte en tal molécula. Se entiende que sustituyentes y distribuciones de sustitución en los compuestos de esta invención pueden ser seleccionados por alguien de experiencia ordinaria en la técnica para

25

proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan ser sintetizados con facilidad mediante técnica conocidas en la técnica así como también aquellos métodos aquí expuestos.

5 La presente invención contempla un método para prevenir o tratar dolor y grupo neuropático y dolor asociado con dolor de cabeza de migraña en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en
10 donde predomina un enantiómero de la fórmula (I).

Una modalidad de la presente invención incluye un método para prevenir o tratar dolor neuropático resultante de condiciones crónicas o debilitantes en un sujeto que lo necesite. Las condiciones crónicas o
15 debilitantes que conducen a dolor neuropático, incluyen, pero no están limitadas a estas, neuropatía diabética periférica dolorosa, neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, dolor post-apopléptico, dolor asociado con esclerosis múltiple, dolor asociado con neuropatías tales como en idiopática o neuropatía post-trauma y mononeuritis, dolor neuropático asociado con
20 HIV, dolor neuropático asociado con cáncer, dolor neuropático asociado con túnel carpiano, dolor asociado con daño de la médula espinal, síndrome complejo de dolor regional, dolor neuropático asociado con fibromialgia, dolor lumbar y cervical, distrofia simpática refleja, síndrome de miembro ficticio y otros síndromes crónicos y de dolor asociado con condiciones
25 debilitantes.

Una modalidad de la presente invención incluye también un método para prevenir o tratar dolor asociado con grupos y jaqueca en un individuo que lo requiera. El dolor asociado con jaqueca de grupo se caracteriza por una serie de ataques de corta duración, en una base casi diaria durante un período relativamente corto de tiempo seguido por un intervalo sin dolor. Dolor asociado con jaqueca de migraña se caracteriza por dolor deslumbrante, vómito, fotofobia y recurrencia a intervalo regular; y, incluye pero sin limitación dolor asociado con jaqueca clásica (migraña con estímulo sensor sutil) y dolor asociado con jaqueca común (migraña sin estímulo sensor).

Una modalidad de la invención incluye también un método para demorar o atrasar la progresión de dolor neuropático y dolor asociado con grupo y migraña en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica donde predomina un enantiómero de la fórmula (I).

La expresión "que demora o que atrasa la progresión de" dolor neuropático y dolor asociado con grupo y jaqueca está destinada a incluir reducir al mínimo la duración y frecuencia de las manifestaciones clínicas asociadas con dolor neuropático y dolor asociado con grupo y jaqueca en un individuo.

Un ejemplo del método de la presente invención comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero de fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero de la fórmula (I) en una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero de la fórmula (I). El método de la presente invención incluye también el uso de un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros, una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para prevenir o tratar dolor neuropático y dolor asociado con grupo y migraña.

Otro ejemplo del método de la presente invención comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o mezcla enantiomérica en la cual un enantiómero de la fórmula (I) predomina o la composición farmacéutica del mismo en combinación con uno o más agentes útiles para prevenir o tratar dolor neuropático y dolor asociado con grupo dolor de cabeza por migraña.

Un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o mezcla enantiomérica en donde un enantiómero de la fórmula (I) predomina o su composición farmacéutica puede ser

administrada por cualquier ruta convencional de administración que incluye pero no está limitada a oral, pulmonar, intraperitoneal (ip), intravenosa (iv), intramuscular (im), subcutánea (sc), transdérmica, bucal, nasal, sublingual, ocular, rectal y vaginal. Además, la administración directamente al sistema
5 nervioso puede incluir, y no están limitadas a rutas intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intrespinal o ruta peri-espal de administración por suministro mediante agujas o catéteres intracraneales o intravertebrales con o sin dispositivos de bomba.

10 Aparecerá evidente con facilidad para aquellos que tienen experiencia en la materia que cualquier dosis o frecuencia de administración que proporcione el efecto terapéutico aquí descrito es adecuada para uso en la presente invención.

