

af

~~opos.~~



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT.
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

03-96425.

54 TÍTULO

Composicion farmaceutica ligada.

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71 SOLICITANTE

Warner Lambert Company LLC

DOMICILIO

74 APODERADO

Carlos Olarte

22 BOGOTÁ, D C,

47 138

PETITORIO

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 086425 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03096425 00000000

Folios: 49

Fecha (MM): 2003-10-29 17:17:32

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

cación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

Dirección: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950,
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio:

Lugar de Constitución: ESTADOUNIDENSE

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.

Teléfono: 6386200

Fax: 6386201

E-Mail: filings@olarternisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.782.747 Bta

TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1. NEEMA MAHESH KULKARNI, 2. STEVEN BERNARD SILBERING, 3. MICHAEL SCHNEIDER,
4. HANS RICHARD MEYER-WONNAY, 5. NAHID SANI-YAHYAI.

Dirección: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, E.U.A. (3, 4) Arzneimittelwerk Goedecke, Mooswaldallee
1, 79090 Freiburg, Alemania; 5. 2800 Plymouth Road, Ann Arbor Michigan 48105, E.U.A. stories,

Nacionalidad o Domicilio: (1,2)ESTADOUNIDENSE, 3. AUSTRIACA, 4. ALEMANA, 5. IRANI

5

PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/IB02/01500

Fecha Abril 29, 2002

Publicación Internacional No. WO 02/094220

Fecha Noviembre 28, 2002

6

Título (54)

COMPOSICION FARMACEUTICA LIQUIDA

fol 52

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/08; A61K 31/192

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Mayo 25, 2001

Octubre 25, 2001

(31) Número de Solicitud

60/293,832

60/343,733

9

Comprobante de pago No. 72.448

Fecha 10-08-03

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

- ☒ 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
- ☒ 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 del 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: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS P. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 74.782.747 de Btá T.P. 74.295

43

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03096425 00000000 Folios: 49
Fecha (AMB): 2003-10-29 17:17:32
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

HIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 72,445
FECHA : OCTUBRE 6 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13980274	06/10/2003	4,950,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SUM: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

WARNER- LAMBERT COMPANY LLC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

Sello: recibido el 21 julio de 2003 Departamento de Patentes NYD- Pfizer Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Secretario Asistente de Warner-Lambert Company LLC, con sede en Morris Plains, Nueva Jersey, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

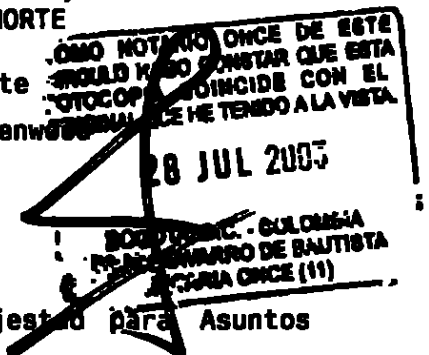
(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento Público ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público
5. En Londres
6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad.
8. No. G210433
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1993
Marlén Neira

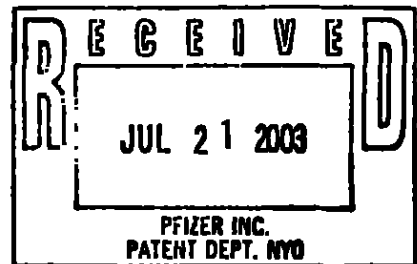


OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com



Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana Maria Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA

El suscrito,

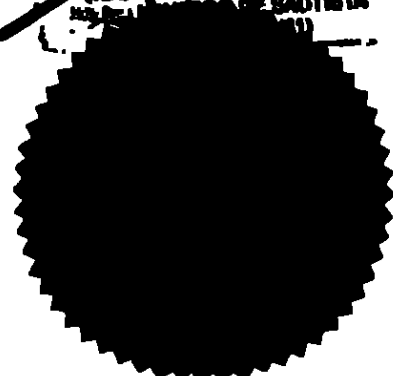
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana Maria Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
FOLIO YAGO CONSTAR QUE ESTA
COPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

18 JUL 2003

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
NOT. PUBLICO DE BAUTISTA



1937

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant Secretary
of Warner-Lambert Company LLC

3. That Warner-Lambert Company LLC,
having its principal place of business located in
Morris Plains, New Jersey, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

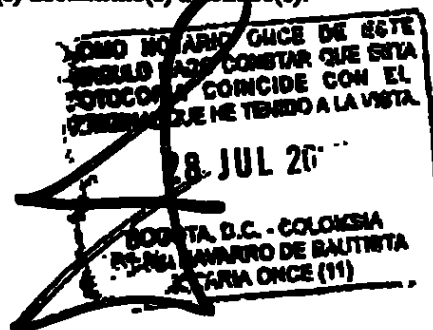
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Balam In Surrey

This *14th* Day Of *July*

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



17.

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le 17 July 2003

5. at London/à Londres
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

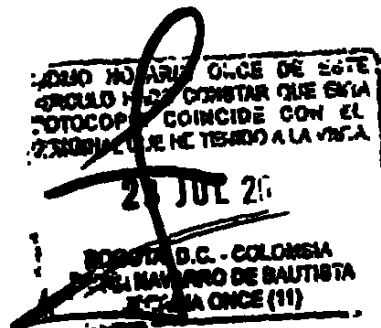
8. Number/num No **G210433**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: R. Bawden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 November 2002 (28.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/094220 A1

- (51) International Patent Classification: A61K 9/00, 31/197
- (21) International Application Number: PCT/IB02/01500
- (22) International Filing Date: 29 April 2002 (29.04.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
64/293,832 25 May 2001 (25.05.2001) US
64/343,733 25 October 2001 (25.10.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US):
WARNER-LAMBERT COMPANY [US/US]; 201
Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).
- (72) Inventors: and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): KULKARNI,
Neema, Mahesh [US/US]; Pfizer Inc., 201 Tabor Road,
Morris Plains, NJ 07950 (US); SCHNEIDER, Michael
[AT/DE]; Pfizer GmbH, Arzneimittelwerk GmGedecke,
Mauswaldallee 1, 79090 Freiburg (DE); SILBERING,
Steven, Bernard [US/US]; Pfizer Inc., 201 Tabor Road,
Morris Plains, NJ 07950 (US); NEVER-WONNAY,
- (74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor
Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AI, 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, IL,
IM, IN, IU, ID, IE, IT, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian 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, LI, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).
- Published:
with international search report
- 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.

(54) Title: LIQUID PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract: A liquid pharmaceutical composition of a GABA analog comprising at least one polyhydric alcohol containing 2 to 6 carbon atoms having a pKa of about 5.5 to about 7.0 and additionally a two component liquid pharmaceutical composition comprising a first component comprising a powder mixture comprising a GABA analog and a solid polyhydric alcohol, and a second component comprising a liquid base are described, as well as methods to prepare the compositions and a method for treating cerebral diseases, including epilepsy, faintness attacks, hypokinesia and cranial trauma, neurodegenerative disorders, depression, mania and bipolar disorders, anxiety, panic, inflammation, renal colic, insomnia, gastrointestinal damage, incontinence, pain, including neuropathic pain, muscular pain, skeletal pain, and migraine using a therapeutically effective amount of the pharmaceutical compositions.

WO 02/094220 A1

-1-

LIQUID PHARMACEUTICAL COMPOSITION

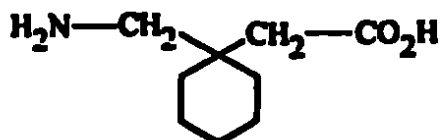
FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to liquid pharmaceutical compositions comprising a gamma-aminobutyric acid (GABA) analog and processes for the preparation of the same as well as methods of using such compositions to treat subjects, including human subjects, suffering from certain cerebral diseases, including epilepsy, faintness attacks, hypokinesia and cranial traumas, neurodegenerative disorders, depression, mania and bipolar disorders, anxiety, panic, inflammation, renal colic, insomnia, gastrointestinal damage, incontinence, pain, including neuropathic pain, muscular pain, skeletal pain, and migraine.

BACKGROUND OF THE INVENTION

GABA is an inhibitory amino acid found in the mammalian central nervous system (CNS). It has been reported that dysfunctions with GABA neurotransmission in the CNS may contribute or even cause psychiatric and neurological diseases such as epilepsy, schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's Chorea and dyskinesia (Saletu B., et al., *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology*, 1986;24:362-373).

Gabapentin (1-(aminomethyl)-cyclohexanecarboxylic acid):



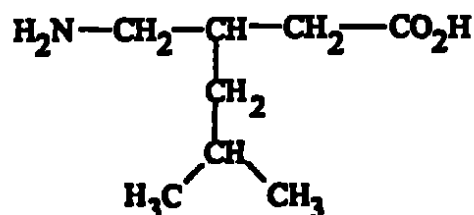
was designed as a GABA analog that would cross the blood-brain barrier. Gabapentin was found to have anticonvulsant and antispastic activity with extremely low toxicity in man. Gabapentin is presently marketed under the trademark Neurontin® as adjunctive therapy in the treatment of partial seizures in patients with epilepsy.

