



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-118761

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: USO _____

SOLICITANTE: PFIZER INC _____

DIRECCIÓN: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, E. U. A. _____

APODERADO: CARLOS R. OLARTE _____

BOGOTÁ 23 de Noviembre de 2006 _____

P2006/000222

SS

06/222 2

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 06-118761-00000-0000
Fec: 2006-11-23 17:28:22 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE I/II
Eve 370 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Folios 118

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 **S LICITANTE (71)**

Nombre: PFIZER INC

Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono: **Fax:**

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

3 **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 79.782.747Bta TP 74.295

4 **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001904 Fecha Mayo 27, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/000903 Fecha Enero 5, 2005

6 **Título (54)** USO

Clasificación Internacional (51) A61K 31/5375, A61P 25/02.

Prioridad		(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐		GB	Junio 9, 2004	0412878.1
		US	Julio 16, 2004	60/588.652
		GB	Noviembre 12, 2004	0425061.9
		US	Diciembre 7, 2004	60/634.427

9 **Comprobante de pago No.** 06-89.391 **Fecha** Noviembre 21, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso **Ver Expediente 06-051757. Adjunto Copia Simple**

☒

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. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

LISTA DE INVENTORES PCT/IB 2005/001904

1 BERNADETTE HUGHES
 Ramsgate Road,
 Sandwich, Kent CT13 9NJ
 Inglaterra
 Nacionalidad: Británica

2 IAN MCKENZIE
 Ramsgate Road,
 Sandwich, Kent CT13 9NJ
 Inglaterra
 Nacionalidad: Británica

3 MALCOLM JOHN STOKER
 Ramsgate Road,
 Sandwich, Kent CT13 9NJ
 Inglaterra
 Nacionalidad: Británica

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 06-118761-00000-0000
Fec 2006-11-23 17:28:22 Dep 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII
Eve. 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios 119

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 89,391
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198878	20/11/2006	6,226,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER INC.

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.

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 Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con sede en Nueva York, Nueva York, 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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

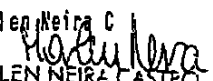
1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

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. G210434
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 de mayo de 2003

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALE 100 NO 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE +57 1 636-6200
FAX +57 1 636-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María 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

Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

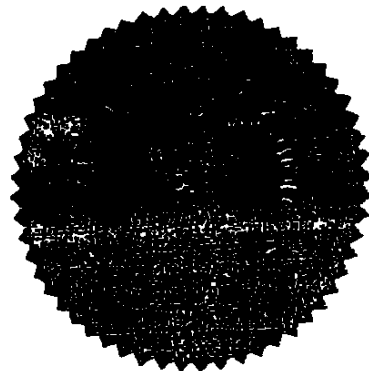
235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María 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

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

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



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 84-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,
July 14, 2003
The undersigned Notary Public certifies

En esta fecha,
el Notario Público suscrito certifica:

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

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

2 That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant General Patent Counsel
of Pfizer Inc.

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

3 That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in
New York, New York, 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 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. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal

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

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

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):

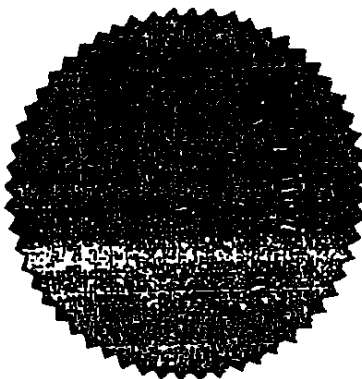
EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This *14th*

Day Of *July*

2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORN BENGALL AND FREEMAN



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

- 5 at London/a Londres
- Certified/Attesté
6 the/le 17 July 2003

- 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/sous No G210434

- 9 Stamp
timbre.

- 10 Signature R. Bawden



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

4 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.

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PEIZER INC, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER INC, todo nuestro derecho titulo e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **USO** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por - el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada PFIZER INC., de conformidad con esta Cesión

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,
PFIZER LTD.

(Fdo) HEITH S. RUDDOCK

Sándwich, Kent, England, 28 de abril de 2005 — HEITH S RUDDOCK,
DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO EUROPEO DE PATENTES

Presentado ante mí por Servicios Consulares Blair
en 31 Amersham Hill Drive, High Wycombe,
Buckinghamshire el 22 de septiembre de 2006.

Stephen Finn
Notario Público

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 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 Este es documento público
2. Ha sido firmado por Stephen David Finn
3. Actuando en calidad de Notario Público
4. Lleva el sello/estampilla de El antedicho Notario Público Certificado
5. En Londres
6. El 25 de septiembre de 2006
7. Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad.
8. Número H148430
9. Sello/Estampilla
(Sello de la Oficina de
Asuntos Exteriores y de la
10. Firma
(Fdo) R. Bawden
Por el secretario de Estado
Mancomunidad)

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER LIMITED., sociedad constituida en virtud de las leyes del Inglaterra cuya dirección postal completa es Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER LIMITED, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **USO** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER LIMITED**, de conformidad con esta cesión.

En fe de lo cual, firmo de mi puño y letra,

(Fdo) Bernadette HUGHES
Sandwich Kent, England 19 de Abril 2005 – Bernadette HUGHES

(Fdo) Ian MCKENZIE
Sandwich Kent, England 19 de Abril 2005 – Ian MCKENZIE

(Fdo) Malcolm John STOKER
Sandwich Kent, England 19 de Abril 2005 – Malcolm John STOKER

Presentado ante mí por Servicios Consulares Blair
en 31 Amersham Hill Drive, High Wycombe,
Buckinghamshire el 22 de septiembre de 2006.

Stephen Finn
Notario Público

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 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 Este es documento público

2 Ha sido firmado por Stephen David Finn

3 Actuando en calidad de Notario Público

4. Lleva el sello/estampilla de El antedicho Notario Público Certificado

5. En Londres

6 El 25 de septiembre de 2006

7. Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad.

8. Número H148377

9. Sello/Estampilla
(Sello de la Oficina de
Asuntos Exteriores y de la
Mancomunidad)

10. Firma
(Fdo) R. Bawden
Por el secretario de Estado

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER INC.**, a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America of 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

USE

so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER INC.** in accordance with this assignment

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

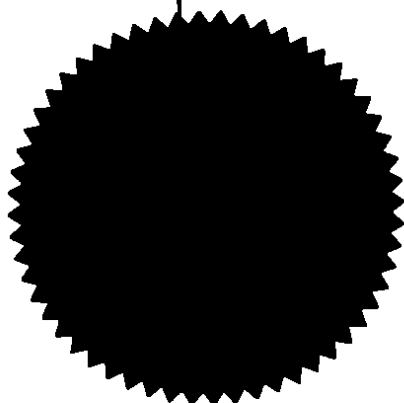
PFIZER LIMITED



Sandwich, Kent, England ²⁸ April 2005 - **KEITH S. RUDDOCK, SENIOR DIRECTOR, EUROPEAN PATENTS DEPARTMENT**

Presented before me by Blair Consular Services
at 31 Amersham Hill Drive,
High Wycombe, Buckinghamshire
This ^{2nd} day of ~~September~~ ^{September} 2006

Stephen Finn
Notary Public



13

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 Stephen David Flann
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

- 5 at London/à Londres 6 the/le 25 September 2006

- 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/sous No **H148430**

- 9 Stamp
timbre

- 10 Signature R. Bawden



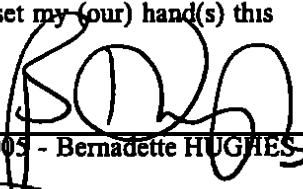
For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

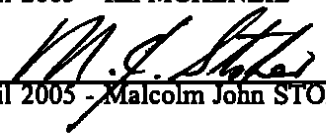
ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER LIMITED** a corporation organized under the laws of England whose full post office address is **Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom**, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER LIMITED**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **USE** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER LIMITED** in accordance with this assignment

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

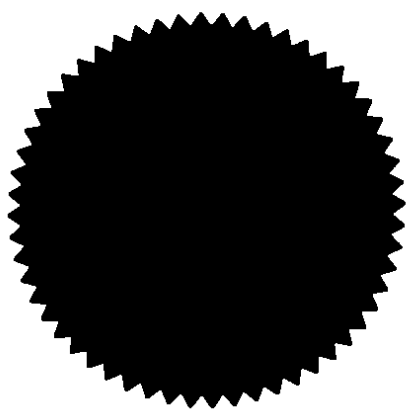

Sandwich, Kent, England ~~19th~~ April 2005 - Bernadette HUGHES


Sandwich, Kent, England ~~19th~~ April 2005 - Ian MCKENZIE


Sandwich, Kent, England ~~19th~~ April 2005 - Malcolm John STOKER

Presented before me by Blair Consular Services
at 31 Amersham Hill Drive,
High Wycombe, Buckinghamshire
This ~~2nd~~ day of ~~September~~ 2006


Stephen Finn
Notary Public



15

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 Stephen David Finn
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

- 5 at London/à Londres

6 the/le 25 September 2006

- 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/sous No **H148377**

- 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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 January 2006 (05.01.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/000903 A2

(51) International Patent Classification: A61K 31/5375,
A61P 25/02

Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/001904

(74) Agents: WOOD, David, J. et al., Pfizer Research and
Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB).

(22) International Filing Date: 27 May 2005 (27.05.2005)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GE, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0412878.1 9 June 2004 (09.06.2004) GB
60/588,652 16 July 2004 (16.07.2004) US
0425061.9 12 November 2004 (12.11.2004) GB
60/634,427 7 December 2004 (07.12.2004) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED (GB/GB),
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(71) Applicant (for all designated States except GB, US):
PFIZER INC. (US/US); 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HUGHES,
Bernadette (GB/GB), Pfizer Global Research and
Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB). MCKENZIE, Ian (GB/GB), Pfizer Global Re-
search and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent
CT13 9NJ (GB). STOKER, Malcolm, John (GB/GB);

Published:

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

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

(54) Title: USE

(57) Abstract: Use of (S,S)- or racemic reboxetine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a pain condition selected from neuropathic pain, nociceptive pain, cancer pain, back pain, inflammatory pain, musculo-skeletal disorders, visceral pain, pain from strains/sprains, post-operative pain, posttraumatic pain, burns, renal colic, acute pain, central nervous system trauma, head pain, and orofacial pain, is disclosed. Use of (S,S)-reboxetine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of pain in a patient refractory to an alpha-2-delta ligand, and use of (S,S)- or racemic reboxetine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for use as a mental performance or mood enhancer, are also disclosed.