15 La cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero de la fórmula (I) o composición farmacéutica de la misma puede ser dosis desde aproximadamente 0,01 mg/Kg hasta aproximadamente dosis de 100 mg/Kg.
20 De preferencia, la cantidad terapéuticamente efectiva puede ser desde aproximadamente 0,01 mg/Kg hasta aproximadamente dosis de 25 mg/Kg. Más preferentemente, la cantidad terapéuticamente efectiva puede ser desde aproximadamente dosis de 0.01 mg/Kg hasta aproximadamente dosis de 10 mg/Kg. Más preferentemente, la cantidad terapéuticamente efectiva
25 puede ser desde aproximadamente 0,01 mg/Kg hasta aproximadamente

dosis de 6 mg/Kg. Por lo tanto, la cantidad terapéuticamente efectiva del ingrediente activo contenido por unidad de dosificación (por ejemplo, tableta, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharada y unidad de dosificación similar) según aquí se describe puede ser desde aproximadamente 1 mg/día hasta aproximadamente 7000 mg/día para un individuo, por ejemplo, que tenga un peso promedio de 70 Kg.

Las dosificaciones, no obstante, pueden ser variadas según el requisito de los sujetos (incluyendo factores asociados con el sujeto particular que es tratado, incluyendo edad del sujeto, peso y dieta, potencia de la preparación, el avance de la condición de la enfermedad y el modo y tiempo de administración).

Dosificaciones óptimas para ser administradas pueden ser determinadas con facilidad por los expertos en la materia y darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. El uso ya sea de administración diaria o dosificación post- periódica puede ser empleado. De preferencia, un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero de la fórmula (I) o composición farmacéutica del mismo es administrado oralmente o parenteralmente. Con mayor preferencia, un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero de la fórmula (I) o composición farmacéutica del mismo es administrado oralmente.

De acuerdo con el método de la presente invención, un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en la cual predomina un enantiómero de la fórmula (I) o composición farmacéutica del mismo aquí descrita puede ser administrado
5 separadamente en tiempos diferentes durante el curso de la terapia o concurrentemente en combinación dividida o en formas de combinación sencillas. Ventajosamente, un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero de la fórmula (I) o composición farmacéutica del
10 mismo puede ser administrado en una dosis diaria sencilla o la dosis diaria total puede ser administrada mediante suministro continuo o en dosificaciones divididas de 2, 3 o 4 veces diariamente. La presente invención por lo tanto ha de ser entendida como abarcando todos tales métodos y regímenes de tratamiento simultáneo o tratamiento alternante y el término
15 "administrar" ha de ser interpretado en conformidad.

El término "sujeto" tal como aquí se emplea, se refiere a un animal, de preferencia un mamífero, más preferentemente a un humano, quien ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

20

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" tal como aquí se emplea, significa que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido (de preferencia, un animal; más preferentemente, un mamífero; con mayor
25 preferencia un humano), que está siendo tratado por un investigador,

veterinario o doctor médico, u otro clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o desorden que está siendo tratado.

Tal como aquí se utiliza, el término "composición" está destinado a
5 abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que resulte, directa o indirectamente de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

10 Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o mezcla enantiomérica en donde un enantiómero de fórmula (I) predomine como el ingrediente activo es mezclado íntimamente con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas farmacéuticas
15 convencionales de mezclar, el cual portador puede presentar una amplia variedad de formas según la forma de preparación deseada para administración (por ejemplo, oral o parenteral). Portadores farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente
20 aceptables pueden encontrarse en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la Asociación Americana Farmacéutica y por la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

Métodos de formular composiciones farmacéuticas han sido descritos
25 en numerosas publicaciones tales como Pharmaceutical Dosage Forms:

Tablets, Segunda Edición, Revisada y expandida, volúmenes 1-3 editada por Lieberman y colaboradores; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volúmenes 1-2, editada por Avis y colaboradores; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volúmenes 1-2, editada por Lieberman y colaboradores; publicado por Marcel Dekker, Inc.