United States Patent Numbers 4,024,175 and 4,087,544 disclose the use of gabapentin for the treatment of certain forms of epilepsy, faintness attacks,

-2-

hypokinesia, and cranial traumas. Additionally, gabapentin brings about an improvement of cerebral functions and thus is useful in treating geriatric patients. United States Patent Number 5,084,479 discloses the use of gabapentin in neurodegenerative disorders. United States Patent Number 5,025,035 discloses the use of gabapentin in treating depression; United States Patent Number 5,510,381 discloses the use of gabapentin in treating mania and bipolar disorders. United States Patent Number 5,792,796 discloses the use of gabapentin in treating anxiety and panic. United States Patent Number 6,127,418 discloses the use of gabapentin in treating gastrointestinal damage; United States Patent Numbers 4,894,476 and 4,960,931 disclose a novel crystalline monohydrate form of gabapentin; and United States Patent Numbers 5,133,451; 5,319,135; 5,362,883; 5,693,845; 5,091,567; and 5,068,413 disclose processes for preparing gabapentin as well as intermediates used in these processes. All of the aforementioned United States Patents are incorporated herein by reference.

Pregabalin ((S)-4-amino-3-(2-methylpropyl)butanoic acid)



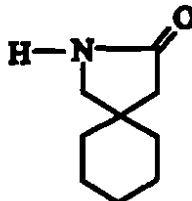
is another GABA analog disclosed in United States Patent Number 5,563,175 for the treatment of seizure disorders including epilepsy, which is herein incorporated by reference.

United States Patent Number 6,117,906 discloses the use of pregabalin in treating anxiety; United States Patent Number 6,001,876 discloses the use of pregabalin in treating pain; United States Patent Number 6,127,418 discloses the use of pregabalin in treating gastrointestinal damage; and United States Patent Numbers 5,599,973; 5,608,090; 5,684,189; 5,710,304; 5,616,793; 5,629,447; 5,637,767; 5,840,956; 6,046,353; and 6,028,214 disclose processes for preparing pregabalin as well as an intermediate used in these processes. All of the aforementioned United States Patents are incorporated herein by reference.

United States Patent Number 4,024,175 discloses the administration of gabapentin enterally or parenterally within wide dosage ranges in liquid and solid

-3-

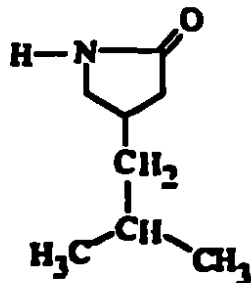
form. Subsequently, it was disclosed in United States Patent Number 6,054,482, which is herein incorporated by reference, that gabapentin was converted to a lactam, i.e., 2-azaspiro[4.5]decan-3-one:



5 Furthermore, lactam formation unexpectedly occurred in the solid phase and under dry storage conditions. Since the gabapentin lactam displayed a certain toxicity, levels of this compound must be reduced to a minimum for reasons of safety. In further investigations, it was confirmed that liquid formulations of gabapentin undergo cyclization to form lactam much more readily than in the
10 solid state. Additionally, it was discovered that gabapentin has a very bitter taste. Finally, there is a need to administer high doses of gabapentin in the treatment of certain diseases. In some cases, doses of up to 1500 mg per day are given to patients.

15 In view of the above issues, pharmaceutical compositions of gabapentin have been limited to solid dosage forms, such as capsules and tablets.

Pregabalin, similar to gabapentin, also is prone to cyclization to a lactam, i.e., 4-isobutyl-pyrrolidin-2-one:



20 Thus, there is a need for a liquid pharmaceutical composition of GABA analogs. In particular, liquid formulations of gabapentin and pregabalin would be desirable for the treatment of small children and elderly patients, since these patient groups require doses of gabapentin or pregabalin which are easy to swallow and which can be individually dosed.

A/12

-4-

The object of the present invention is a liquid pharmaceutical composition which is amenable to high concentrations of a GABA analog, is stable, has low levels of lactam, and has an agreeable taste.

5 We have surprisingly and unexpectedly found that a GABA analog can be formulated in a stable liquid pharmaceutical composition having low levels of the GABA analog lactam with a pH of about 5.5 to about 7.0 containing at least one polyhydric alcohol. Additionally, the present composition has an agreeable taste.

SUMMARY OF THE INVENTION

10 Accordingly, a first aspect of the present invention is a liquid pharmaceutical composition of a GABA analog comprising at least one polyhydric alcohol containing 2 to 6 carbon atoms having a pH of about 5.5 to about 7.0.

A second aspect of the present invention is a method for preparing a liquid pharmaceutical composition of a GABA analog comprising:
15 Step (1) adding a polyhydric alcohol containing 2 to 6 carbon atoms to water;
Step (2) adding a GABA analog to the solution from Step (1); and
Step (3) optionally adjusting the pH of the composition to about 5.5 to about 7.0 to afford the liquid pharmaceutical composition.

A third aspect of the present invention is a two-component liquid pharmaceutical composition of a GABA analog comprising:
20 (a) a first component comprising a powder mixture of a GABA analog and a solid polyhydric alcohol;
(b) a second component comprising a liquid base wherein the powder component from (a) is added to the liquid base from (b) to afford a liquid pharmaceutical composition.
25

A fourth aspect of the present invention is a method for preparing a two-component liquid pharmaceutical composition of a GABA analog comprising:
Step (1) mixing a GABA analog with a solid polyhydric alcohol to afford a powder mixture;

413

-5-

Step (2) mixing a polyhydric alcohol with a sweetener and a flavor in water to afford a liquid base; and

Step (3) adding the powder mixture to the liquid base to afford the liquid pharmaceutical composition.

5 A fifth aspect of the present invention is a liquid pharmaceutical composition of a GABA analog having less than 0.5% by weight of its corresponding lactam.

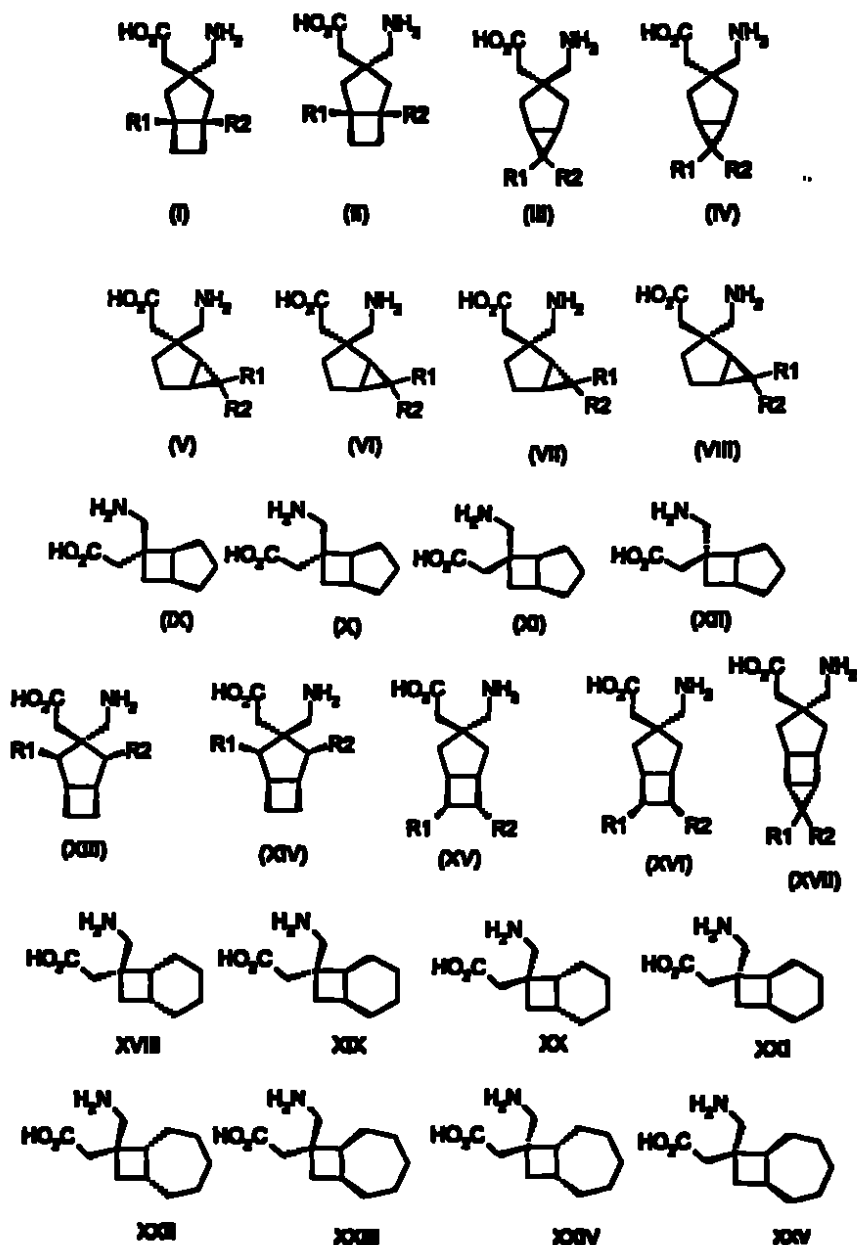
10 A sixth aspect of the present invention is a method of using a liquid pharmaceutical composition of a GABA analog to treat subjects, including human subjects, suffering from cerebral diseases, including epilepsy, faintness attacks, hypokinesia and cranial traumas, neurodegenerative disorders, depression, mania and bipolar disorders, anxiety, panic, inflammation, renal colic, insomnia, gastrointestinal damage, incontinence, pain, including neuropathic pain, muscular pain, skeletal pain, and migraine.