WO 2006/000903 A2

15
17UseField of the Invention

5

This invention relates to a number of novel pain uses for (S,S)- or racemic reboxetine.

Description of the Prior Art

10

United States Patent 4,229,449 discloses the compound (RR, SS)-2-[α -(2-ethoxyphenoxy)benzyl]morpholine and pharmaceutically acceptable salts thereof, which possesses useful antidepressant properties. This compound is also known as racemic reboxetine.

15

Many organic compounds exist in optically active forms, *i.e.*, they have the ability to rotate the plane of plane-polarized light. In describing an optically active compound the prefixes R and S are used to denote the absolute configuration of the molecule about its chiral center(s). For a given chemical structure, each of a pair of enantiomers are identical except that they are non-superimposable mirror images of one another. A specific stereoisomer may also be referred to as an enantiomer, and a 1:1 mixture of such isomers is often called an enantiomeric, or racemic, mixture.

20

25

When two chiral centres exist in one molecule, there are four possible stereoisomers: (R,R), (S,S), (R,S), and (S,R). Of these, (R,R) and (S,S) are an example of a pair of enantiomers (mirror images of each other), which typically share chemical properties and melting points just like any other enantiomeric pair. The mirror images of (R,R) and (S,S) are not, however, superimposable on (R,S) and (S,R). This relationship is called diastereoisomeric.

30

Chemically, racemic reboxetine has two chiral centres and is defined as the (R,R) and (S,S) enantiomeric pair. Currently, reboxetine is commercially

16
10
available only as a racemic mixture of enantiomers, (R,R) and (S,S) in a 1:1 ratio, and reference herein to the generic name 'reboxetine' refers to this enantiomeric, or racemic, mixture. Reboxetine is commercially sold under the trade names of EDRONAX™, PROLIFT™, VESTRA™, and NOREBOX™.

5
(S,S)-reboxetine and related compounds are disclosed in GB-A-2167407, incorporated in its entirety by reference.

Reboxetine does not act like most antidepressants. Unlike tricyclic
10 antidepressants, and even selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), reboxetine is ineffective in the 8-OH-DPAT hypothermia test, indicating that reboxetine is not a SSRI. See Brian E. Leonard, 'Noradrenaline in basic models of depression,' *European Neuropsychopharmacol*, 7 Suppl. 1 pp. S11-6 and S71-3 (April 1997), incorporated herein in its entirety by reference
15 thereto. (S,S)-Reboxetine is a selective norepinephrine reuptake inhibitor, with only marginal serotonin and no dopamine reuptake inhibitory activity. Reboxetine displays no anticholinergic binding activity in different animal models, and is substantially devoid of monoamine oxidase (MAO) inhibitory activity.

20
It is known that (S,S)-reboxetine possesses greatly improved selectivity for norepinephrine reuptake over serotonin reuptake. Accordingly, WO 01/01973 discloses a method of selectively inhibiting reuptake of norepinephrine, the method comprising the step of administering a therapeutically effective
25 amount of a composition to an individual, the composition comprising a compound having a pharmacological selectivity of serotonin (K_i)/norepinephrine (K_j) of at least about 5000. The document further discloses a number of novel uses of (S,S)- and racemic reboxetine, including in the treatment of chronic pain, peripheral neuropathy, fibromyalgia and other
30 somatoform disorders, and migraine headaches.

There is an important medical need for improved therapies for many types of pain conditions. We have now surprisingly found that (S,S)- and racemic

reboxetine may be used in the treatment of further pain conditions in addition to those disclosed above.

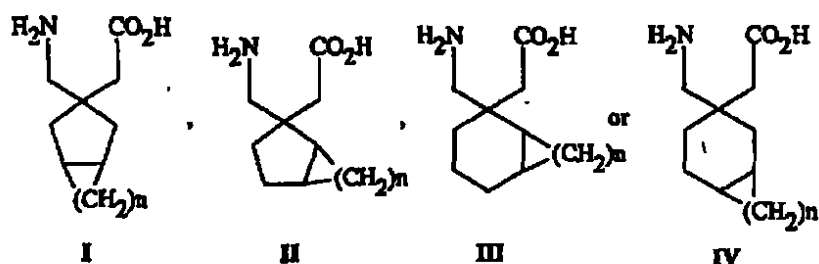
An alpha-2-delta receptor ligand is any molecule which binds to any sub-type of the human calcium channel alpha-2-delta sub-unit. The calcium channel alpha-2-delta sub-unit comprises a number of receptor sub-types which have been described in the literature: for example, see N. S. Gee, J. P. Brown, V. U. Dissanayake, J. Offord, R. Thurlow, and G. N. Woodruff, *J-Biol-Chem* 271 (10):5768-76, 1996, (type 1); Gong, J. Hang, W. Kohler, Z. Li, and T-Z. Su, *J.Membr.Biol.* 184 (1):35-43, 2001, (types 2 and 3); E. Marais, N. Klugbauer, and F. Hofmann, *Mol.Pharmacol.* 59 (5):1243-1248, 2001. (types 2 and 3); and N. Qin, S. Yagel, M. L. Momplaisir, E. E. Codd, and M. R. D'Andrea. *Mol.Pharmacol.* 62 (3):485-496, 2002, (type 4). They may also be known as GABA analogs.

Alpha-2-delta ligands have been described for a number of indications. The best known alpha-2-delta ligand, gabapentin (Neurontin®), 1-(aminomethyl)-cyclohexylacetic acid, was first described in the patent literature in the patent family comprising US-A-4024175. The compound is approved for the treatment of epilepsy and neuropathic pain.

A second alpha-2-delta ligand, pregabalin, (S)-(+)-4-amino-3-(2-methylpropyl)butanoic acid, is described in EP-A-641330 as an anti-convulsant treatment useful in the treatment of epilepsy and in EP-A-934061 for the treatment of pain.

Further alpha-2-delta ligands are described in the following documents.

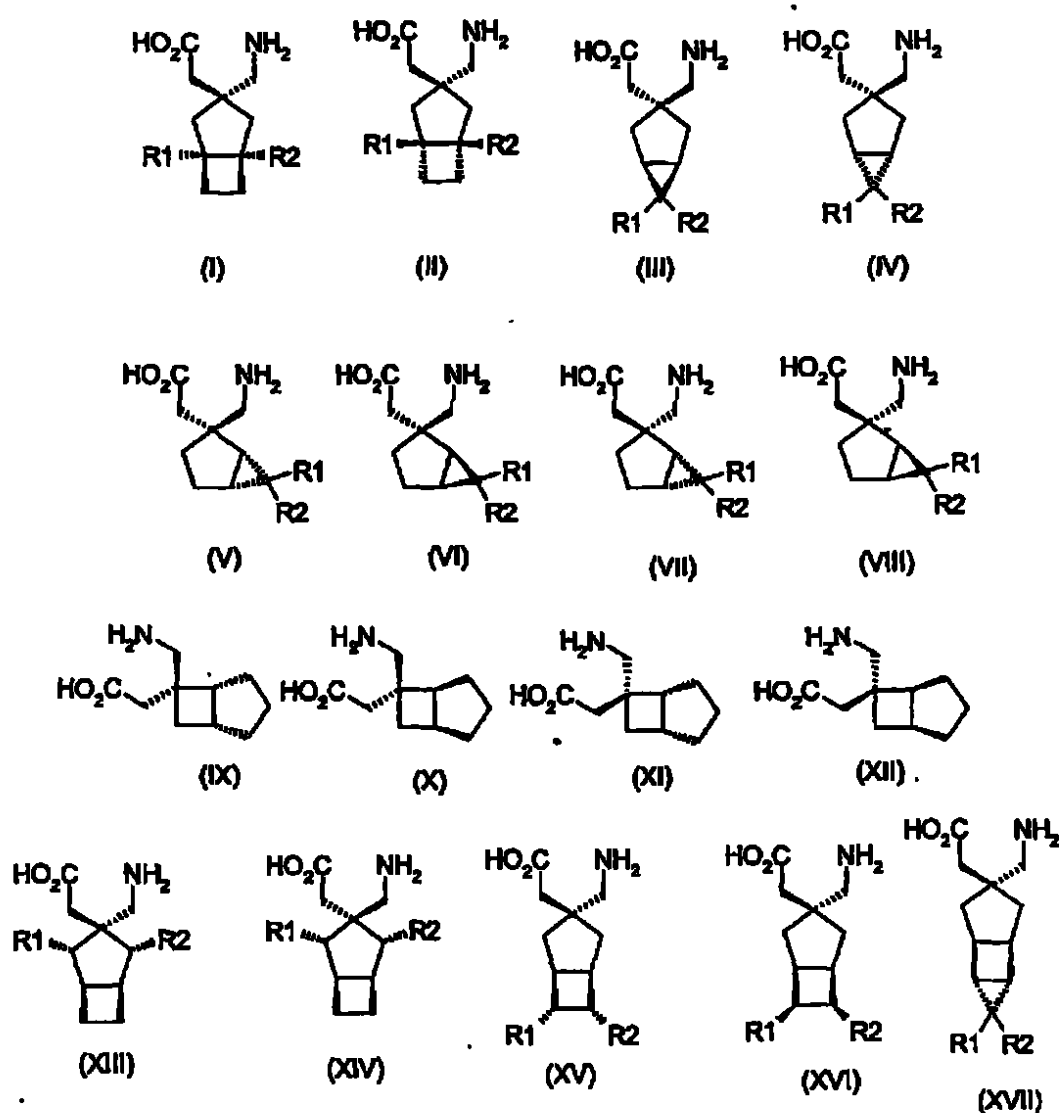
International Patent Application Publication No. WO-A-01/28978, describes a series of novel bicyclic amino acids, their pharmaceutically acceptable salts, and their prodrugs of formula:

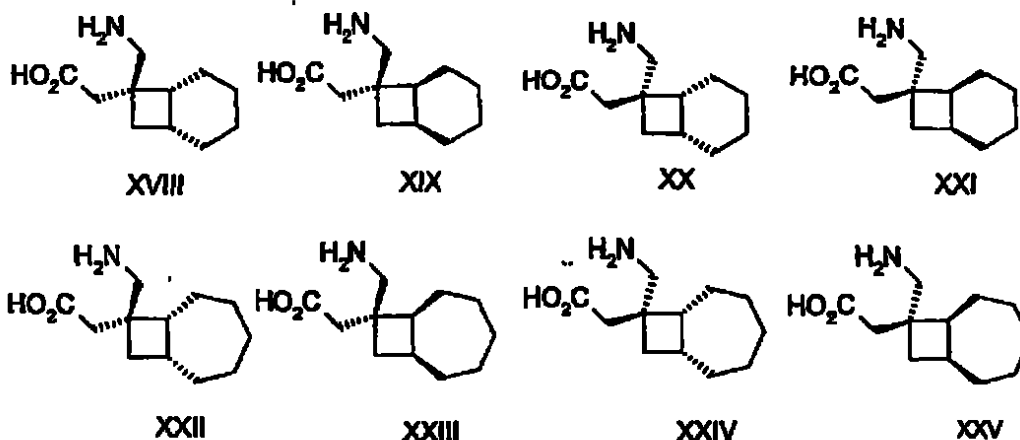


wherein n is an integer of from 1 to 4. Where there are stereocentres, each center may be independently R or S, preferred compounds being those of Formulae I-IV above in which n is an integer of from 2 to 4.

5

International Patent Application Publication Number WO-A-02/85839 describes alpha-2-delta ligands of the following formulae:

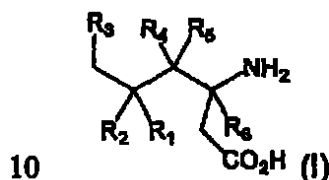




wherein R^1 and R^2 are each independently selected from H, straight or branched alkyl of 1-6 carbon atoms, cycloalkyl of from 3-6 carbon atoms, phenyl and benzyl, subject to the proviso that, except in the case of a

5 tricyclooctane compound of formula (XVII), R^1 and R^2 are not simultaneously hydrogen; for use in the treatment of a number of indications, including pain.

International Patent Application Publication No. WO-A-03/082807, describes compounds of the formula I, below:



wherein R_1 is hydrogen or (C_1-C_6) alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms;

R_2 is hydrogen or (C_1-C_6) alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms; or

15 R_1 and R_2 , together with the carbon to which they are attached, form a three to six membered cycloalkyl ring;

R_3 is (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl- (C_1-C_3) alkyl, phenyl, phenyl- (C_1-C_3) alkyl, pyridyl, pyridyl- (C_1-C_3) alkyl, phenyl-N(H)-, or pyridyl-N(H)-, wherein each of the foregoing alkyl moieties can be optionally substituted

20 with from one to five fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and wherein said phenyl and said pyridyl and the phenyl and pyridyl moieties of said phenyl- (C_1-C_3) alkyl and said pyridyl- (C_1-C_3) alkyl, respectively, can be optionally substituted with from one to three substituents, preferably

with from zero to two substituents, independently selected from chloro, fluoro, amino, nitro, cyano, (C₁-C₃)alkylamino, (C₁-C₃)alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms and (C₁-C₃)alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms;

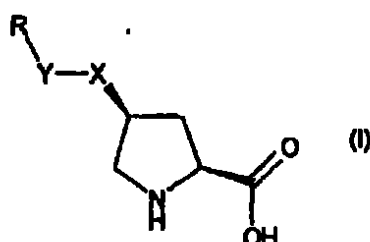
- 5 R₄ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms;

R₅ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms; and

R₆ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

- 10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

International Patent Application Publication No. WO-A-04/039367 describes compounds of the formula (I), below:



- 15 wherein

either X is O, S, NH or CH₂ and Y is CH₂ or a direct bond, or Y is O, S or NH and X is CH₂; and

R is a 3-12 membered cycloalkyl, 4-12 membered heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl, where any ring may be optionally substituted with one or more

- 20 substituents independently selected from

halogen, hydroxy, cyano, nitro, amino, hydroxycarbonyl,

C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkenyl, C₁-C₆ alkynyl,

C₁-C₆ alkoxy, hydroxyC₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxyC₁-C₆ alkyl, perfluoro C₁-C₆ alkyl, perfluoroC₁-C₆ alkoxy,

- 25 C₁-C₆ alkylamino, di-C₁-C₆ alkylamino, aminoC₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkylaminoC₁-C₆ alkyl, di-C₁-C₆ alkylaminoC₁-C₆ alkyl,

C₁-C₆ acyl, C₁-C₆ acyloxy, C₁-C₆ acyloxyC₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ acylamino,

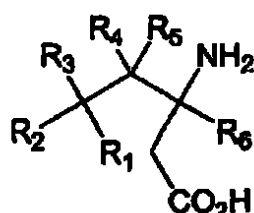
C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ alkylthiocarbonyl, C₁-C₆ alkylthiooxo, C₁-C₆ alkoxycarbonyl,

- 30 C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₁-C₆ alkylsulfonylamino,

aminosulfonyl, C₁-C₆ alkylaminosulfonyl, di-C₁-C₆ alkylaminosulfonyl, 3-8 membered cycloalkyl, 4-8 membered heterocycloalkyl, phenyl and monocyclic heteroaryl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5

International Patent Application Publication No. WO-A-05/030700 describes compounds of formula (I) below:



(I)

10

and their pharmaceutically acceptable salts, wherein

R₁ is a hydrogen atom or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms;

R₂ is a hydrogen atom or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms; or

15

R₁ and R₂, together with the carbon to which they are attached, form a three- to six-membered cycloalkyl ring;

R₃ is a hydrogen atom, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl-(C₁-C₃)alkyl, phenyl, phenyl-(C₁-C₃)alkyl, pyridyl, or pyridyl-(C₁-C₃)alkyl, wherein

20

the alkyl and cycloalkyl moieties or substituents are optionally substituted with from one to five fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and the phenyl and pyridyl substituents and the phenyl and pyridyl moieties of the phenyl-(C₁-C₃)alkyl and the pyridyl-(C₁-C₃)alkyl substituents are optionally substituted with from one to five substituents, preferably with

25

from zero to two substituents, independently selected from chloro, fluoro, amino, nitro, cyano, hydroxy, (C₁-C₃)alkylamino, (C₁-C₃)alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms, and (C₁-C₃)alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms;

R₄ is a hydrogen atom or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms;

30

R₅ is a hydrogen atom or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms;

R₄ and R₅, together with the carbon to which they are attached, form a three- to six-membered cycloalkyl ring; and

- 5 R₆ is a hydrogen atom or (C₁-C₆)alkyl;**
with the proviso that R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, and R₆ are not simultaneously hydrogen atoms.

- Further specific alpha-2-delta ligands include gabapentin, pregabalin, 3-**
10 methylgabapentin, [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic
acid, 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, C-[1-
(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, (3S,4S)-(1-aminomethyl-
3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-
bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic
15 acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-
nonanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid, (2S,4S)-4-(3-fluoro-
phoxymethyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid, (2S,4S)-4-(2,3-difluorobenzyl)-
pyrrolidine-2-carboxylic acid, (2S,4S)-4-(3-fluorobenzyl)proline, (2S,4S)-4-(3-
chlorophenoxy)proline, (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimethyl-heptanoic acid and
20 (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimethyl-octanoic acid, or pharmaceutically
acceptable salts thereof.

- Gabapentin has been successfully applied in the treatment of pain in a large**
number of patients. For example, M. Backonja et al., JAMA, 280, 1831-1836
25 (1998) reports the efficacy and safety of gabapentin in reducing pain attributed
to the peripheral neuropathy of diabetes. Statistically significant scores were
noted on both the primary efficacy measures as well as numerous secondary
outcome measures of pain for those patients treated with gabapentin versus
those receiving placebo. Approximately 60% of patients receiving gabapentin
30 noted at least a moderate improvement (ie a score of 1 or 2) on the Patient
Global Impression of Change (this is a scale of 1 to 7, wherein 1 represents a
marked improvement in condition, 2 a moderate improvement, 3 a minimal
improvement, 4 represents no change, 5 minimally worse, 6 moderately worse

23
25

and 7 a marked deterioration in condition). See "A randomized, placebo-controlled trial", R. H. Dworkin et al. *Neurology* 60, 1274-1283 (2003).

5 As can be seen from the above study, there remains a proportion of patients suffering from pain, especially neuropathic pain, that for reasons that are not understood do not respond to treatment with alpha-2-delta ligands such as gabapentin. For the purposes of the present invention 'a patient who does not respond to treatment' is defined as a patient noting a minimal improvement or worse on the Patient Global Impression of Change, ie a score of 3 or higher.

10

D. A. Simpson, *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, 3(2), 53-62 (2001) reports that gabapentin is efficacious in the treatment of painful diabetic neuropathy. The document further discloses that patients receiving gabapentin plus venlafaxine, which is a potent inhibitor of both serotonin and
15 norepinephrine reuptake, as well as a weak inhibitor of dopamine reuptake, showed significant improvements in pain reduction, mood disturbance, and quality of life. The author concludes that additional treatment with venlafaxine is efficacious in patients who do not respond to gabapentin monotherapy.

20 We have surprisingly found that the highly selective norepinephrine reuptake inhibitor (S,S)-reboxetine is efficacious in treating pain in patients who do not respond to treatment with alpha-2-delta ligands such as gabapentin. This is contrary to what would have been expected, as based on the teaching of the prior art, it would have been thought necessary for a compound to possess
25 both serotonin and norepinephrine reuptake inhibitory activity in order for it to be efficacious in the treatment of pain in gabapentin non-responders.