De preferencia, una composición farmacéutica es una forma de dosificación unitaria tal como una tableta, píldora, cápsula, capleta, gelcap, pastilla, gránulo, polvo, solución o suspensión parenteral estéril, aerosol medido o spray líquido, gota, ampolleta, dispositivo autoinyector o supositorio para administración mediante medios orales, intranasales, sublinguales, intraoculares, transdérmicos, parenterales, rectales, vaginales, y medios de inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede ser presentada en una forma adecuada para administración, una vez semanalmente o una vez mensualmente o puede ser adaptada para proveer una preparación para inyección intramuscular.

Para preparar una composición farmacéutica que tenga una forma de dosificación sólida para administración oral, tal como una tableta, píldora, cápsula, capleta, gelcap, pastilla, gránulo o polvo (incluyendo cada una formulaciones de desprendimiento inmediato desprendimiento sincronizado o desprendimiento sostenido), portadores y aditivos adecuados incluyen pero no están limitados a diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglomerantes, deslizantes, agentes desintegrantes y agentes similares. Si se considera conveniente, las tabletas pueden ser recubiertas con azúcar,

recubiertas con gelatina, recubiertas con película o recubrimiento entérico mediante técnicas normales.

Para preparar una forma sólida de dosificación, el ingrediente activo principal es mezclado con un portador farmacéutico (por ejemplo, ingredientes convencionales para hacer tabletas, tales como diluyentes, aglomerantes, adhesivos, desintegrantes, lubricantes, antiadherentes y deslizantes).

Agentes endulzantes y saborizantes pueden ser agregados a formas de dosificación sólidas masticables para mejorar el gusto de la forma de dosificación oral. Adicionalmente, colorantes y recubrimientos pueden ser agregados o aplicados a la forma sola de dosificación para facilidad de identificación de la droga o para finalidades estéticas. Estos portadores son formulados con el agente farmacéutico activo para proveer una dosis exacta, apropiada del agente farmacéutico activo con perfil de desprendimiento terapéutico.

Para preparar una composición farmacéutica que tenga una forma líquida de dosificación para administración oral, tópica y parenteral, cualquiera de los medios o excipientes farmacéuticos usuales puede ser utilizado. De esta manera, para formas líquidas unitarias de dosificación, tales como suspensiones (es decir, coloides, emulsiones y dispersiones) y soluciones, portadores y aditivos adecuados incluyen pero no están limitados a agentes humectantes farmacéuticamente aceptables, dispersantes,

.

agentes floculantes, espesadores, agentes de control del pH (es decir, buffers), agentes osmóticos, agentes colorantes, agentes saborizantes, fragancias, preservativos (es decir, para controlar desarrollo microbial, etc.) y un vehículo líquido puede ser utilizado. No todos los componentes

5 anteriormente registrados serán requeridos para cada forma líquida de dosificación. Las formas líquidas en las cuales las composiciones novedosas de la presente invención pueden ser incorporadas para administración oralmente o por inyección incluyen, pero no están limitadas a estas, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente provistos de sabor,

10 suspensiones acuosas o de aceite, y emulsiones provistas de sabor con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní, así como también elixires y vehículos farmacéuticos similares.

15 **Ejemplos biológicos experimentales**

La actividad de un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros para uso en el tratamiento de dolor neuropático fue evaluada en los siguientes ejemplos experimentales y está destinada a ser una manera de ilustrar pero no de limitar la invención.

20

El procedimiento utilizado para probar la actividad antialodínica de un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros fue el procedimiento para la medida de alodinia encontrada en el Modelo Chung (Kim S.H. y Chung J.M., Un Modelo Experimental Para Neuropatía

Periférica Producida por Ligazón Segmental de Nervio Espinal en la Rata, *Pain*, 1992, 50, 355-363).

Ejemplo 1

5 *Evaluación de Actividad Antialodínica (Probetas Von Frey Manualmente aplicada)*

Animales

Ratas macho, libres de patógenos, albino Sprague-Dawley, de 200 g, fueron adquiridas de Harlan Industries (Indianápolis, IN) y mantenidas en un
10 ciclo de 12-h a luz/oscuridad (luces activas a 06:00 H) en una habitación de clima controlado con alimento y agua disponibles *ad libitum* hasta el momento de la prueba y el alimento se retiró 18 hr antes de la prueba.