15 **DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION**

The term "polyhydric alcohol" refers to an alkyl or aliphatic alcohol containing from 2 to 6 carbon atoms and 2 to 6 hydroxyl groups, such as, for example, glycerol, xylitol, sorbitol, mannitol, and the like.

20 The term "GABA analog" refers to a compound derived from or based upon the structure of gamma-aminobutyric acid, such as, for example, gabapentin, pregabalin, and the like. Other GABA analogs that can be employed in the liquid pharmaceutical compositions of this invention are those referred to in Great Britian provisional patent application 0125807.8, which was filed on October 26, 2001, Great Britian provisional patent application 0109635.3, which was filed on
25 April 19, 2001, and the corresponding PCT patent application that claims priority from the two foregoing provisional applications and which was filed in April of 2002. The foregoing applications are incorporated herein by reference in their entirety. Examples of GABA analogs that are referred to in the foregoing references are set forth below.

-6-



wherein R¹ and R² are each independently selected from H, straight or branched alkyl of 1-6 carbon atoms, cycloalkyl of from 3-6 carbon atoms, phenyl and benzyl, subject to the proviso that, except in the case of a tricyclooctane compound of formula (XVII), R¹ and R² are not simultaneously hydrogen.

Suitable compounds (including salts, solvates and pro-drugs thereof) are:

((1R,5S)-3-Aminomethyl-1,5-dimethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic

10 acid;

((1S,5R)-3-Aminomethyl-1,5-dimethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic
 acid;
 ((1R,5S)-3-Aminomethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-acetic
 acid;
 5 ((1S,5R)-3-Aminomethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-acetic
 acid;
 ((1S,2S,5R)-2-Aminomethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hex-2-yl)-acetic
 acid;
 ((1R,2S,5S)-2-Aminomethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hex-2-yl)-acetic
 10 acid;
 ((1S,2R,5R)-2-Aminomethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hex-2-yl)-acetic
 acid;
 ((1R,2R,5S)-2-Aminomethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.0]hex-2-yl)-acetic
 acid;
 15 ((1R,5R,6S)-6-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)-acetic acid;
 ((1S,5S,6S)-6-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)-acetic acid;
 ((1R,5R,6R)-6-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)-acetic acid;
 ((1S,5S,6R)-6-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)-acetic acid;
 cis-((1S,2R,4S,5R)-3-Aminomethyl-2,4-dimethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-
 20 acetic acid;
 trans-((1S,2R,4S,5R)-3-Aminomethyl-2,4-dimethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-
 yl)-acetic acid;
 ((1S,5R,6S,7R)-3-Aminomethyl-6,7-dimethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-
 acetic acid;
 25 ((1S,5R,6R,7S)-3-Aminomethyl-6,7-dimethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-
 acetic acid;
 ((1R,2S,5S)-7-Aminomethyl-3,3-dimethyl-tricyclo[3.3.0.0]oct-7-yl)-
 acetic acid;
 ((1R,6R,7S)-7-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-7-yl)-acetic acid;
 30 ((1S,6S,7S)-7-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-7-yl)-acetic acid;
 ((1R,6R,7R)-7-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-7-yl)-acetic acid;
 ((1S,6S,7R)-7-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-7-yl)-acetic acid;
 ((1R,7R,8S)-8-Aminomethyl-bicyclo[5.2.0]non-8-yl)-acetic acid;

11/16

-8-

((1S,7S,8S)-8-Aminomethyl-bicyclo[5.2.0]non-8-yl)-acetic acid;
((1R,7R,8R)-8-Aminomethyl-bicyclo[5.2.0]non-8-yl)-acetic acid;
((1S,7S,8R)-8-Aminomethyl-bicyclo[5.2.0]non-8-yl)-acetic acid.
[(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid;

5 [(1S,5S,6R)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid;

(1RS,5RS,6RS)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid; and

[(1RS,6RS,7SR)-7-(Aminomethyl)bicyclo[4.2.0]oct-7-yl]acetic acid.

10 The liquid pharmaceutical compositions of the present invention comprise a GABA analog, such as, for example, gabapentin, pregabalin, and the like.

Gabapentin may readily be prepared as described in United States Patent Numbers 5,132,451; 5,319,135; 5,362,883; 5,693,845; 5,091,567; and 5,068,413.

15 Pregabalin may readily be prepared as described in United States Patent Numbers 5,563,175; 5,599,973; 5,608,090; 5,684,189; 5,710,304; 5,616,793; 5,629,447; 5,637,767; 5,840,956; 6,046,353; and 6,028,214.

In preparing liquid pharmaceutical compositions of the compounds of the present invention, pharmaceutically acceptable carriers are solids and liquids.

20 Liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions, for example, water or certain glycol solutions. For parenteral injections, liquid preparations can be formulated in solution in aqueous polyethylene glycol solutions.

Aqueous solutions suitable for oral use can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants, flavors, and stabilizing and thickening agents as desired.

25 Aqueous suspensions suitable for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in water with viscous material, such as, natural or synthetic gums, resins, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and other well-known suspending agents.

11/17

-9-

Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for oral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions, and emulsions. These preparations may contain, in addition to the active component, colorants, flavors, stabilizers, buffers, artificial and natural sweeteners, dispersants, thickeners, solubilizing agents, and the like.

In the liquid pharmaceutical compositions of the present invention, it was found that if the formulation is buffered to a pH of about 5.5 to about 7.0 undesired lactam formation can be substantially avoided. However, this limits the use of certain adjuvants or carriers that can be used, such as, for example, taste-correcting acids or preservatives. Preservatives especially suited for oral compositions usually display their optimum antimicrobial activity in the acid range. Furthermore, the solubility of the usual preservatives, such as a paraben, sorbic acid, or benzoic acid decreases at low storage temperatures required for the liquid compositions of the present invention. Thus, precipitations and/or insufficient antimicrobial activity due to low concentration of the preservative at these low temperatures is to be expected. Salts of the usual preservatives have better solubility, but as a rule their antimicrobial activity is too weak.

In the development of the liquid pharmaceutical compositions of the present invention, it was shown that theoretically most alcohols possess a preserving and stabilizing action in aqueous solution. However, certain alcohols had undesirable properties and were not useful in the present pharmaceutical compositions. For example, ethyl alcohol is not desirable for pediatric formulations, propylene glycol and benzyl alcohol have an unpleasant taste, and chlorobutanol is not sufficiently stable at a pH of about 5.5 to about 7.0.

Surprisingly and unexpectedly, it was found that polyhydric alcohols containing 2 to 6 carbon atoms, preferably 3 to 6 carbon atoms, such as, for example, glycerol, xylitol, sorbitol, mannitol, and the like can be used as adjuvants for oral liquid gabapentin and pregabalin compositions. Preferably, glycerol and/or xylitol are used in the liquid compositions of the first aspect of the present invention. These adjuvants can be used in high concentration in the desired pH range of about 5.5 to about 7.0. Preferably, between a pH of about 6.0 to about 7.0. They not only act as preservatives and have a stabilizing effect on the

A/B

-10-

active components, but they also substantially mask the bitter taste of the active components as a result of their sweet taste and additionally are noncariogenic.

Thus, the use of one or more polyhydric alcohols allows the preparation of acceptably tasting syrups of a GABA analog especially gabapentin or pregabalin

5 which, when cooled to refrigeration temperatures of about 2° to about 10°C, have a storage stability of at least 2 years. The polyhydric alcohols may be used in a concentration range of about 25% to about 75% (weight/volume, w/v), preferably about 30% to 75% (w/v) and most preferably about 40% to about 75% (w/v). In

10 general, it is not necessary to add additional preservatives to the liquid compositions of the present invention. However, the addition of another preservative may be advantageous (for example, in the case of sterile-filled syrups when the container is used for multiple doses to prevent contamination of the container). In the case of a sterile-filled syrup, care must be taken in choosing an additional preservative that can be used in the desired pH range (about 5.5 to
15 about 7.0) that does not interact with the active components and does not accelerate lactam formation. We have found that benzethonium chloride can be used as an additional preservative.

Additionally, flavor improvers can be added to the liquid compositions of the present invention to enhance the taste masking action of the polyhydric
20 alcohols. However, only adjuvants which do not contain a reactive aldehyde or keto functionality can be used, since these functionalities react with the active components. Furthermore, the flavor improvers must not alter the desired pH range of about 5.5 to about 7.0. For example, fruity compositions have proved to be especially effective, such as, for example, aniseed, strawberry and peppermint
25 or aniseed, huckleberry, and peppermint, and the like.

A storage temperature of about 2°C to about 10°C, preferably about 2°C to about 8°C and more preferably about 4°C to about 7°C is required to ensure the stability of the active components and the taste of the liquid composition.

30 Furthermore, a liquid pharmaceutical composition of a GABA analog contains less than 0.5% (weight/weight, w/w) of the GABA analog lactam, preferably 0.4% (w/w) of lactam after storage at about 2°C to about 10°C, preferably about 2°C to about 8°C for 18 months to 2 years, preferably 18 months.