We have also surprisingly found that (S,S)- and racemic reboxetine display efficacy as a mental performance and mood enhancer.

30

24
26Summary of the Invention

- According to a first aspect of the invention, there is provided the use of (S,S)-
- 5 or racemic reboxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of a pain condition selected from:
- neuropathic pain (defined as pain caused by lesion or dysfunction of the nervous system, including diabetic neuropathy, post herpetic neuralgia,
- 10 cancer neuropathy, HIV neuropathy, trigeminal neuralgia, phantom limb pain, carpal tunnel syndrome, neuropathic pain caused by chronic alcoholism, hypothyroidism, uremia, or vitamin deficiencies, central post-stroke pain, and pain caused by multiple sclerosis, spinal cord injury, Parkinson's disease and epilepsy),
- 15 nociceptive pain (including moderate to severe acute nociceptive pain), cancer pain (including tumour related pain, e.g. bone pain, headache and facial pain, viscera pain, pain associated with cancer therapy, e.g. postchemotherapy syndromes, chronic postsurgical pain syndromes, post radiation syndromes, and cancer related acute pain syndromes, such as those
- 20 caused by therapeutic interactions such as chemotherapy toxicity, immunotherapy, hormonal therapy and radiotherapy),
- back pain (including back pain due to herniated or ruptured intervertebral discs or abnormalities of the lumbar facet joints, sacroiliac joints, paraspinal muscles or the posterior longitudinal ligament), inflammatory pain (including
- 25 arthritic pain, rheumatoid disease, rheumatoid arthritis and symptomatic osteoarthritis),
- musculo-skeletal disorders (including myalgia, spondylitis, sero-negative (non-rheumatoid) arthropathies, non-articular rheumatism, dystrophinopathy, glycogenolysis, polymyositis and pyomyositis),
- 30 visceral pain, such as heart and vascular pain (including pain caused by angina, myocardial infarction, mitral stenosis, pericarditis, Raynaud's phenomenon, scleredoma, scleredema, and skeletal muscle ischemia), and pain caused by gastrointestinal disorders (including digestive visceral pain, non-digestive visceral pain, functional bowel disorders (FBD), inflammatory

5
27

- bowel diseases (IBD), gastro-esophageal reflux, dyspepsia, irritable bowel syndrome (IBS), functional abdominal pain syndrome (FAPS), Crohn's disease, ileitis, and ulcerative colitis, pain associated with dysmenorrhea, pelvic pain, cystitis and pancreatitis),
- 5 pain from strains/sprains,
post-operative pain (pain following any type of surgical procedure),
posttraumatic pain,
burns,
renal colic,
- 10 acute pain,
central nervous system trauma,
head pain (including cluster headache), and
orofacial pain (including dental pain and temporomandibular myofascial pain).
- 15 In a second aspect, the invention comprises a method for the treatment of a pain condition selected from:
neuropathic pain (defined as pain caused by lesion or dysfunction of the nervous system, including diabetic neuropathy, post herpetic neuralgia, cancer neuropathy, HIV neuropathy, trigeminal neuralgia, phantom limb pain,
- 20 carpal tunnel syndrome, neuropathic pain caused by chronic alcoholism, hypothyroidism, uremia, or vitamin deficiencies, central post-stroke pain, and pain caused by multiple sclerosis, spinal cord injury, Parkinson's disease and epilepsy),
nociceptive pain (including moderate to severe acute nociceptive pain),
- 25 cancer pain (including tumour related pain, e.g. bone pain, headache and facial pain, viscera pain, pain associated with cancer therapy, e.g. postchemotherapy syndromes, chronic postsurgical pain syndromes, post radiation syndromes, and cancer related acute pain syndromes, such as those caused by therapeutic interactions such as chemotherapy toxicity,
- 30 immunotherapy, hormonal therapy and radiotherapy),
back pain (including back pain due to herniated or ruptured intervertebral discs or abnormalities of the lumbar facet joints, sacroiliac joints, paraspinal muscles or the posterior longitudinal ligament), inflammatory pain (including arthritic pain, rheumatoid disease, rheumatoid arthritis and symptomatic

26
20

- osteoarthritis),
musculo-skeletal disorders (including myalgia, spondylitis, sero-negative (non-rheumatoid) arthropathies, non-articular rheumatism, dystrophinopathy, glycogenolysis, polymyositis and pyomyositis),
- 5 visceral pain, such as heart and vascular pain (including pain caused by angina, myocardial infarction, mitral stenosis, pericarditis, Raynaud's phenomenon, scleroderma, scleroderma, and skeletal muscle ischemia), and pain caused by gastrointestinal disorders (including digestive visceral pain, non-digestive visceral pain, functional bowel disorders (FBD), inflammatory
- 10 bowel diseases (IBD), gastro-esophageal reflux, dyspepsia, irritable bowel syndrome (IBS), functional abdominal pain syndrome (FAPS), Crohn's disease, ileitis, and ulcerative colitis, pain associated with dysmenorrhea, pelvic pain, cystitis and pancreatitis),
pain from strains/sprains,
- 15 post-operative pain (pain following any type of surgical procedure),
posttraumatic pain,
burns,
renal colic,
acute pain,
- 20 central nervous system trauma,
head pain (including cluster headache), and
orofacial pain (including dental pain and temporomandibular myofascial pain),
in a mammal, including a human, the method comprising administering to the mammal an effective amount of (S,S)- or racemic reboxetine, or a
- 25 pharmaceutically acceptable salt thereof.

The invention provides in a third aspect the use of optically pure (S,S)-reboxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said compound being substantially free of (R,R)-reboxetine, in the manufacture of a

30 medicament for the treatment of pain in a patient refractory to an alpha-2-delta ligand.

The invention further provides in a fourth aspect a method for the treatment of pain in a patient refractory to an alpha-2-delta ligand, the method comprising

27
29

administering to a patient in need of such treatment an effective amount of optically pure (S,S)-reboxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said compound being substantially free of (R,R)-reboxetine.

- 5 The invention additionally provides in a fifth aspect the use of (S,S)- or racemic reboxetine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for use as a mental performance or mood enhancer.
- 10 The invention also provides in a sixth aspect a method for increasing mental performance or enhancing mood, the method comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of (S,S)- or racemic reboxetine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 Other advantages and preferred aspects of the invention are described below.

Detailed Description of Preferred Embodiments

- 20 The uses and methods of the present invention may employ optically pure (S,S)-reboxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said compound being substantially free of (R,R)-reboxetine. The phrases 'optically pure (S,S) reboxetine' and 'substantially free of (R,R) reboxetine,' as used herein, mean that the composition contains a greater proportion of (S,S)
- 25 reboxetine in relation to (R,R) reboxetine. In a preferred embodiment, the phrases mean that the composition is at least 90 percent by weight (wt.%) of (S,S) reboxetine, and 10 wt.% or less of (R,R) reboxetine. In a more preferred embodiment the phrases mean that the composition contains at least 97 wt.% of (S,S) reboxetine, and 3 wt.% or less of (R,R) reboxetine. In an even more
- 30 preferred embodiment, the phrases mean that the composition contains at least 99 wt.% of (S,S) reboxetine, and 1 wt.% or less of (R,R) reboxetine. In a most preferred embodiment, the phrases 'optically pure (S,S) reboxetine' and 'substantially free of its (R,R) stereoisomer,' as used herein, mean that the composition contains greater than 99 wt.% of (S,S) reboxetine. The foregoing

28
30

percentages are based upon the total amount of reboxetine present in the composition.

The first and second aspects of the present invention comprises the use of (S,S)- or racemic reboxetine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a pain condition selected from those listed above.

It will be appreciated that the term "treatment" as used herein refers to curative, prophylactic and palliative treatment.

10

(S,S)- and racemic reboxetine contain a basic group, and may therefore be converted to a pharmaceutically acceptable salt by reaction with an acid.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts.

15 Examples include the acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, saccharate, stearate, succinate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts. Preferred examples of salts include the mesylate, fumarate and succinate salts, and the succinate is especially preferred.

25

For a review on suitable salts, see "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

30

A pharmaceutically acceptable salt of (S,S)- or racemic reboxetine may be readily prepared in a conventional manner by mixing together solutions of (S,S)- or racemic reboxetine and the desired acid, as appropriate. The salt

29
31

may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionisation in the salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

- 5 (S,S)- or racemic reboxetine may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

10

- (S,S)- or racemic reboxetine may be administered alone or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof). Generally, they will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term "excipient" is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

- 20 Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of (S,S)- or racemic reboxetine and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

25

- According to the invention, (S,S)- or racemic reboxetine may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, or buccal or sublingual administration may be employed by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

30

Formulations suitable for oral administration include solid formulations such as tablets, capsules containing particulates, liquids, or powders, lozenges (including liquid-filled), chews, multi- and nano-particulates, gels, solid

3230

solution, liposome, films (including muco-adhesive), ovules, sprays and liquid formulations.

5 Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

10

(S,S)- or racemic reboxetine may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang and Chen (2001).

15 For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 wt% to 80 wt% of the dosage form, more typically from 5 wt% to 60 wt% of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose
20 sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 wt% to 25 wt%, preferably from 5 wt% to 20 wt% of the dosage form.

25

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl
30 methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

31
33

Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from 0.2 wt% to 5 wt% of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 wt% to 1 wt% of the tablet.

5

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 wt% to 10 wt%, preferably from 0.5 wt% to 3 wt% of the

10

tablet.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

15

Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 wt% to about 90 wt% binder, from about 0 wt% to about 85 wt% diluent, from about 2 wt% to about 10 wt% disintegrant, and from about 0.25 wt% to about 10 wt% lubricant.

20

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tableting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

25

The formulation of tablets is discussed in "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

30

Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are,

32
34

described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Venna *et al*, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is
5 described in WO 00/35298.

(S,S)- or racemic reboxetine may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal,
10 intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

15 Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

20

The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

25 The solubility of (S,S)- or racemic reboxetine used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate
30 and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-

73
35

coated stents and PGLA microspheres.