Procedimiento quirúrgico y medida de alodinia

15 Las ratas fueron anestesiadas con anestesia inhalante de isoflurano. El nervio espinal lumbar izquierdo al nivel de L₅ fue ligado apretadamente (sutura de 4-0 de seda) distante del centro del ganglio de raíz dorsal y antes de la entrada dentro del nervio ciático, según se describe por Kim y Chung. Las incisiones fueron cerradas y las ratas se dejaron recuperar bajo las
20 condiciones descritas anteriormente. Este procedimiento origina halodinia mecánica en la pata trasera izquierda. La operación sustituta al realizarse consistió en un procedimiento quirúrgico similar carente solamente de la ligación final del nervio espinal. Halodinia mecánica (táctil) fue valorada registrando la presión a la cual la pata afectada (situada en el mismo lado
25 del cuerpo al sitio de la lesión del nervio), fue retirada de los estímulos

graduados (filamentos de Von Frey) que varían desde 4.0 hasta 148.1 mN) aplicados a mano perpendicularmente a la superficie plantar de la pata (entre las carnosidades en la planta de la pata) a través de jaulas de observación de malla de alambre. Un umbral de retiro de pata (PWT) fue

5 determinado incrementando y disminuyendo secuencialmente la fuerza del estímulo y analizando los datos de retiro utilizando una prueba Dixon no paramétrica, tal como se describe por Chaplan y colaboradores (Chaplan S.R., Bach F.W., Pogrel J.W., Chung J.M. y Yaksh T.L., Valoración

10 cuatitativa de alodinia táctil en la pata de rata, *J Neurosci Meth*, 1994, 53, 55-63). Ratas normales, ratas operadas substitutas, y la pata contralateral de ratas ligadas L5 soportan por lo menos 148,1 mN (equivalente a 15 g) de presión sin responder. Ratas ligadas con nervio espinal responden a tan poco como 4,0 mN (equivalente a 0,41 g) de presión sobre la pata afectada. Ratas fueron incluidas en el estudio solamente si ellas no exhibían

15 disfunción motora (por ejemplo, arrastrar o dejar caer las patas) y su PWT estaba por debajo de 39,2 mN (equivalente a 4,0 g). El valor de PWT fue usado para calcular el efecto máximo posible % (% MPE) de acuerdo con la fórmula:

$$\%MPE = 100 * \frac{(PWT - CT)}{(CO - CT)}$$

20

Análisis de Datos

Como se resume en la Tabla 1 siguiente, el enantiómero de la fórmula (Ib) sustancialmente libre de otros enantiómeros fue examinado para determinar actividad antialodinámica en el modelo Chung de dolor

neuropático a una dosis de 30 mg/kg, po, siendo medidas las respuestas a 0,5, 1, 2 y 4 horas después de la dosificación. El enantiómero de la fórmula (Ib) sustancialmente libre de otros enantiómeros exhibió actividad antialodínica a 30 minutos de post-dosificación y las respuestas retomaron a la línea de base en una hora.

Tabla 1

Valoración de efecto antialodínico con probetas de Von Frey
aplicadas manualmente

Dosis (mg/Kg)	Efecto posible máximo %	n
30	51	5

10

Según la Figura 1, las respuesta antialodínicas fueron dependientes de la dosis a través del intervalo de dosificación para el enantiómero de la fórmula (Ib) sustancialmente libre de otros enantiómeros desde aproximadamente 5 mg/Kg, p.o. hasta aproximadamente 45 mg/kg, p.o. siendo el porcentaje máximo de MPE de 60, observado a la dosis más elevada probada. Los datos mostrados son provenientes de probar a 30 min después de dosificación oral con el tiempo de efecto antialodínico pico con N=5 animales por dosis. El valor de ED₅₀ calculado para el enantiómero de la fórmula (Ib) sustancialmente libre de otros enantiómeros fue de 30.8 mg/kg.