2/19

-11-

The syrup-like pharmaceutical compositions of the present invention can be filled into single or multiple dose containers. For example, single dose containers can be a double sachet of coated aluminum foil which contains two half doses. An example of multiple-dose containers are glass or plastic bottles, preferably with childproof closures. The multiple dose container is variable in dosage volume and can be provided with an appropriate dosage aid, such as, a measurement beaker, measurement pipette, and the like.

Another aspect of the present invention is a two-component liquid pharmaceutical composition of a GABA analog such as, for example, gabapentin, pregabalin and the like. The composition comprises a first component comprising a powder mixture of a GABA analog and a solid polyhydric alcohol, such as, for example, sorbitol, xylitol, mannitol, and the like, preferably sorbitol, and a second component comprising a liquid syrup base containing a polyhydric alcohol, such as, for example, glycerol and the like, and one or more flavoring agents, such as, for example, artificial menthol flavor, artificial aniseed flavor, artificial blueberry flavor, and sugar and water. The liquid pharmaceutical composition is prepared by dissolving the powder blend into the syrup vehicle at the time the product is dispensed to the patient. The liquid composition once prepared should be stored at about 2°C to about 10°C, preferably about 2°C to about 8°C, and more preferably about 4°C to about 7°C. However, the liquid composition may be stored at room temperature for about 2 months without exceeding undesired levels of lactam as previously described.

Dosages of gabapentin and pregabalin are well-known in the art, and the skilled practitioner will readily be able to determine the dosage amount required for a subject based upon weight and medical history.

In general, dosages of gabapentin and pregabalin are disclosed in the aforementioned United States Patents. In particular, dosages of gabapentin are disclosed in United States Patent Numbers 4,024,175; 4,087,544; and 6,054,482 and pregabalin in United States Patent Number 5,563,175.

The following nonlimiting examples illustrate the inventors' preferred methods for preparing and using the liquid pharmaceutical compositions of the present invention.

Handwritten marks: "H10" and "20"

General Process for Preparing a Liquid Composition of Gabapentin

Water and glycerol are heated to 40°C to 50°C, and xylitol is added with stirring. An endothermic reaction results from the dissolution of the xylitol, and the solution is cooled. After the xylitol is dissolved, the solution is cooled to 30°C to 40°C, and gabapentin is added with stirring. After the gabapentin is completely dissolved, the flavor is added with stirring at 25°C to 30°C. The homogeneous solution is adjusted to a pH of 5.5 to 7.0, with an acid, such as, 0.1N hydrochloric acid (HCl), or base such as 0.1N sodium hydroxide (NaOH), and filtered.

Using the above general procedure, liquid compositions of pregabalin may be prepared.

Table 1 contains representative liquid compositions of gabapentin.

Table 1. Liquid Composition of Gabapentin

	Example 1 ^a	Example 2	Example 3	Example 4
Gabapentin	2.000	5.000	5.000	5.000
Xylitol	20.000	30.000	30.000	29.940
Strawberry/anise flavor	1.000	—	—	1.000
Huckleberry/anise flavor	—	1.000	1.000	—
Glycerol 95%	50.000	40.000	30.000	43.790
Hydrochloric acid, 0.1N	—	7.720	—	—
Sodium hydroxide, 0.1N	—	—	0.770	—
Purified water	27.000	16.280	33.230	20.27
pH value	6.2	5.5	7.0	6.5

^a Amounts are in grams per 100 mL.

General Process for Preparing a Two-Component Liquid Composition of Gabapentin

Step [A] Powder Blend

Gabapentin or gabapentin monohydrate (US Patent Number 4,894,476) is blended with sorbitol.

Step [B] Syrup Base

1/21

A sorbitol solution, glycerol, granular sugar, menthol flavor, artificial aniseed flavor, and artificial blueberry flavor are dissolved in distilled water.

Step [C] Final Syrup

5 The syrup is prepared by dissolving the powder blend from Step [A] into the syrup base from Step [B]. The powder blend is stored in aluminum pouches and the syrup base is stored in a glass bottle at room temperature. After preparing the syrup extemporaneously, the syrup is stored under refrigeration.

 Using the above general procedure, two-component liquid compositions of pregabalin may be prepared.

10 Table 2 contains a representative liquid composition of gabapentin.

Table 2. Two-Component Liquid Composition of Gabapentin

Powder Blend	
Gabapentin Monohydrate	9.90 g
(Equivalent to 9.00 g gabapentin)	
Sorbitol	22.50 g
Syrup Base	
Sorbitol Solution	225.00 g
Glycerin, USP	180.00 g
Sugar, Granular	45.00 g
Artificial Menthol Flavor ^a	56.25 mg
Artificial Aniseed Flavor ^b	22.50 mg
Artificial Blueberry Flavor	4.275 g
Water, Distilled	qs ^c to 450 mL

^a Actually 2.5% solution of menthol in alcohol is weighed.

^b Actually 2.5% solution of aniseed in water is weighed.

^c Quantity sufficient

7/22

-14-

CLAIMS

What is claimed is:

1. A liquid pharmaceutical composition of a GABA analog comprising at least one polyhydric alcohol containing 2 to 6 carbon atoms and wherein said composition has a pH of about 5.5 to about 7.0.
2. The composition according to Claim 1, wherein the polyhydric alcohol contains 3 to 5 carbon atoms and wherein the content of polyhydric alcohol is about 25% to about 75% weight/volume (w/v).
3. The composition according to Claim 2, wherein the polyhydric alcohol is selected from the group consisting of: glycerol, xylitol, sorbitol, mannitol, and a mixture of glycerol and xylitol, and wherein the content of polyhydric alcohol is about 40% to about 75% weight/volume (w/v).
4. The composition according to Claim 1, wherein the pH is about 6.0 to about 7.0.
5. The composition according to Claim 1, comprising one or both of: (a) an additional preservative; and (b) an additional flavor improver which does not contain an aldehyde or keto functionality.
6. A method for preparing a liquid pharmaceutical composition of a GABA analog comprising:
Step (1) adding a polyhydric alcohol containing 2 to 6 carbon atoms to water;
Step (2) adding a GABA analog to the solution from Step (1); and
Step (3) optionally, adjusting the pH of the composition to about 5.5 to about 7.0 to afford the liquid pharmaceutical composition.

-15-

7. The method according to Claim 6, wherein the polyhydric alcohol is a mixture of glycerol and xylitol.
8. The method according to Claim 6, wherein the content of polyhydric alcohol is about 25% to 75% (w/v) and the pH is about 6 to about 7.
- 5 9. A two-component liquid pharmaceutical composition of a GABA analog comprising (a) a first component comprising a powder mixture of a GABA analog and a solid polyhydric alcohol; (b) a second component comprising a liquid base wherein the powder component from (a) is added to the liquid base from (b) to afford a liquid pharmaceutical composition.
- 10 10. A method for preparing a two-component liquid pharmaceutical composition of a GABA analog comprising:
Step (1) mixing a GABA analog with a solid polyhydric alcohol to afford a powder mixture;
Step (2) mixing a polyhydric alcohol with a sweetener and a flavor in
15 water to afford a liquid base; and
Step (3) adding the powder mixture to the liquid base to afford the liquid pharmaceutical composition.
11. The method according to Claim 10, wherein the GABA analog is gabapentin or pregabalin.
- 20 12. The composition according to Claim 1 or Claim 9 wherein the GABA analog is gabapentin or pregabalin.
13. The composition according to Claim 1 or Claim 9 wherein said composition has less than 0.5% by weight of the corresponding lactam of the GABA analog.
- 25 14. An aqueous oral pharmaceutical composition of gabapentin or pregabalin, characterized by a content of at least 25% (w/v) of at least one polyhydric

-16-

aliphatic alcohol containing 2 to 6 carbon atoms and a pH of about 5.5 to about 7.0 containing, less than 0.5% (w/w) of gabapentin lactam or pregabalin lactam, respectively, after storage at 2°C to 10°C for 18 months to 2 years.

- 5 15. The pharmaceutical composition according to Claim 1 or Claim 13 for the treatment of a subject suffering from cerebral diseases, including epilepsy, faintness attacks, hypokinesia and cranial traumas, neurodegenerative disorders, depression, mania and bipolar disorders, anxiety, panic, inflammation, renal colic, insomnia, gastrointestinal damage, incontinence, 10 pain, including neuropathic pain, muscular pain, skeletal pain, and migraine.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA

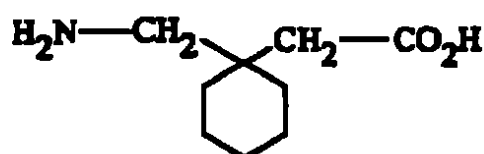
CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden un análogo de ácido gamma-aminobutírico (GABA) y a procesos para su preparación, así como a métodos para utilizar estas composiciones para tratar sujetos, incluyendo sujetos humanos que sufren ciertas enfermedades cerebrales, incluyendo epilepsia, ataques de desfallecimiento, hipoquinesia y traumatismos craneales, trastornos neurodegenerativos, depresión, manía y trastornos bipolares, ansiedad, pánico, inflamación, cólico renal, insomnio, trastornos gastrointestinales, incontinencia, dolor, incluyendo dolor neuropático, dolor muscular, dolor esquelético y migraña.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El GABA es un aminoácido inhibitorio que se encuentra en el sistema nervioso central (SNC) de mamíferos. Se ha informado que las disfunciones con la neurotransmisión de GABA en el SNC pueden contribuir, e incluso provocar, enfermedades psiquiátricas y neurológicas como epilepsia, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y disquinesia (Saletu, B., et al., *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology*, 1986, 24:362-373).