(S,S)- or racemic reboxetine may also be administered topically to the skin or mucosa, that is, dermally or transdermally. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999).

Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (e.g. Powderject™, Bioject™, etc.) injection.

Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

(S,S)- or racemic reboxetine can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler or as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of (S,S)- or racemic reboxetine comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for

34
36

dispersing, solubilising, or extending release of the active, a propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

- 5 Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

10

Capsules (made, for example, from gelatin or HPMC), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of (S,S)- or racemic reboxetine, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as *L*-leucine, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

15

- A suitable solution formulation for use in an atomiser using
20 electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1 µg to 20mg of (S,S)- or racemic reboxetine per actuation and the actuation volume may vary from 1 µl to 100 µl. A typical formulation may comprise (S,S)- or racemic reboxetine, propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include
25 glycerol and polyethylene glycol.

30

Suitable flavours, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, poly(DL-lactic-coglycolic acid) (PGLA). Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

25
37

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically arranged to administer a metered
5 dose or "puff".

(S,S)- or racemic reboxetine may also be administered directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronised suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and
10 aural administration include ointments, biodegradable (e.g. absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (e.g. silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as crossed-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example,
15 hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gelan gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

20 Formulations for ocular/aural administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted, or programmed release.

Desirably, daily dose of the composition (e.g., tablet, sachet, or capsule)
25 contains from about 0.1 to about 10 mg of (S,S)- or racemic reboxetine. More preferably, each dose of the composite contains about 0.5 to about 10 mg of the active ingredient, (S,S)- or racemic reboxetine. This dosage form permits the full daily dosage of about 0.5 to about 2.5 mg to be administered in one or two oral doses. This will allow for tablets containing 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6,
30 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, or 2.5 mg of (S,S)- or racemic reboxetine.

According to the present invention, (S,S)-reboxetine is useful for the treatment of pain in a patient refractory to an alpha-2-delta ligand. For the purposes of

36
38

the present invention a 'patient refractory to an alpha-2-delta ligand' is defined as a patient noting a minimal improvement or worse on the Patient Global Impression of Change, ie a score of 3 or worse, when treated with an alpha-2-delta ligand.

5

In one embodiment, the alpha-2-delta ligand is gabapentin or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Therefore, in a preferred embodiment, the invention comprises the use of optically pure (S,S)-reboxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said compound
10 being substantially free of (R,R)-reboxetine, in the manufacture of a medicament for the treatment of pain in a patient who does not respond to gabapentin or a pharmaceutically acceptable salt thereof (in other words, a patient who notes a minimal improvement or worse on the Patient Global Impression of Change, ie a score of 3 or worse, when treated with gabapentin
15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof).

In another embodiment, the alpha-2-delta ligand is pregabalin or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Therefore, in a preferred
20 embodiment, the invention comprises the use of optically pure (S,S)-reboxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said compound being substantially free of (R,R)-reboxetine, in the manufacture of a medicament for the treatment of pain in a patient who does not respond to pregabalin or a pharmaceutically acceptable salt thereof (in other words, a
25 patient who notes a minimal improvement or worse on the Patient Global Impression of Change, ie a score of 3 or worse, when treated with pregabalin or a pharmaceutically acceptable salt thereof).

In another embodiment, the alpha-2-delta ligand is [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo-[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid or a pharmaceutically
30 acceptable salt thereof. Therefore, in a preferred embodiment, the invention comprises the use of optically pure (S,S)-reboxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said compound being substantially free of (R,R)-reboxetine, in the manufacture of a medicament for the treatment of pain in a patient who does not respond to [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo-

38
39

[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof (in other words, a patient who notes a minimal improvement or worse on the Patient Global Impression of Change, ie a score of 3 or worse, when treated with [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo-[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid or a
5 pharmaceutically acceptable salt thereof).

In another embodiment, the alpha-2-delta ligand is (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Therefore, in a preferred embodiment, the invention comprises
10 the use of optically pure (S,S)-reboxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said compound being substantially free of (R,R)-reboxetine, in the manufacture of a medicament for the treatment of pain in a patient who does not respond to (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof (in other words, a patient who
15 notes a minimal improvement or worse on the Patient Global Impression of Change, ie a score of 3 or worse, when treated with (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof).

In another embodiment, the alpha-2-delta ligand is (2S,4S)-4-(3-chlorophenoxy)proline or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Therefore, in a preferred embodiment, the invention comprises the use of optically pure (S,S)-reboxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said compound being substantially free of (R,R)-reboxetine, in the
20 manufacture of a medicament for the treatment of pain in a patient who does not respond to (2S,4S)-4-(3-chlorophenoxy)proline or a pharmaceutically acceptable salt thereof (in other words, a patient who notes a minimal improvement or worse on the Patient Global Impression of Change, ie a score of 3 or worse, when treated with (2S,4S)-4-(3-chlorophenoxy)proline or a
25 pharmaceutically acceptable salt thereof).
30

In another embodiment, the alpha-2-delta ligand is (2S,4S)-4-(3-fluorobenzyl)proline or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Therefore,

38
40

in a preferred embodiment, the invention comprises the use of optically pure (S,S)-reboxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said compound being substantially free of (R,R)-reboxetine, in the manufacture of a medicament for the treatment of pain in a patient who does not respond to (2S,4S)-4-(3-fluorobenzyl)proline or a pharmaceutically acceptable salt thereof (in other words, a patient who notes a minimal improvement or worse on the Patient Global Impression of Change, ie a score of 3 or worse, when treated with (2S,4S)-4-(3-fluorobenzyl)proline or a pharmaceutically acceptable salt thereof).

10

(S,S)- or racemic reboxetine may be used according to the present invention for the treatment of neuropathic pain. The activity of (S,S)- and racemic reboxetine in the treatment of neuropathic pain may be measured according to the following test protocol.

15

Animals: Male Sprague Dawley rats (200-250g), obtained from Charles River, (Margate, Kent, U.K.) are housed in groups of 8. All animals are kept under a 12h light/dark cycle (lights on at 07h 00min) with food and water *ad libitum*. All experiments are carried out by an observer unaware of drug treatments.

20

CCI surgery in the rat

Animals are anaesthetised with isoflurane. The sciatic nerve is ligated as previously described by Bennett and Xie, 1988. Animals are placed on a homeothermic blanket for the duration of the procedure. After surgical preparation the common sciatic nerve is exposed at the middle of the thigh by blunt dissection through biceps femoris. Proximal to the sciatic trifurcation, about 7mm of nerve is freed of adhering tissue and 4 ligatures (4-0 silk) are tied loosely around it with about 1mm spacing. The incision is closed in layers and the wound treated with topical antibiotics.

30

Evaluation of allodynia

Static allodynia is measured using Semmes-Weinstein von Frey hairs

39
41

(Stoelting, Illinois, U.S.A.). Animals are placed into wire mesh bottom cages allowing access to the underside of their paws. Animals are habituated to this environment prior to the start of the experiment. Static allodynia is tested by touching the plantar surface of the animals right hind paw with von Frey hairs in ascending order of force (0.7, 1.2, 1.5, 2, 3.6, 5.5, 8.5, 11.8, 15.1 and 29g) for up to 6sec. Once a withdrawal response is established, the paw is re-tested, starting with the next descending von Frey hair until no response occurred. The highest force of 29g lifted the paw as well as eliciting a response, thus represented the cut off point. The lowest amount of force required to elicit a response is recorded as the PWT in grams.

Dynamic allodynia is assessed by lightly stroking the plantar surface of the hind paw with a cotton bud. Care is taken to perform this procedure in fully habituated rats that are not active to avoid recording general motor activity. At least three measurements are taken at each time point the mean of which represented the paw withdrawal latency (PWL). If no reaction is exhibited within 15s the procedure is terminated and animals are assigned this withdrawal time. Thus 15s effectively represents no withdrawal. A withdrawal response is often accompanied with repeated flinching or licking of the paw. Dynamic allodynia is considered to be present if animals responded to the cotton stimulus before 8s of stroking.

(S,S)- and racemic reboxetine may also be used according to the present invention for the treatment of nociceptive pain. The activity of (S,S)- and racemic reboxetine in the treatment of nociceptive pain may be measured according to the following test protocols.

Hotplate

Experimental Procedure: Charles River male Sprague Dawley rats (75-200g) are placed on a hot plate (Ugo Basile, Italy) maintained at $55 \pm 5^\circ\text{C}$. The time between placement of the animal on the hot plate and occurrence of either licking of fore or hind paw, shaking or jumping off the surface is measured. Baseline measurements will be made and animals reassessed following drug

40
42

administration. The cut off time for hot plate latencies is set at 20 seconds to prevent tissue damage.

Ovariectomy (OVX)

5

Experimental Procedure: Charles River female Sprague Dawley rats (175-200g) are placed into an anaesthetic chamber and anaesthetised with a 2% isoflurane O₂ mixture. During surgery, anaesthesia is maintained via a nose cone. OVX is performed via a midline incision (2cm in length) in the linea alba, whilst the animal is on a heat blanket. The ovarian ligaments and cervix are ligated with 5-0 silk, using a single clamp technique. The ovaries and uterus are then removed. The abdominal wall is closed using 4 simple interrupted sutures and the skin closed using 4 wound clips. Immediately after surgery animals are placed in individual plexiglass chambers. Once the animal has recovered from the anaesthetic the abdominal body postures are recorded in 30 min bins at various time points. Postures scored are humpback position, contraction of the muscle of the abdomen associated with inward movements of the hind limb, stretching of the body and squashing of the lower abdomen against the floor. Each of these behaviours is scored as one posture.

15
20

Brennan

Experimental Procedure: Charles River male Sprague Dawley rats (125-250g) are placed into an anaesthetic chamber and anaesthetised with a 2% isoflurane O₂ mixture. During surgery, anaesthesia is maintained via a nose cone. The plantar aspect of the right hind paw is cleaned with 50% ethanol. A 1cm long longitudinal incision is made with a number 11 blade through the skin and fascia of the plantar aspect of the foot, starting 0.5cm from the proximal edge of the heel and extending toward the toes. The plantaris muscle is elevated using forceps and incised longitudinally, the muscle origin and insertion remain intact. After haemostasis with gentle pressure, the skin is closed with two simple sutures of braided silk.