20

Ejemplo 2

Evaluación de Actividad Antialodínica (Probetas Electrónicas Von Frey)

Animales

Ratas macho Rj: Wistar (Han) libres de patógeno (300-380 g) fueron
5 adquiridas de Elevage Janvier, 53940 Le Genest-Saint-Isle, France. Los
animales fueron obtenidos en un ciclo de 12-h de luz/oscuridad (luces
encendidas desde 7:00-19:00) en un ambiente de temperatura controlada de
21 $\pm$ 1°C, y humedad relativa mantenida a 40-70%. Los animales tenían
acceso libre al alimento (UAR 113) y agua de grifo hasta ser probada.

10

Procedimiento quirúrgico

Ratas fueron anestesiadas (pentobarbital de sodio 40 mg/kg i.p.). Una
ligadura fue amarrada apretadamente alrededor de los nervios espinales
izquierdo L5 y L6. Las ratas recibieron una inyección intramuscular de
15 penicilina 50 000 IU (Diamant®) y se dejaron recuperar. Este procedimiento
resulta en alodinia mecánica en la pata trasera izquierda. Dos semanas
después de la cirugía, cuando el estado alodinámico estaba completamente
desarrollado, las ratas fueron sometidas consecutivamente a estímulo táctil
tanto de las patas traseras no lesionadas como lesionadas.

20

Medida de Alodinia

Los animales fueron colocados sobre un piso elevado de rejilla en
cajas de Plexiglass (19 x 11,5 x 13 cm). La punta de una probeta electrónica
de Von Frey (Bioseb, Modelo 1610) fue aplicada entonces con presión en
25 aumento a la patas traseras lesionadas y no lesionadas y la fuerza requerida

para inducir retiro de patas fue registrada automáticamente. Antes de recibir tratamiento con drogas todos los animales fueron sometidos a estímulo táctil y asignados a grupos de tratamiento equiparados sobre la base de su respuesta al dolor. Este procedimiento fue llevado a cabo tres veces para cada pata y se calculó la fuerza media de pata para proveer resultados básicos por animal. Los datos fueron expresados como cambio por ciento (medias $\pm$ SEM) de efectividad desde los controles. Se hizo análisis estadístico utilizando pruebas T Student apareadas y no apareadas.

10 *Administración de drogas y programa de pruebas*

Tal como se resume en la Tabla 2 siguiente, un enantiómero de la fórmula (Ib) sustancialmente libre de otros enantiómeros fue evaluado a las dosificaciones de 10, 30 y 100 mg/kg (n=8), p.o. administrado en un volumen de 5 mL/kg. Morfina (128 mg/kg) fue utilizada como sustancia de referencia.

15 Animales de control recibieron administración p.o. de vehículo. La prueba fue llevada a cabo a ciegas 30, 60 y 90 minutos después de la administración de droga.

Análisis de datos

20 Un enantiómero de fórmula (Ib) sustancialmente libre de otros enantiómeros incrementó gradualmente pero no dependientemente de dosis los estados latentes de retiro de patas en la pata de ligadura en respuesta al estímulo táctil a la medida de 60 minutos sin afectar la pata de no ligadura. Estos efectos fueron significativos a las dos dosis más elevadas (30 y 100
25 mg/kg) examinadas y que se manifestaron más marcadas que las

observadas con el control positivo de morfina (cambio de 38 % a 128 mg/Kg). Este efecto anti alodínico significativo de un enantiómero de la fórmula (Ib) sustancialmente libre de otros enantiómeros ya no estuvo más presente a los 90 minutos después de la dosificación (ns: p valor no es significativo).

Tabla 2

Probetas Electrónicas de Actividad Antialodínica de Von Frey

Dosis (mg/Kg)	Cambio %	n	p
0	0	8	
10	65	8	ns
30	80	8	<0.05
100	72	8	<0.05

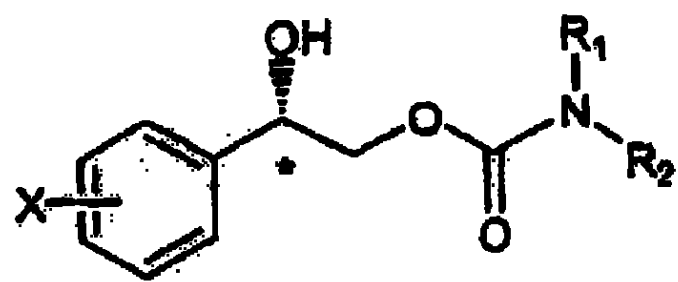
10

15

20

REIVINDICACIONES

1. Un método para prevenir o tratar dolor neuropático y dolor asociado con
jaqueca de migraña el cual comprende administrar a un sujeto que lo
necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero de la
5 fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla
enantiomérica en donde predomina un enantiómero de la fórmula (I):