La gabapentina (ácido 1-(aminometil)-ciclohexanoacético):



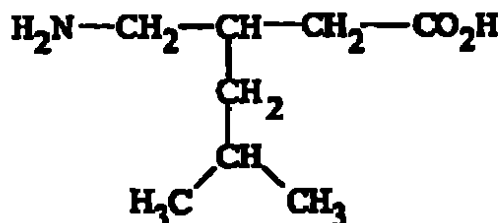
se diseñó como un análogo de GABA que cruza la barrera hematoencefálica. Se descubrió que la gabapentina tiene una actividad anticonvulsionante y antiespástica con una toxicidad extremadamente baja en el ser humano. En la actualidad, la gabapentina se comercializa con la marca comercial Neurontin[®] como terapia adjunta en el tratamiento

4/26

de ataques parciales en pacientes con epilepsia.

Las patentes de EEUU n° 4.024.175 y 4.087.544 describen el uso de gabapentina para el tratamiento de ciertas formas de epilepsia, ataques de desfallecimiento, hipoquinesia y traumatismos craneales. Además, la gabapentina produce una mejora en las funciones cerebrales y, por tanto, resulta útil en el tratamiento de pacientes geriátricos. La patente de EEUU n° 5.084.479 describe el uso de gabapentina en trastornos neurodegenerativos. La patente de EEUU n° 5.025.035 describe el uso de gabapentina en el tratamiento de la depresión; la patente de EEUU n° 5.510.381 describe el uso de gabapentina en el tratamiento de la manía y los trastornos bipolares. La patente de EEUU n° 5.792.796 describe el uso de gabapentina en el tratamiento de la ansiedad y el pánico. La patente de EEUU n° 6.127.418 describe el uso de gabapentina en el tratamiento de lesiones gastrointestinales; las patentes de EEUU n° 4.894.476 y 4.960.031 describen una nueva forma monohidratada cristalina de la gabapentina; y las patentes de EEUU n° 5.133.451, 5.319.135, 5.362.883, 5.693.845, 5.091.567 y 5.068.413 describen procesos para preparar gabapentina, así como los intermedios utilizados en estos procedimientos. Todas las patentes de EEUU mencionadas anteriormente se incorporan en la presente como referencia.

La pregabalina (ácido (S)-4-amino-3-(2-metilpropil)butanoico):



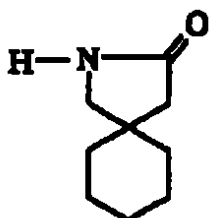
es otro análogo de GABA descrito en la patente de EEUU n° 5.563.175 para el tratamiento de trastornos de ataques incluyendo la epilepsia, que se incorpora en la presente como referencia.

La patente de EEUU n° 6.117.906 describe el uso de pregabalina en el tratamiento de la ansiedad; la patente de EEUU n° 6.001.876 describe el uso de pregabalina en el

1/27

tratamiento del dolor; la patente de EEUU n° 6.127.418 describe el uso pregabalina en el tratamiento de lesiones gastrointestinales; y las patentes de EEUU n° 5.599.973, 5.608.090, 5.684.189, 5.710.304, 5.616.793, 5.629.447, 5 5.637.767, 5.840.956, 6.046.353 y 6.028.214 describen procesos para preparar pregabalina, así como los intermedios utilizados en estos procedimientos. Todas las patentes de EEUU mencionadas anteriormente se incorporan en la presente como referencia.

10 La patente de EEUU n° 4.024.175 describe la administración de gabapentina por vía entérica o parenteral, con unos amplios intervalos de dosificación, en forma líquida y sólida. Posteriormente, en la patente de EEUU n° 6.054.482, que se incorpora como referencia en la presente, se indica 15 que la gabapentina se convierte en una lactama, es decir, 2-azaspiro[4.5]decan-3-ona:

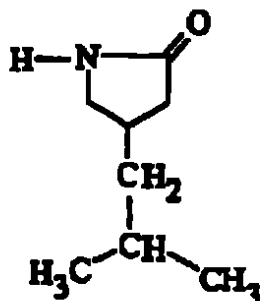


Además, la formación de lactama se produce inesperadamente en la fase sólida y bajo condiciones de conservación en seco. Puesto que la lactama de gabapentina 20 muestra cierta toxicidad los niveles de este compuesto deben reducirse a un mínimo por razones de seguridad. En posteriores investigaciones, se confirmó que las formulaciones líquidas de gabapentina sufren una ciclación para formar la lactama con mucha más facilidad que en estado 25 sólido. Además, se descubrió que la gabapentina tenía un sabor muy amargo. Por último, es necesario administrar unas dosis altas de gabapentina en el tratamiento de ciertas enfermedades. En algunos casos se administran dosis de hasta 1500 mg diarios a los pacientes.

30 A la vista de las cuestiones anteriores, las composiciones farmacéuticas de gabapentina se han limitado a las formas de dosificación sólidas, como cápsulas y

comprimidos.

La pregabalina, similar a la gabapentina, también es propensa a la ciclación para producir una lactama, es decir, 4-isobutilpirrolidín-2-ona:



5 Por tanto, es necesaria una composición farmacéutica líquida de análogos de GABA. En concreto, sería deseables unas formulaciones líquidas de gabapentina y pregabalina para el tratamiento de niños pequeños y pacientes ancianos, puesto que estos grupos de pacientes requieren una dosis de
10 gabapentina o pregabalina que sean fáciles de tragar y que puedan dosificarse de modo individual.

El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica líquida que pueda contener concentraciones altas de un análogo de GABA, que sea estable, que tenga bajos
15 niveles de lactama, y que tenga un sabor agradable.

Los inventores han descubierto de modo sorprendente e inesperado que un análogo de GABA puede formularse en una composición farmacéutica líquida estable que tiene niveles bajos de la lactama del análogo de GABA, que tiene un pH
20 desde aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,0, que contiene al menos un alcohol polihidroxílico. Además, la presente composición tiene un sabor agradable.

SUMARIO DE LA INVENCION

Por consiguiente, un primer aspecto de la presente
25 invención es una composición farmacéutica líquida de un análogo de GABA, que comprende al menos un alcohol polihidroxílico que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, que tienen un pH desde aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,0.

Un segundo aspecto de la presente invención es un
30 método para preparar una composición farmacéutica líquida de

un análogo de GABA, que comprende:

etapa (1), añadir un alcohol polihidroxílico que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, a agua;

etapa (2), añadir un análogo de GABA a la disolución de la etapa (1); y

etapa (3) ajustar opcionalmente el pH de la composición a aproximadamente 5,5 hasta aproximadamente 7,0, para producir la composición farmacéutica líquida.

Un tercer aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica líquida en dos componentes de un análogo de GABA, que comprende:

(a) un primer componente que comprende una mezcla en polvo de un análogo de GABA y un alcohol polihidroxílico sólido;

(b) un segundo componente que comprende una base líquida, en la que el componente en polvo de (a) se añade a la base líquida de (b) para producir una composición farmacéutica líquida.

Un cuarto aspecto de la presente invención es un método para preparar una composición farmacéutica líquida en dos componentes de un análogo de GABA, que comprende:

etapa (1), mezclar un análogo de GABA con un alcohol polihidroxílico sólido para producir una mezcla en polvo;

etapa (2), mezclar un alcohol polihidroxílico con un edulcorante y un aroma en agua para producir una base líquida; y

etapa (3), añadir la mezcla en polvo a la base líquida para producir la composición farmacéutica líquida.

Un quinto aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica líquida de un análogo de GABA que tiene menos de 0,5% en peso de su correspondiente lactama.