25
30

41
43**Behavioural endpoint measures****Punctate allodynia**

- 5 Experimental procedure: Animals are habituated to wire bottom test cages prior to the assessment of allodynia. Punctate allodynia is evaluated by application of von Frey hairs (Stoelting, Wood Dale, Illinois, U.S.A.) in ascending order of force (0.6, 1, 1.4, 2, 4, 6, 8, 10, 15 and 26 grams) to the plantar surface of hind paws. Each von Frey hair is applied to the paw for a
- 10 maximum of 6 seconds, or until a withdrawal response occurs. Once a withdrawal response to a von Frey hair is established, the paw is re-tested, starting with the filament below the one that produced a withdrawal, and subsequently with the remaining filaments in descending force sequence until no withdrawal occurs. The highest force of 26g lifts the paw as well as
- 15 eliciting a response, thus representing the cut off point. Each animal has both hind paws tested in this manner. The lowest amount of force required to elicit a response is recorded as paw withdrawal threshold (PWT) in grams. Static allodynia is defined as present if animals respond to a stimulus of, or less than, 4g, which is innocuous in normal rats.

20

Dynamic allodynia

- Experimental procedure: Dynamic allodynia is assessed by lightly stroking the plantar surface of the hind paw with a cotton bud. Care is taken to perform
- 25 this procedure in fully habituated rats that are not active, to avoid recording general motor activity: At least two measurements are taken at each time point, the mean of which represents the paw withdrawal latency (PWL). If no reaction is exhibited within 15s the procedure is terminated and animals assigned this withdrawal time. Thus, 15s effectively represents no withdrawal.
- 30 A withdrawal response is often accompanied with repeated flinching or licking of the paw. Dynamic allodynia is considered to be present if animals responded to the cotton stimulus within 8s of commencing stroking.

42
44Radiant heat paw withdrawal

Experimental procedure: Thermal paw withdrawal is assessed using the rat plantar test (Ugo Basile, Italy) following a modified method of Hargreaves et al., 1988. Rats are habituated to the apparatus that consists of three individual perspex boxes on an elevated glass table. A mobile radiant heat source is located under the table and focused onto the hind paw and paw withdrawal latencies (PWL) are recorded. There is an automatic cut off point of 22.5 s to prevent tissue damage. PWL are taken 2–3 times for both hind paws of each animal, the mean of which represents baselines for right and left hind paws. The apparatus is calibrated to give a PWL of approximately 10 s.

Weight bearing

Experimental procedure: Animals are examined for hypersensitivity in the weight-bearing test, using an "Incapacitance tester" (Linton Instruments, Diss, Norfolk, U.K.). Rats were positioned with their fore limbs up on a perspex slope and hind limb weight distribution was measured via force transducers under each of the hind paws. Each animal is placed in the apparatus and the weight load exerted by the hind paws is noted. The difference in weight bearing is calculated by subtracting the ipsilateral (injured) paw from the contralateral paw (normal) and this constitutes the raw data.

(S,S)- and racemic reboxetine may also be used according to the present invention for the treatment of inflammatory pain. The activity of (S,S)- and racemic reboxetine in the treatment of inflammatory pain may be measured according to the following test protocol.

CFA-induced weight bearing deficits in rats

30

Male 7-week-old SD rats are fasted overnight. CFA (300 µg of *Mycobacterium Tuberculosis* H37 RA (Difco Laboratories) in 100 µL of liquid paraffin (Wako)) is injected into the rat's right hind footpad. Two days after the administration of CFA, the changes in hind paw weight distribution

43
45

- between the left (ipsilateral) and the right (contralateral) limbs are measured as an index of pain by using Linton Incapacitance tester (Linton Instrumentation, UK). The test compound suspended in 0.1% MC (Wako) is administered orally in a volume of 1 mL per 100 g body weight. Each animal is placed in the apparatus and the weight load exerted by the hind paws is measured before, 1, 2 and 4 hours after drug administration.

Carrageenin-induced mechanical hyperalgesia in rats

- Male 4-week-old SD rats are fasted overnight. Hyperalgesia is induced by intraplantar injection of λ -carrageenin (0.1 ml of 1% w/v solution in saline, Zushikagaku). The test compound (1ml of 0.1% methylcellulose/100g body weight) is given orally at 5.5 hours after the carrageenin injection. The paw withdrawal threshold (gram) is measured by analgesimeter (Ugo Basile) at 3.5, 4.5, 6.5 and 7.5 hours after the carrageenin injection. (Randall L.O. & Selitto I.J., *Arch. Int. Pharmacodyn.* 111, 409-419, 1957)

Carrageenin-induced thermal hyperalgesia in rats

- Male 4-week-old SD rats are fasted overnight. Hyperalgesia is induced by intraplantar injection of λ -carrageenin (0.1 ml of 1% w/v solution in saline, Zushikagaku) into the right hindpaw of the rats. The test compound (1ml of 0.1% methylcellulose/100g body weight) is given orally at 5 hours after the carrageenin injection. Rats are placed in plastic cages of plantar test apparatus (Ugo Basile) and the mobile radiant heat source is focused on right hind paw of the rats. The thermal paw-withdrawal latency (sec.) is measured before and 3, 4, 6 and 7 hours after the carrageenin injection.

- (S,S)- and racemic reboxetine may also be used according to the present invention for the treatment of visceral pain. The activity of (S,S)- and racemic reboxetine in the treatment of visceral pain may be measured according to the following test protocols.

4A
4b

Several models are available to determine if (S,S)- and racemic reboxetine are effective in treating disorders of the viscera. These models include a LPS model (Eutamene H *et al*, *J Pharmacol Exp Ther* 2000 295 (1):162-7), a TNBS model (Diop L. *et al*, *Gastroenterology* 1999, 116, 4(2): A986), a IBD
5 model (Clemett D, Markham A, *Drugs* 2000 Apr;59(4):929-56), a pancreatic pain model (Isla AM, *Hosp Med* 2000 Jun;61(6):386-9) and a visceral non digestive pain model (Bouchier M *et al*, *J Urol* 2000 Jul;164(1):203-8).

TNBS-induced chronic visceral allodynia in rats

10

In this experimental model of colonic distension in awake rats, previous injection of trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS) into the proximal colon lowered the visceral pain threshold.

15 **Materials and methods:** Male Sprague-Dawley rats weighing 340-400 g are used. The animals are housed 3 per cage in a regulated environment ($20 \pm 1^\circ\text{C}$, $50 \pm 5\%$ humidity, with light 8:00 am to 8:00 pm). At day 0, under anesthesia (ketamine 80 mg/kg *i.p.*; acepromazine 12 mg/kg *i.p.*), the injection of TNBS (50 mg/kg in ethanol 30 %), or saline (1.5 ml/kg) for control
20 rats, is performed into the proximal colon wall (1 cm from the cecum). After the surgery, animals are individually housed in polypropylene cages and kept in a regulated environment ($20 \pm 1^\circ\text{C}$, $50 \pm 5\%$ humidity, with light 8:00 a.m. to 8:00 p.m.) during 7 days. At day 7 after TNBS administration, a balloon (5-6 cm length) is inserted by anus, and kept in position (tip of balloon 5 cm from
25 the anus) by taping the catheter to the base of the tail. Oral administration of the test compound is performed 1 h before the colonic distension cycle: the balloon is progressively inflated by steps of 5 mm Hg (0.667 kPa), from 0 to 75 mm Hg, each step of inflation lasting 30 s. Each cycle of colonic distension is controlled by a standard barostat. The threshold (mm Hg) corresponds to
30 the pressure which produced the first abdominal contraction, and the cycle of distension is then discontinued. The colonic threshold is determined after performance of four cycles of distension on the same animal.

245
47**LPS-induced rectal hypersensitivity in rats**

Intraperitoneal injection of bacterial lipo-polysaccharide (LPS) has been
5 shown to induce rectal hyperalgesia in awake rats.

Materials and methods: Animals are surgically prepared for electromyography:
rats are anaesthetized by intraperitoneal injection of acepromazine (0.6
mg/kg) and ketamine (120 mg/kg). Three groups of three electrodes are
10 implanted in the abdominal external oblique musculature, just superior to the
inguinal ligament. Electrodes are exteriorized on the back of the neck and
protected by a glass tube attached to the skin. Animals are individually
housed in polypropylene cages and kept in a temperature-controlled room
(21°C). Food (UAR pellets, Epinay, France) and water are provided ad libitum.

15 Electromyographic recordings begin five days after surgery. The electrical
activity of abdominal striated muscles is recorded with an electro-
encephalograph machine (Mini VIII Alvar, Paris, France) using a short time
constant (0.03 s) to remove low-frequency signals (< 3 Hz) and a paper speed
20 of 3.6 cm/min. Spike bursts are recorded as an index of abdominal
contractions.

Distension procedure: Rats are placed in plastic tunnels (6 cm diameter x 25
cm long), where they cannot move, escape, or turn around, in order to prevent
25 damage to the balloon. Animals are accustomed to this procedure for four
days before rectal distension in order to minimize stress reactions during
experiments. The balloon used for distension is an arterial embolectomy
catheter (Fogarty, Edwards Laboratories Inc.). Rectal distension is performed
by insertion of the balloon (2 mm diameter x 2 cm long) into the rectum, at 1
30 cm from the anus, and catheter is fixed at the base of the tail. It is inflated
progressively with tepid water by steps of 0.4 ml, from 0 to 1.2 ml, each step
of inflation lasting 5 min. To detect possible leakage, the volume of water
introduced in the balloon is checked by complete removal with a syringe at the
end of the distension period.

Experimental protocol: Rats are injected i.p. with LPS (1 mg/kg (*Escherichia coli*, serotype O111:B4) Sigma-Aldrich Chemical Co., St Louis, MO.) or its vehicle, and rectal distension with concomitant electromyographic recording of abdominal contractions is performed 9 and 12 h after this administration. To determine the antinociceptive properties of (S,S)- or racemic reboxetine in hyperalgesia conditions, the test compound or the vehicle (NaCl 0.9 % 0.3 ml/rat) are administered per os 1 h before rectal distension but preceded (12 h) by injection of LPS (1 mg/kg i.p.).