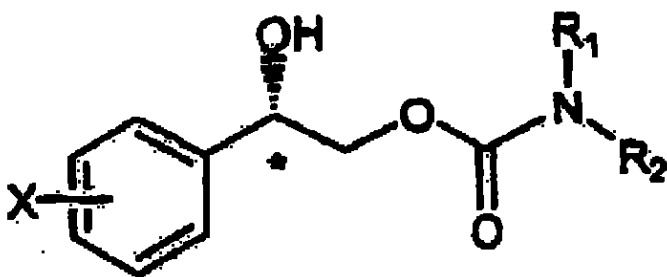


Fórmula (I)

- 10 en donde
fenilo es sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno
independientemente seleccionados entre el grupo formado por fluor, cloro,
bromo y yodo; y,
- 15 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo formado por
hidrógeno y alquilo de uno a cuatro átomos de carbono; en donde alquilo
de uno a cuatro átomos de carbono opcionalmente está sustituido con
fenilo (en donde fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes
seleccionados independientes entre el grupo formado por halógeno,

alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, amino, nitro y ciano).

2. Un método para prevenir o tratar dolor neuropático que comprende
- 5 administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero de la fórmula (I):



10

Fórmula (I)

en donde

fenilo es sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno independientemente seleccionados entre el grupo formado por fluor, cloro, bromo y yodo; y,

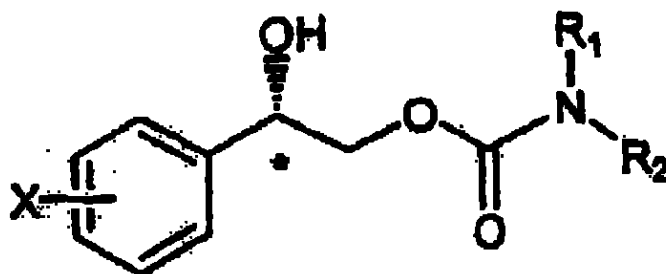
15

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo de uno a cuatro átomos de carbono; en donde alquilo de uno a cuatro átomos de carbono opcionalmente está sustituido con fenilo (en donde fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes

20

seleccionados independientes entre el grupo formado por halógeno, alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, amino, nitro y ciano).

- 5 3. Un método para prevenir o tratar dolor asociado con jaqueca de grupo y migraña que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero de la Fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero de la fórmula (I):



10

Fórmula (I)

en donde

fenilo es sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno
15 independientemente seleccionados entre el grupo formado por fluor, cloro, bromo y yodo; y,

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo formado por
hidrógeno y alquilo de uno a cuatro átomos de carbono; en donde alquilo
20 de uno a cuatro átomos de carbono opcionalmente está sustituido con

fenilo (en donde fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientes entre el grupo formado por halógeno, alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, amino, nitro y ciano).

5

4. El método de la reivindicación 1, en donde X es cloro.
5. El método de la reivindicación 1 en donde X está sustituido en la posición orto del anillo fenilo.

10

6. El método de la reivindicación 1 en donde R₁ y R₂ se seleccionan de hidrógeno.

15

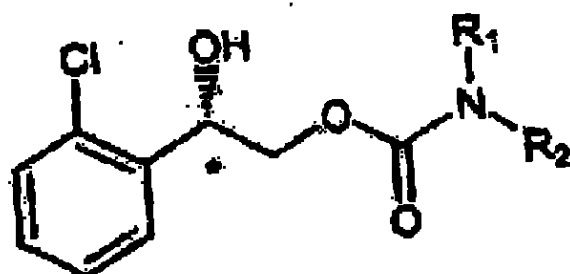
7. El método de la reivindicación 1 en donde un enantiómero de Fórmula (I) predomina hasta el grado de aproximadamente 90% o mayor.