Un sexto aspecto de la presente invención es un método para utilizar una composición farmacéutica líquida de un análogo de GABA para tratar sujetos, incluyendo seres humanos, que sufren enfermedades cerebrales, incluyendo epilepsia, ataques de desfallecimiento, hipoquinesia y traumatismos craneales, trastornos neurodegenerativos,

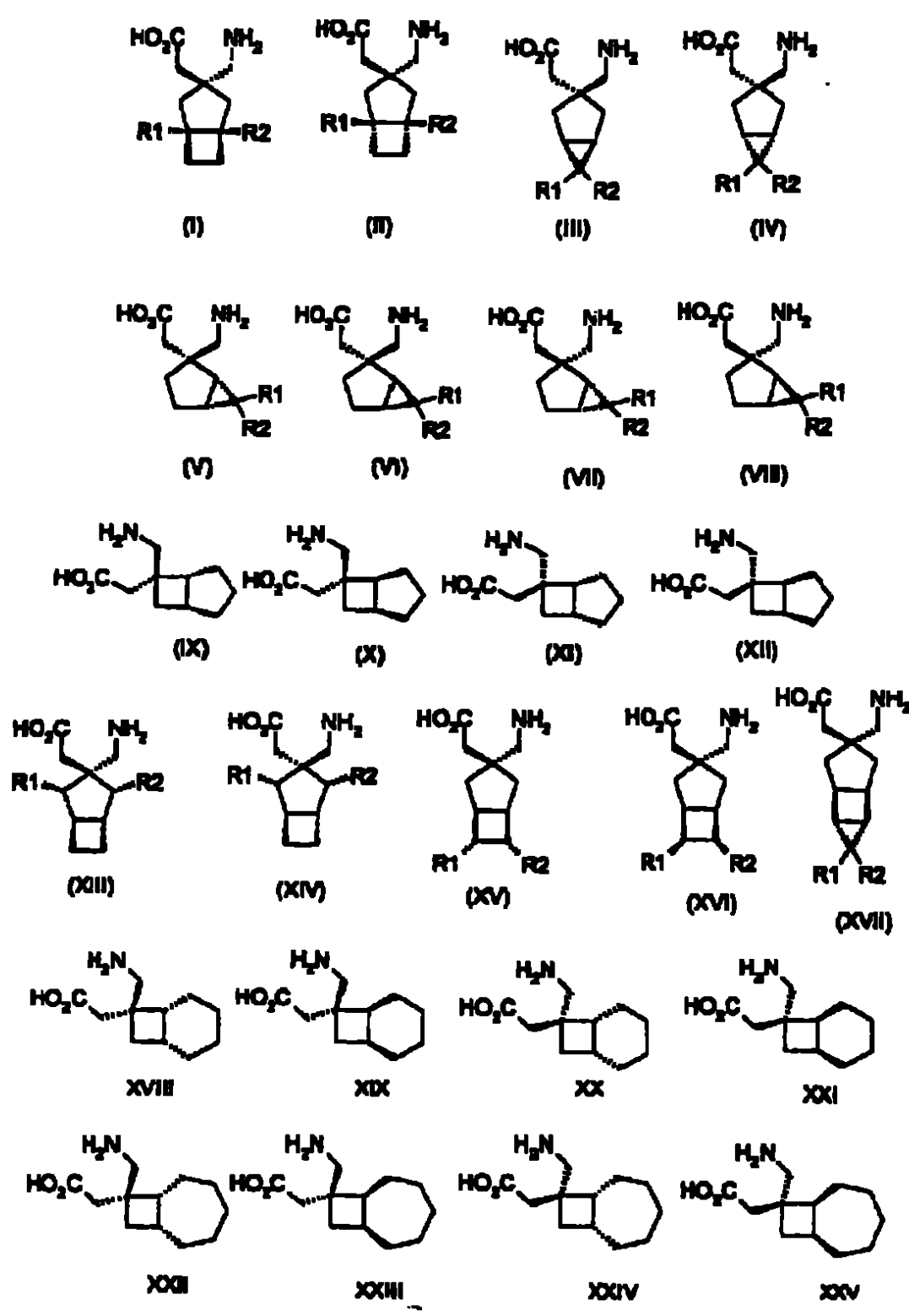
7/30

depresión, manía y trastornos bipolares, ansiedad, pánico, inflamación, cólico renal, insomnio, trastornos gastrointestinales, incontinencia, dolor, incluyendo dolor neuropático, dolor muscular, dolor esquelético y migraña.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La expresión "alcohol polihidroxílico" hace referencia a un alcohol alquílico o alifático que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, y de 2 a 6 grupos hidroxilo, como por ejemplo glicerol, xilitol, sorbitol, manitol y similares.

10 La expresión "análogo de GABA" hace referencia a un compuesto derivado o basado en la estructura del ácido gamma-aminobutírico, como por ejemplo gabapentina, pregabalina y similares. Otros análogos de GABA que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas líquidas de esta invención son
15 los que aparecen en la solicitud de patente provisional del Reino Unido 0125807.8, que se presentó el 26 de octubre, 2001, y en la solicitud de patente provisional del Reino Unido 0109635.3, que se presentó el 19 de abril, 2001, y la correspondiente solicitud de patente PCT que reivindica la
20 prioridad de las anteriores solicitudes provisionales, que se presentó en abril de 2002. Las anteriores solicitudes se incorporan en la presente como referencia en su totalidad. Los ejemplos de análogos de GABA que se indican en las anteriores referencias se muestran a continuación.



en las que R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo lineal o ramificado de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, fenilo y bencilo, con la condición de que, excepto en el caso de un compuesto de

tricyclooctano de fórmula (XVII), R^1 y R^2 no son simultáneamente hidrógeno.

Los compuestos adecuados (incluyendo sus sales, solvatos y profármacos) son:

- 5 ácido ((1R,5S)-3-aminometil-1,5-dimetil-biciclo[3.2.0]-hept-3-il)-acético;
- ácido ((1S,5R)-3-aminometil-1,5-dimetil-biciclo[3.2.0]-hept-3-il)-acético;
- ácido ((1R,5S)-3-aminometil-6,6-dimetil-biciclo[3.1.0]-
- 10 hex-3-il)-acético;
- ácido ((1S,5R)-3-aminometil-6,6-dimetil-biciclo[3.1.0]-hex-3-il)-acético;
- ácido ((1S,2S,5R)-2-aminometil-6,6-dimetil-biciclo-
- [3.1.0]hex-2-il)-acético;
- 15 ácido ((1R,2S,5S)-2-aminometil-6,6-dimetil-biciclo-
- [3.1.0]hex-2-il)-acético;
- ácido ((1S,2R,5R)-2-aminometil-6,6-dimetil-biciclo-
- [3.1.0]hex-2-il)-acético;
- ácido ((1R,2R,5S)-2-aminometil-6,6-dimetil-biciclo-
- 20 [3.1.0]hex-2-il)-acético;
- ácido ((1R,5R,6S)-6-aminometil-biciclo[3.2.0]hept-6-
- il)-acético;
- ácido ((1S,5S,6S)-6-aminometil-biciclo[3.2.0]hept-6-
- il)-acético;
- 25 ácido ((1R,5R,6R)-6-aminometil-biciclo[3.2.0]hept-6-
- il)-acético;
- ácido ((1S,5S,6R)-6-aminometil-biciclo[3.2.0]hept-6-
- il)-acético;
- ácido cis-((1S,2R,4S,5R)-3-aminometil-2,4-dimetil-
- 30 biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético;
- ácido trans-((1S,2R,4S,5R)-3-aminometil-2,4-dimetil-
- biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético;
- ácido ((1S,5R,6S,7R)-3-aminometil-6,7-dimetil-biciclo-
- [3.2.0]hept-3-il)-acético;
- 35 ácido ((1S,5R,6R,7S)-3-aminometil-6,7-dimetil-biciclo-
- [3.2.0]hept-3-il)-acético;
- ácido ((1R,2S,5S)-7-aminometil-3,3-dimetil-triciclo-

1133

[3.3.0.0]oct-7-il)-acético;

ácido ((1R,6R,7S)-7-aminometil-biciclo[4.2.0]oct-7-il)-
acético;

5 ácido ((1S,6S,7S)-7-aminometil-biciclo[4.2.0]oct-7-il)-
acético;

ácido ((1R,6R,7R)-7-aminometil-biciclo[4.2.0]oct-7-il)-
acético;

ácido ((1S,6S,7R)-7-aminometil-biciclo[4.2.0]oct-7-il)-
acético;

10 ácido ((1R,7R,8S)-8-aminometil-biciclo[5.2.0]non-8-il)-
acético;

ácido ((1S,7S,8S)-8-aminometil-biciclo[5.2.0]non-8-il)-
acético;

15 ácido ((1R,7R,8R)-8-aminometil-biciclo[5.2.0]non-8-il)-
acético;

ácido ((1S,7S,8R)-8-aminometil-biciclo[5.2.0]non-8-il)-
acético;

ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-
il]-acético;

20 ácido [(1RS,5RS,6RS)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-
6-il]-acético; y

ácido [(1RS,6RS,7SR)-7-(aminometil)biciclo[4.2.0]oct-7-
il]-acético.

25 Las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente
invención comprenden un análogo de GABA, como por ejemplo
gabapentina, pregabalina y similares.

La gabapentina puede prepararse con facilidad como se
describe en las patentes de EEUU n° 5.132.451, 5.319.135,
5.362.883, 5.693.845, 5.091.567 y 5.068.413.

30 La pregabalina puede prepararse con facilidad como se
describe en las patentes de EEUU n° 5.563.175, 5.599.973,
5.608.090, 5.684.189, 5.710.304, 5.616.793, 5.629.447,
5.637.767, 5.840.956, 6.046.353 y 6.028.214.

35 En la preparación de las composiciones farmacéuticas
líquidas de los compuestos de la presente invención, los
vehículos farmacéuticamente aceptables son sólidos y
líquidos.

734

Las preparaciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo agua o ciertas disoluciones de glicol. Para las inyecciones parenterales, las preparaciones líquidas pueden formularse en disolución en disoluciones de polietilenglicol acuosas.

Las disoluciones acuosas adecuadas para un uso oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromas y agentes estabilizantes y espesantes adecuados, según se desee.

Las suspensiones acuosas adecuadas para un uso oral pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes suspensores bien conocidos.