10

Drugs: All compounds are dissolved in sterile NaCl (0.9 % isotonic saline) immediately before use.

Example

15

The following study is carried out to assess the efficacy of (S,S)-reboxetine in the treatment of patients with post-herpetic neuralgia (PHN) who fail to respond to gabapentin (GBP) treatment.

20 Study Population: Male or female patients aged 18 years or older, with pain present more than 3 months after healing of the Herpes Zoster skin rash and who are also GBP treatment failures. No upper limit on the duration of PHN is imposed. GBP failures are defined as either:

Those patients who show no or minimal improvement on the Patient Global Impression of Change (PGIC) after treatment with GBP (1800 mg/day) administered for a period of 2 weeks

25

Or

Those who are unable to tolerate doses of GBP less than or equal to 1800 mg/day.

30

Study Design: Randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-treatment (placebo and active), age-stratified study in patients aged 18 years or older, who suffer from PHN. The study is comprised of 3 phases: (i) 7-weeks screening including 4-weeks GBP treatment, (ii) 5-weeks randomized

47
29

treatment, and (iii) 1-week follow-up period.

- All patients who meet entry criteria initially enter a 1-week run-in period during which a daily pain diary will be maintained. Thereafter, if the severity of pain
- 5 meets relevant criteria for inclusion in the study, patients enter a 4-week period during which they will receive GBP treatment. Subsequently, the patients enter a 2-week washout period prior to randomization. Those patients who, at the end of the GBP treatment period, are identified as treatment
- 10 failures and who meet randomization criteria after the two-week washout, are randomized to receive either placebo or (S,S)-reboxetine treatment for a period of 5 weeks according to an age-stratified randomization..

The GBP dosing regimen is as shown in the table below.

Day	1	2	3-6	7-9	10-12	13-28
Mg/day	300	600	900	1200	1500	1800
Regimen	OD	BID	TID	TID	TID	TID

- 15 OD = once daily; BID = twice daily; TID = 3 times daily

Randomisation to (S,S)-reboxetine or placebo is age-stratified to those aged less than 75 (<75, non-elderly) or to those aged 75 or more (≥75, elderly).

- 20 These 2 age-stratified groups receive treatment medication in the following manner.

Day (Treatment)	1-7	8-14	15-21	22-28	29-35
Non-elderly dose (mg/day)	2	4	6	4 or 6	4 or 6
Elderly dose (mg/day)	1	2	3	2, 3 or 4	2, 3 or 4
Regimen	OD	OD	OD	OD	OD

Non-elderly Patients

- 25 Non-elderly patients characterized by good tolerability at 6 mg/day are maintained at this dose for the remaining period of double-blind treatment. In

48
50

cases of poor tolerability in these patients, there is a provision for dose reduction at the end of treatment week 3 and week 4 from 6mg/day to 4mg/day. This is the only permissible dose reduction in the study.

5 Elderly Patients

- For patients characterized by good tolerability at 3 mg/day, the dose is routinely increased to 4 mg/day at the end of week 3 (V6). In case of poor tolerability, a single step dose reduction is allowed in the following manner: (i) at the end of week 3, from 3 to 2 mg/day, (ii) at the end of week 4, from either 4 to 3mg/day or from 3mg/day to 2 mg/day. Therefore, patients receive either 2, 3 or 4 mg/day.

Endpoints

Primary Endpoint(s):	• Change from baseline in weekly-average pain score. Pain intensity is based on the daily pain diary rating scale of 0-10.
Secondary Endpoints:	• Responder rate (30% & 50% reduction in average pain score from baseline to end-point). • Weekly average sleep interference scores from the daily sleep diary. • SF-McGill pain questionnaire. • Patient Global Impression of Change. • Clinical Global Impression of Change. • Patient Reported Outcomes • SF-36. • Hospital Anxiety and Depression Scale.

40
51CLAIMS

1. Use of (S,S)- or racemic reboxetine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a pain condition selected from neuropathic pain, nociceptive pain, cancer pain, back pain, inflammatory pain, musculo-skeletal disorders, visceral pain, pain from strains/sprains, post-operative pain, posttraumatic pain, burns, renal colic, acute pain, central nervous system trauma, head pain, and orofacial pain.
2. Use according to claim 1, wherein the pain condition is neuropathic pain.
3. Use according to claim 1, wherein the pain condition is nociceptive pain.
4. Use according to claim 1, wherein the pain condition is cancer pain.
5. Use according to claim 1, wherein the pain condition is inflammatory pain.
6. Use according to claim 1, wherein the pain condition is visceral pain.
7. A method for the treatment of a pain condition selected from neuropathic pain, nociceptive pain, cancer pain, back pain, inflammatory pain, musculo-skeletal disorders, visceral pain, pain from strains/sprains, post-operative pain, posttraumatic pain, burns, renal colic, acute pain, central nervous system trauma, head pain, and orofacial pain in a mammal, including a human, the method comprising administering to the mammal an effective amount of (S,S)- or racemic reboxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
8. Use of optically pure (S,S)-reboxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said compound being substantially free of (R,R)-reboxetine, in the manufacture of a medicament for the treatment of pain in a

50
52

patient refractory to an alpha-2-delta ligand.

9. Use according to claim 8, wherein the pharmaceutically acceptable salt of (S,S)-reboxetine is the succinate.

5

10. Use according to claim 8 or claim 9, wherein the pain is neuropathic pain.

10

11. Use according to claim 10, wherein the neuropathic pain is post-herpetic neuralgia.

15

12. A method for the treatment of pain in a patient refractory to an alpha-2-delta ligand, the method comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of optically pure (S,S)-reboxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said compound being substantially free of (R,R)-reboxetine.

20

13. Use of (S,S)- or racemic reboxetine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for use as a mental performance or mood enhancer.

25

14. A method of increasing mental performance or enhancing mood, the method comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of (S,S)- or racemic reboxetine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

51
53UsoCampo de la Invención

Esta invención se refiere a varios usos para tratar el dolor de la (S,S)- o reboxetina racémica.

Descripción de la Técnica Anterior

La Patente de Estados Unidos N° 4.229.449 describe el compuesto (RR, SS)-2-[α -(2-etoxifenoxi)bencil]morfolina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, que poseen propiedades antidepresivas útiles. Este compuesto se conoce también como reboxetina racémica.

Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada. Para describir un compuesto ópticamente activo se usan los prefijos R y S para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. Para una estructura química dada, los miembros de un par de enantiómeros son idénticos con la excepción de que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Un estereoisómero específico puede denominarse también enantiómero, y una mezcla 1:1 de tales isómeros a menudo se denomina mezcla enantiomérica o racémica.

Cuando existen dos centros quirales en una molécula, hay cuatro estereoisómeros posibles: (R,R), (S,S), (R,S), y (S,R). De éstos, (R,R) y (S,S) son un ejemplo de un par de enantiómeros (imágenes especulares entre sí), que típicamente comparten propiedades químicas y puntos de fusión como cualquier otro par enantiomérico. Sin embargo, las imágenes especulares de (R,R) y (S,S) no son superponibles sobre (R,S) y (S,R). Esta relación se denomina diastereoisomérica.

Químicamente, la reboxetina racémica tiene dos centros quirales y se define como el par enantiomérico (R,R) y (S,S). Actualmente, la reboxetina está disponible en el mercado sólo como una mezcla racémica de enantiómeros (R,R) y (S,S) en una proporción 1:1 y la referencia en este documento al nombre genérico "reboxetina" se refiere a su mezcla enantiomérica o racémica. La reboxetina se vende en el mercado con los nombres comerciales EDRONAX™, PROLIFT™, VESTRA™, y NOREBOX™.

En el documento GB-A-2167407, que se incorpora en su totalidad como referencia, se describe la (S,S)-reboxetina y compuestos relacionados.

La reboxetina no actúa como la mayoría de antidepresivos. A diferencia de los antidepresivos tricíclicos, e incluso los inhibidores selectivos de la recaptación

52
54

de serotonina (SSRI), la reboxetina no es eficaz en el ensayo de hipotermia 8-OH-DPAT, lo cual indica que la reboxetina no es un SSRI. Véase Brian E. Leonard, 'Noradrenaline in basic models of depression'. *European Neuropsychopharmacol*, 7 Suppl. 1 páginas. S11-6 y S71-3 (abril 1997), incorporado en este documento como

5 referencia en su totalidad. La (S,S)-reboxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina, con una actividad de inhibición de la recaptación de serotonina sólo marginal y sin actividad inhibidora de la recaptación de dopamina. La reboxetina no presenta actividad de unión anticolinérgica en diferentes modelos animales, y carece sustancialmente de actividad inhibidora de monoamina oxidasa

10 (MAO).

Se sabe que la (S,S)-reboxetina posee una selectividad muy mejorada para la recaptación de norepinefrina con respecto a la recaptación de serotonina. En consecuencia, el documento WO 01/01973 describe un método para inhibir selectivamente la recaptación de norepinefrina, comprendiendo el método la etapa de

15 administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición a un individuo, comprendiendo la composición un compuesto que tiene una selectividad farmacológica de serotonina (Ki)/norepinefrina (Ki) de al menos aproximadamente 5000. El documento describe adicionalmente varios usos nuevos de (S,S)- y reboxetina racémica, incluyendo en el tratamiento del dolor crónico, neuropatía periférica, fibromialgia y otros trastornos somatoformes y migrañas.

20

Hay una importante necesidad médica de terapias mejoradas para muchos tipos de afecciones dolorosas. Sorprendentemente se ha descubierto que la (S,S)- y la reboxetina racémica pueden usarse en el tratamiento de otras afecciones dolorosas además de las descritas anteriormente.