8. El método de la reivindicación 1 en donde un enantiómero de Fórmula (I) predomina hasta el grado de aproximadamente 98% o mayor.

20

9. El método de la reivindicación 1, en donde un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros es un enantiómero de la Fórmula (Ia) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero de la Fórmula (I):

25

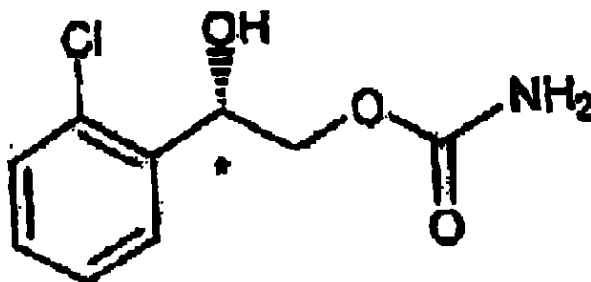


Fórmula (Ia)

en donde

- 5 R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, y alquilo de uno a cuatro átomos de carbono; en donde el alquilo de uno a cuatro átomos de carbono está opcionalmente sustituido con fenilo (en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo formado por halógeno, alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, amino, nitro y ciano).
- 10
10. El método de la reivindicación 9 en donde R_1 y R_2 se seleccionan de hidrógeno.
- 15
11. El método de la reivindicación 9 en donde un enantiómero de Fórmula (Ia) predomina hasta el grado de aproximadamente 90% o mayor.
12. El método de la reivindicación 9 en donde un enantiómero de Fórmula
- 20 (Ia) predomina hasta el grado de aproximadamente 98% o mayor.

13. El método de la reivindicación 1 en donde el enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros es un enantiómero de la fórmula (Ib) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde el enantiómero de la fórmula (Ib) predomina:



5

Fórmula (Ib)

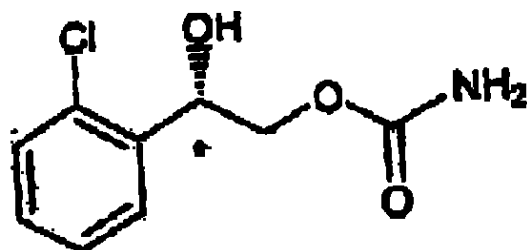
14. El método de la reivindicación 13 en donde el enantiómero de la fórmula (Ib) predomina hasta el grado de aproximadamente 90% o mayor.

10

15. El método de la reivindicación 13 en donde el enantiómero de la fórmula (Ib) predomina hasta el grado de aproximadamente 98% o mayor.

16. El método de la reivindicación 2 en donde el enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros es un enantiómero de la fórmula (Ib) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde el enantiómero de la fórmula (Ib) predomina:

20



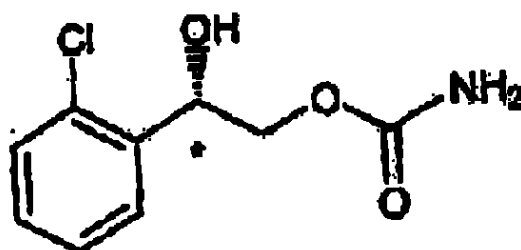
Fórmula (Ib)

17. El método de la reivindicación 16 en donde el enantiómero de la fórmula
5 (Ib) predomina hasta el grado de aproximadamente 90% o mayor.
18. El método de la reivindicación 16 en donde el enantiómero de la fórmula
(Ib) predomina hasta el grado de aproximadamente 98% o mayor.
- 10 19. El método de la reivindicación 2 en donde el dolor neuropático resulta de
condiciones crónicas o debilitantes.
20. El método de la reivindicación 19 en donde las condiciones crónicas o
debilitantes se seleccionan entre el grupo formado por dolorosa
15 neuropatía periférica diabética, neuralgia post-herpética, neuralgia
trigeminal, dolor post-apopléxico, dolor asociado con esclerosis múltiple,
dolor asociado con neuropatías tal como neuropatía y mononeuritis
idiopática o post-traumática, dolor neuropático asociado con HIV, dolor
neuropático asociado con cáncer, dolor neuropático asociado con tunel
20 de hueso carpiano, dolor asociado con lesión de la médula espinal,
síndrome de dolor regional complejo, dolor neuropático asociado con

fibromialgia, dolor lumbar y cervical, distrofia refleja simpática, síndrome de miembro fantasma y otros síndromes de dolores crónicos y asociados con condiciones debilitantes.