También se incluyen las preparaciones en forma sólida previstas para convertirse, un poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para la administración oral. Estas formas líquidas incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

En las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención, se descubrió que si la formulación se tampona a un pH desde aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,0, la formación de lactama no deseada puede evitarse de modo sustancial. Sin embargo, esto limita el uso de ciertos adyuvantes o vehículos que pueden emplearse, como por ejemplo ácidos correctores del sabor o conservantes. Los conservantes especialmente adecuados para las composiciones orales normalmente muestran su actividad antimicrobiana óptima en el intervalo ácido. Además, la solubilidad de los conservantes habituales, como parabeno, ácido sórbico o ácido benzoico, disminuye en las bajas temperaturas de conservación requeridas para las composiciones líquidas de la presente invención. Por tanto, se esperan precipitaciones y/o una actividad antimicrobiana insuficiente debidas a la baja

135

concentración del conservante a estas temperaturas bajas. Las sales de los conservantes habituales tienen mejor solubilidad, pero en general, su actividad antimicrobiana es demasiado débil.

5 En el desarrollo de las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención, se demostró que, en teoría, la mayoría de los alcoholes poseen una acción conservante y estabilizante en una disolución acuosa. Sin embargo, ciertos alcoholes tienen propiedades indeseables, y
10 no son útiles en las presentes composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, el alcohol etílico no resulta deseable para formulaciones pediátricas, el propilenglicol y el alcohol bencílico tienen un sabor desagradable, y el clorobutanol no es suficientemente estable a un pH desde aproximadamente 5,5
15 a aproximadamente 7,0.

De forma sorprendente e inesperada, se descubrió que los alcoholes polihidroxílicos que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono, como por ejemplo glicerol, xilitol, sorbitol, manitol y similares,
20 pueden utilizarse como adyuvantes para las composiciones de gabapentina y pregabalina líquidas orales. Preferiblemente, se utiliza el glicerol y/o xilitol en las composiciones líquidas del primer aspecto de la presente invención. Estos adyuvantes pueden utilizarse en alta concentración en el
25 intervalo de pH deseado desde aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,0. Preferiblemente, entre un pH desde aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,0. No solo actúan como conservantes y tienen un efecto estabilizante sobre los componentes activos, sino que también enmascaran
30 sustancialmente el sabor amargo de los componentes activos, como resultado de su sabor dulce y, además, no son cariogénicos. Por tanto, el uso de uno o más alcoholes polihidroxílicos permite la preparación de jarabes con un sabor aceptable de un análogo de GABA, en especial
35 gabapentina o pregabalina, que cuando se enfrían hasta las temperaturas de refrigeración desde aproximadamente 2°C a aproximadamente 10°C, tienen una estabilidad de conservación

1136

de al menos 2 años. Los alcoholes polihidroxílicos pueden utilizarse en un intervalo de concentración desde aproximadamente 25% a aproximadamente 75% (peso/volumen, p/v), preferiblemente desde aproximadamente 30% a
5 aproximadamente 75% (p/v), y más preferiblemente desde aproximadamente 40% a aproximadamente 75% (p/v). En general, no resulta necesario añadir más conservantes a las composiciones líquidas de la presente invención. Sin embargo, la adición de un conservante adicional puede resultar
10 ventajosa (por ejemplo, en el caso de jarabes envasados de forma estéril, en el que el recipiente se utiliza para múltiples dosis, para evitar la contaminación del recipiente). En el caso de un jarabe envasado de forma estéril, debe tenerse cuidado en la elección del conservante
15 adicional de modo que pueda utilizarse en el intervalo de pH deseado (desde aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,0), que no interaccione con los componentes activos y que no acelere la formación de lactama. Los inventores han descubierto que el cloruro de bencetonio puede utilizarse
20 como conservante adicional.

Además, pueden añadirse mejoradores del sabor a las composiciones líquidas de la presente invención, para potenciar la acción enmascarante de los alcoholes polihidroxílicos. Sin embargo, sólo pueden emplearse los
25 adyuvantes que no contienen una funcionalidad aldehído o cetona reactivas, puesto que estas funcionalidades reaccionan con los componentes activos. Además, los mejoradores del sabor no deben alterar el intervalo de pH deseado desde aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,0. Por ejemplo, las
30 composiciones frutales que han demostrado ser especialmente eficaces contienen, por ejemplo, anís, fresa y menta, o anís, arándano y menta, y similares.

Se requiere una temperatura de conservación desde aproximadamente 2°C a aproximadamente 10°C, preferiblemente
35 desde aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C, y más preferiblemente desde aproximadamente 4°C a aproximadamente 7°C, para asegurar la estabilidad de los componentes activos

7/37

y el sabor de la composición líquida.

Además, una composición farmacéutica líquida de un análogo de GABA contiene menos de 0,5% (peso/peso, p/p) de lactama de análogo de GABA, preferiblemente 0,4% (p/p) de lactama, después de una conservación desde aproximadamente 2°C a aproximadamente 10°C, preferiblemente desde aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C, durante 18 meses a 2 años, preferiblemente durante 18 meses.

La composición farmacéutica de tipo jarabe de la presente invención puede introducirse en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiples. Por ejemplo, los recipientes de dosis unitaria pueden ser un sobre doble de lámina de aluminio revestida que contiene dos mitades de dosis. Un ejemplo de recipientes de dosis múltiples son botellas de vidrio o plástico, preferiblemente con cierre a prueba de niños. El recipiente de múltiples dosis tiene un volumen de la dosis variable, y puede suministrarse con una ayuda para la dosificación adecuada, como un vaso de medida, una pipeta de medida y similares.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica líquida en dos componentes de un análogo de GABA, como por ejemplo gabapentina, pregabalina y similares. La composición comprende un primer componente que comprende una mezcla en polvo de un análogo de GABA y un alcohol polihidroxílico sólido, como por ejemplo sorbitol, xilitol, manitol y similares, preferiblemente sorbitol, y un segundo componente que comprende una base de jarabe líquido que contiene un alcohol polihidroxílico, como por ejemplo glicerol y similares, y uno o más agentes de aroma, como por ejemplo aroma de mentol artificial, aroma de anís artificial, aroma de arándano artificial, y azúcar y agua. La composición farmacéutica líquida se prepara disolviendo la mezcla en polvo en el vehículo de jarabe en el momento en que el producto se dispensa al paciente. La composición líquida, una vez preparada, debe conservarse desde aproximadamente 2°C a aproximadamente 10°C, preferiblemente desde aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C, y más preferiblemente desde

9/38

aproximadamente 4°C a aproximadamente 7°C. Sin embargo, la composición líquida puede conservarse a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 meses sin sobrepasar los niveles indeseados de lactama, como se ha descrito previamente.

5 Las dosificaciones de gabapentina y pregabalina son muy conocidas en la técnica, y el experto en la técnica será capaz de determinar con facilidad la cantidad de dosificación requerida para un sujeto, basándose en el peso y la historia médica.

10 En general, en las patentes de EEUU mencionadas anteriormente se describen las dosificaciones de gabapentina y pregabalina. En particular, las dosificaciones de gabapentina se describen en las patentes de EEUU n° 4.024.175, 4.087.544 y 6.054.482, y de prebalina en la
15 patente de EEUU n° 5.563.175.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran los métodos preferidos de los inventores para preparar y utilizar las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención.

20 **Proceso general para preparar una composición líquida de gabapentina**

Se calientan agua y glicerol hasta 40°C a 50°C, y se añade xilitol con agitación. La disolución del xilitol produce una reacción endotérmica, y la disolución se enfría.

25 Después de que se disuelva el xilitol, la disolución se enfría hasta 30°C a 40°C, y se añadió la gabapentina con agitación. Después de que la gabapentina se hubo disuelto completamente, se añade el aroma con agitación desde 25°C a 30°C. La disolución homogénea se ajusta a un pH desde 5,5 a
30 7,0 con un ácido, como ácido clorhídrico (HCl) 0,1 N, o una base como hidróxido de sodio (NaOH) 0,1 N, y se filtra.

Utilizando el procedimiento general anterior, pueden prepararse composiciones líquidas de pregabalina.

La tabla 1 contiene composiciones líquidas
35 representativas de gabapentina.

134

Tabla 1. Composición líquida de gabapentina

	Ejemplo 1 ^a	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
gabapentina	2,000	5,000	5,000	5,000
xilitol	20,000	30,000	30,000	29,940
aroma de fresa/anís	1,000	---	---	1,000
aroma de arándano/anís	---	1,000	1,000	---
glicerol al 95%	50,000	40,000	30,000	43,790
ácido clorhídrico 0,1 N	---	7,720	---	---
hidróxido de sodio 0,1 N	---	---	0,770	---
agua purificada	27,000	16,280	33,230	20,27
valor de pH	6,2	5,5	7,0	6,5

^a Las cantidades son en gramos por 100 ml.

5

Proceso general para preparar una composición líquida en dos componentes de gabapentina

Etapa (A): mezcla en polvo

Se mezcla gabapentina o gabapentina monohidratada (patente de EEUU n° 4.894.476) con sorbitol.

Etapa (B): base de jarabe

Se disuelven en agua destilada una disolución de sorbitol, glicerol, azúcar granulado, aroma de mentol, aroma de anís artificial y aroma de arándano artificial.

15 Etapa (C): jarabe final

El jarabe se prepara disolviendo la mezcla en polvo de la etapa (A) en la base de jarabe de la etapa (B). La mezcla en polvo se conserva en bolsas de aluminio y la base de jarabe se conserva en una botella de vidrio a temperatura ambiente. Después de preparar el jarabe de forma improvisada,

20

H/40

el jarabe se conserva con refrigeración.

Utilizando el procedimiento general anterior, pueden prepararse composiciones líquidas en dos componentes de pregabalina.

- 5 La tabla 2 contiene una composición líquida representativa de gabapentina.

Tabla 2. Composición líquida en dos componentes de gabapentina

Mezcla en polvo	
gabapentina monohidratada (equivalente a 9,00 g de gabapentina)	9,90 g
sorbitol	22,50 g
Base de jarabe	
disolución de sorbitol	225,00 g
glicerina, USP	180,00 g
azúcar granulado	45,00 g
aroma de mentol artificial ^a	56,25 mg
aroma de anís artificial ^b	22,50 mg
aroma de arándano artificial	4,275 g
agua destilada	c.s. hasta 450 ml

10

^a En realidad, se pesa una disolución de mentol al 2,5% en alcohol.

^b En realidad, se pesa una disolución de anís al 2,5% en agua.

15

c.s.: en cantidad suficiente

411

REIVINDICACIONES

1.- Una composición farmacéutica líquida de un análogo de GABA, que comprende al menos un alcohol polihidroxílico que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, y en el que dicha
5 composición tiene un pH desde aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,0.

2.- La composición según la reivindicación 1, en la que el alcohol polihidroxílico contiene de 3 a 5 átomos de carbono, y en la que el contenido de alcohol polihidroxílico
10 es desde aproximadamente 25% a aproximadamente 75% en peso/volumen (p/v).

3.- La composición según la reivindicación 2, en la que el alcohol polihidroxílico se selecciona del grupo que consiste en glicerol, xilitol, sorbitol, manitol y una mezcla
15 de glicerol y xilitol, y en la que el contenido de alcohol polihidroxílico es desde aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso/volumen (p/v).

4.- La composición según la reivindicación 1, en la que el pH es desde aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,0.

20 5.- La composición según la reivindicación 1, que comprende uno o ambos de: (a) un conservante adicional; y (b) un mejorador adicional del aroma que no contiene una funcionalidad aldehído o cetona.

6.- Un método para preparar una composición
25 farmacéutica líquida de un análogo de GABA, que comprende:

etapa (1), añadir un alcohol polihidroxílico que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, a agua;

etapa (2), añadir un análogo de GABA a la disolución de la etapa (1); y

30 etapa (3) ajustar opcionalmente el pH de la composición a aproximadamente 5,5 hasta aproximadamente 7,0, para producir la composición farmacéutica líquida.

7.- El método según la reivindicación 6, en el que el alcohol polihidroxílico es una mezcla de glicerol y xilitol.

35 8.- El método según la reivindicación 6, en el que el contenido de alcohol polihidroxílico es desde aproximadamente 25% a 75% (p/v), y el pH es desde aproximadamente 6 a

142

aproximadamente 7.

9.- Una composición farmacéutica líquida en dos componentes de un análogo de GABA que comprende (a) un primer componente que comprende una mezcla en polvo de un análogo de GABA y un alcohol polihidroxílico sólido; (b) un segundo componente que comprende una base líquida, en la que el componente en polvo de (a) se añade a la base líquida de (b) para producir una composición farmacéutica líquida.

10.- Un método para preparar una composición farmacéutica líquida en dos componentes de un análogo de GABA, que comprende:

etapa (1), mezclar un análogo de GABA con un alcohol polihidroxílico sólido para producir una mezcla en polvo;

etapa (2), mezclar un alcohol polihidroxílico con un edulcorante y un aroma en agua para producir una base líquida; y

etapa (3), añadir la mezcla en polvo a la base líquida para producir la composición farmacéutica líquida.

11.- El método según la reivindicación 10, en el que el análogo de GABA es gabapentina o pregabalina.

12.- La composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 9, en la que el análogo de GABA es gabapentina o pregabalina.

13.- La composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 9, en la que dicha composición tiene menos de 0,5% en peso de la correspondiente lactama del análogo de GABA.

14.- Una composición farmacéutica oral acuosa de gabapentina o pregabalina, que se caracteriza por un contenido de al menos 25% (p/v) de al menos un alcohol alifático polihidroxílico que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, y un pH desde aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,0, que contiene menos de 0,5% (p/p) de lactama de gabapentina o lactama de pregabalina, respectivamente, después de una conservación desde 2°C a 10°C durante 18 meses a 2 años.

15.- La composición farmacéutica según la

H/43

- 19 -

reivindicación 1 o la reivindicación 13, para el tratamiento de un sujeto que sufre enfermedades cerebrales, incluyendo epilepsia, ataques de desfallecimiento, hipoquinesia y traumatismos craneales, trastornos neurodegenerativos, 5 depresión, manía y trastornos bipolares, ansiedad, pánico, inflamación, cólico renal, insomnio, trastornos gastrointestinales, incontinencia, dolor, incluyendo dolor neuropático, dolor muscular, dolor esquelético y migraña.

24

RESUMEN

Se describe una composición farmacéutica líquida de un análogo de GABA que comprende al menos un alcohol polihidroxílico que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, que
5 tiene un pH desde aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,0, y además una composición farmacéutica líquida en dos componentes que comprende un primer componente que comprende una mezcla en polvo que comprende un análogo de GABA y un alcohol polihidroxílico sólido, y un segundo componente que
10 comprende una base líquida, así como métodos para preparar las composiciones y un método para tratar enfermedades cerebrales, incluyendo epilepsia, ataques de desfallecimiento, hipoquinesia y traumatismos craneales, trastornos neurodegenerativos, depresión, manía y trastornos
15 bipolares, ansiedad, pánico, inflamación, cólico renal, insomnio, trastornos gastrointestinales, incontinencia, dolor, incluyendo dolor neuropático, dolor muscular, dolor esquelético y migraña, utilizando una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones farmacéuticas.

PATENT COOPERATION TREATY

Handwritten signature/initials

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Lumb, J. Trevor
PFIZER INC.
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

DEC 13 2002

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

09/12/2002

Applicant's or agent's file reference

PG21501AKKD

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/IB 02/ 01500

International filing date (day/month/year)

29/04/2002

Priority date (day/month/year)

25/05/2001

Applicant

WARNER-LAMBERT COMPANY et al.

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 39(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.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/

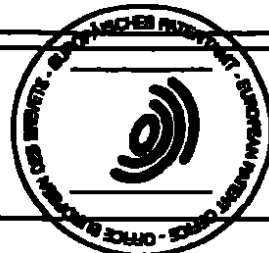


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

KENNEDY M B

Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

7/46

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference PC21501AKKD	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/IB 02/ 01500	International filing date (day/month/year) 29/04/2002	Priority date (day/month/year) 25/05/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K9/08		
Applicant WARNER-LAMBERT COMPANY et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

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 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

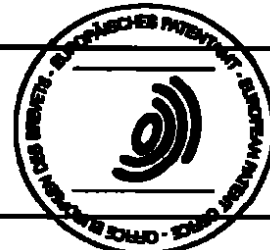
These annexes consists of a total of _____ sheets.

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 21/06/2002	Date of completion of this report 04/12/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer CECCHINI R Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/ IB 02/ 01500

1/47

I. Basis of the report

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

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

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB 02/01500

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/08 A61K31/197

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, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 02 43762 A (PFIZER PROD INC ;MYLARI BANAVARA LAKSHMAN (US)) 6 June 2002 (2002-06-06) page 28, line 18 - line 22	1-15
X	EP 0 652 012 A (NAITO ALBERT) 10 May 1995 (1995-05-10) examples 1,4	1-15
X	WO 99 59573 A (AOMATSU AKIRA ;WARNER LAMBERT CO (US)) 25 November 1999 (1999-11-25) page 59, line 1-3	1-15

☐ 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 claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *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 considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *U* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 August 2002

Date of making of the international search report

09/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6618 Patentien 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giménez Miralles, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 02/01500

[Handwritten signature]

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0243762	A	06-06-2002	WO 0243762 A2	06-06-2002
			US 2002091128 A1	11-07-2002
EP 0652012	A	10-05-1995	CA 2103399 A1	19-05-1995
			EP 0652012 A1	10-05-1995
WO 9959573	A	25-11-1999	AU 4073599 A	06-12-1999
			BR 9910508 A	02-01-2001
			CA 2327285 A1	25-11-1999
			CN 1301155 T	27-06-2001
			EP 1077692 A1	28-02-2001
			HU 0102022 A2	28-11-2001
			JP 2000034226 A	02-02-2000
			NO 20005768 A	14-11-2000
			PL 344218 A1	08-10-2001
			WO 9959573 A1	25-11-1999

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRÁMITE

	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:

ANDREA POSSEVELENTA

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

Oficio N°
10896

ASUNTO:	Radicación N°	03-98425
	Solicitud Internacional	PCT/IB2002/01500
	Fecha inicio fase nacional	25/12/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	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:

- ☐ 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).
- ☐ El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9).
- ☐ Los inventores relacionados en el petitorio de la solicitud nacional no corresponden a los relacionados en la solicitud internacional.

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

12 DIC. 2003

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