5 21. El método de la reivindicación 16 en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es desde aproximadamente 0,01 mg/kg/dosis hasta aproximadamente 100 mg/Kg/dosis.

10 22. El método de la reivindicación 3 en donde el enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros es un enantiómero de la fórmula (Ib) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde el enantiómero de la fórmula (Ib) predomina:



Fórmula (Ib)

15

23. El método de la reivindicación 22 en donde el enantiómero de la fórmula (Ib) predomina hasta el grado de aproximadamente 90% o mayor.

20 24. El método de la reivindicación 22 en donde el enantiómero de la fórmula (Ib) predomina hasta el grado de aproximadamente 98% o mayor.

25. El método de la reivindicación 1 en donde el método es un método para retardar o demorar la progresión de dolor neuropático y dolor asociado con jaqueca de grupo y migraña el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde predomine el enantiómero de la fórmula (I).
26. El método de la reivindicación 25 en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es desde aproximadamente 0.01 mg/Kg/dosis hasta aproximadamente 100 mg/kg/dosis.

15

20

25

RESUMEN

Esta invención está dirigida a un método para prevenir a tratar dolor neuropático y dolor asociado con jaqueca de grupo y migraña que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero de la fórmula (I) sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero de la fórmula (I); fórmula (I) en la cual el grupo fenilo está sustituido en X con de uno a cinco átomos de halógeno seleccionados independientemente entre el grupo formado por fluor, cloro, bromo y yodo; y con R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo de uno a cuatro átomos de carbono; en donde alquilo de uno a cuatro átomos de carbono está opcionalmente sustituido con fenilo (en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, amino, nitro y ciano).



SS

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2020

Bogotá, D.C.,

Doctora:

Jimena Escobar Uribe

Apoderada

Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.

Oficio N° 889

ASUNTO:	Radicación N°	03-6673
	Solicitud internacional	PCT/US01/22322
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones, para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá D.C.,

10 DIC. 2003



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

202021

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 11

Conmutador: 382 0840

Fax: 382 5770

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia

55.56

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

USUARIO RADICADOR

PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	()
- Descripción de la invención.		()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.		()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()			
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()	
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()	
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()	
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()	
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()			
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()	
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()	
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()	
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()	
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable: 

5657

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 03 - 08673.

Fecha: 19 de junio de 2003.

Se certifica que:

Desde fecha 16 de marzo de 1999, del folio 104.727 al folio 704.732 del libro de Protocolo N° 363, obra el poder N° 19.164 conferido por ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, INC., domiciliado(a) en Raritan, New Jersey -E.U.A. al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO ESCOBAR URIBE y/o JULIANA ESCOBAR URIBE.

Representante en Bogotá D.C. Los mismos.

Facultad para desistir y sustituir Si.

Revisado _____.

Al contestar favor indique el número de radicación
consignado en el sticker

Sede Central: Carrera 13 No. 27-80 Pisos 2, 3 y 10
Sede CAME Tr. 40A No. 38-50 Correo: 334 12 21-3-3-4
Fax: 281 31 23. Línea 9800-010 163
Web: www.ic.gov.co e-mail: info@ic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia



2020
Bogotá, D.C.,

58

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Doctor:
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL INC

Oficio N° 05561

ASUNTO:	Radicación N°	03-08873
	Solicitud Internacional	PCT/US01/22322
	Fecha inicio fase nacional	21/02/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	330
	Folios	001

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:

- ☐ Los dibujos adjuntos no son legibles o copiables para trámites posteriores de publicación y título.
- ☐ 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. (Art. 26-k) Decisión 486).

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.

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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMEN GESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 18 JUL 2003.

~~18/07/03~~