25 Un ligando del receptor alfa-2-delta es cualquier molécula que se une a cualquier subtipo de la subunidad alfa-2-delta del canal de calcio humano. La subunidad alfa-2-delta del canal de calcio comprende varios subtipos receptores que se han descrito en la bibliografía: por ejemplo, véase N. S. Gee, J. P. Brown, V. U. Dissanayake, J. Offord, R. Thurlow, y G. N. Woodruff, *J-Biol-Chem* 271 (10):5768-76, 1996, (tipo 1); Gong, J. Hang, W. Kohler, Z. Li, y T-Z. Su, *J Membr. Biol.* 184 (1):35-43, 2001, (tipos 2 y 3); E. Marais, N. Klugbauer, y F. Hofmann, *Mol.Pharmacol.* 59 (5):1243-1248, 2001. (tipos 2 y 3), y N. Qin, S. Yagel, M. L. Momplaisir, E. E. Codd, y M. R. D'Andrea. *Mol.Pharmacol.* 62 (3):485-496, 2002, (tipo 4). Pueden conocerse también como análogos de GABA.

30

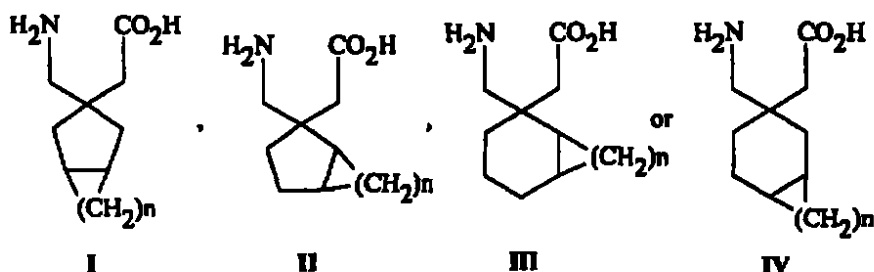
43
55

Se han descrito ligandos de alfa-2-delta para varias indicaciones. El que mejor se conoce es el ligando de alfa-2-delta, gabapentina (Neurontin®), ácido 1-(aminometil)-ciclohexilacético, que se describió por primera vez en la bibliografía de patentes en la familia de patentes en la que está incluido el documento US-A-4024175. El compuesto está aprobado para el tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático.

En el documento EP-A-641330 se describe un segundo ligando de alfa-2-delta, pregabalina, ácido (S)-(+)-4-amino-3-(2-metilpropil)butanoico, como un tratamiento anticonvulsivo útil en el tratamiento de la epilepsia y en el documento EP-A-934061 se describe el mismo compuesto para el tratamiento del dolor.

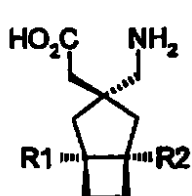
En los siguientes documentos se describen otros ligandos de alfa-2-delta adicionales.

La Publicación de la Solicitud de Patente Internacional N° WO-A-01/28978, describe una serie de nuevos aminoácidos bicíclicos, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus profármacos de fórmula:

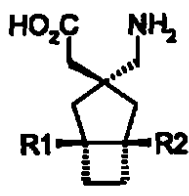


en las que n es un número entero de 1 a 4. Cuando hay estereocentros, cada centro puede ser independientemente R o S, siendo los compuestos preferidos los de las Fórmulas I-4 anteriores en las que n es un número entero de 2 a 4.

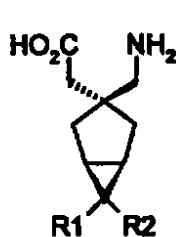
La Publicación de la Solicitud de Patente Internacional N° WO-A-02185839 describe ligandos de alfa-2-delta de las siguientes fórmulas:



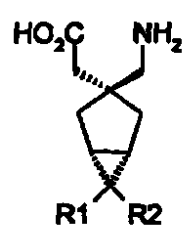
(I)



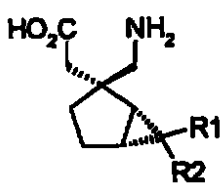
(II)



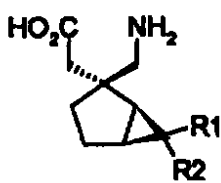
(III)



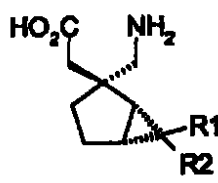
(IV)



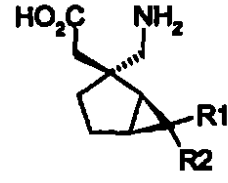
(V)



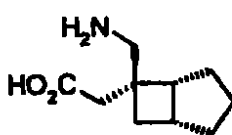
(VI)



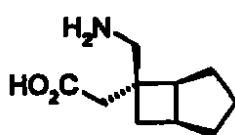
(VII)



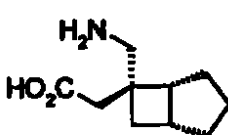
(VIII)



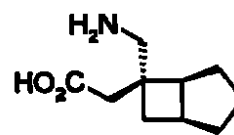
(IX)



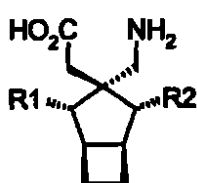
(X)



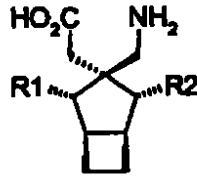
(XI)



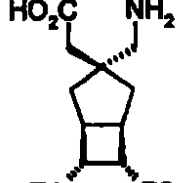
(XII)



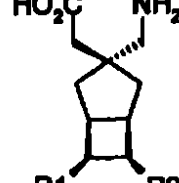
(XIII)



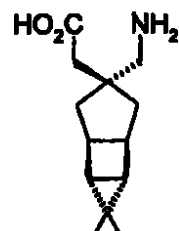
(XIV)



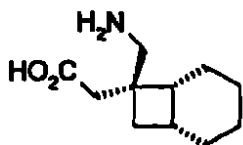
(XV)



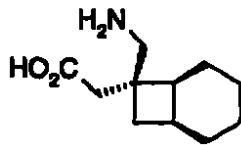
(XVI)



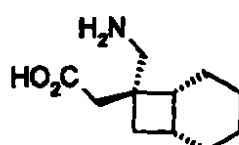
(XVII)



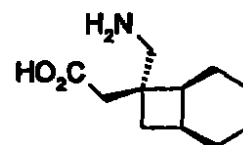
XVIII



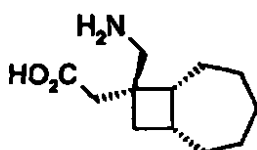
XIX



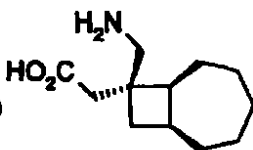
XX



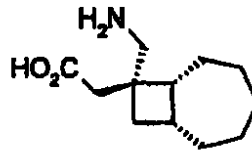
XXI



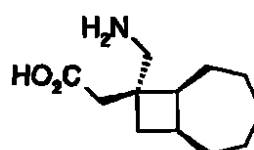
XXII



XXIII



XXIV



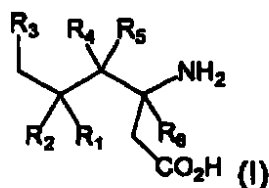
XXV

en las que cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre H, alquilo
 5 lineal o ramificado de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbo-

CS
57

no, fenilo y bencilo, con la condición de que, excepto en el caso de un compuesto de triciclooctano de fórmula (XVII), R^1 y R^2 no sean simultáneamente hidrógeno; para uso en el tratamiento de varias indicaciones, incluyendo dolor

La Publicación de la Solicitud de Patente Internacional N° WO-A-03/082807, describe compuestos de la fórmula I, presentada a continuación:



en la que R_1 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor;

R_2 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor; o o

R_1 y R_2 , junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de tres a seis miembros;

R_3 es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_6)alquilo(C_1-C_3), fenilo, fenil-alquilo(C_1-C_3), piridilo, piridil-alquilo(C_1-C_3), fenil-N(H)-, o piridil-N(H)-, donde cada uno de los restos alquilo anteriores pueden estar opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor, preferiblemente con cero a tres átomos de flúor y donde dicho fenilo y dicho piridilo y los restos fenilo y piridilo de dichos fenil-alquilo(C_1-C_3) y dichos piridil-alquilo(C_1-C_3), respectivamente pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, seleccionados independientemente entre cloro, fluoro, amino, nitro, ciano, alquilamino (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor,

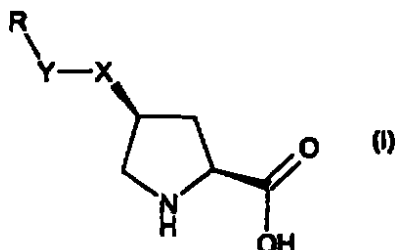
R_4 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor;

R_5 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor; y

R_6 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

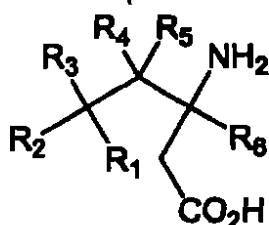
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La Publicación de la Solicitud de Patente Internacional N° WO-A-04/039367, describe compuestos de la fórmula (1), presentada a continuación:



X es O, S, NH o CH₂ e Y es CH₂ o un enlace directo, o Y es O, S o NH y X es CH₂; y

- R es un cicloalquilo de 3-12 miembros, heterocicloalquilo de 4-12 miembros, arilo o heteroarilo, donde cualquier anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre
- halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, hidroxycarbonilo,
 - alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆,
 - alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo
 - 10 C₁-C₆, perfluoroalcoxi C₁-C₆,
 - alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, di-alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆,
 - acilo C₁-C₆, aciloxi C₁-C₆, aciloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, acilamino C₁-C₆,
 - alquiltio C₁-C₆, alquiltiocarbonilo C₁-C₆, alquiltioxo C₁-C₆, alcóxicarbonilo C₁-
 - 15 C₆,
 - alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₆, di-alquilaminosulfonilo C₁-C₆, cicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, fenilo y heteroarilo monocíclico;
 - o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
 - 20 La Publicación de la Solicitud de Patente Internacional N° WO-A-05/030700, describe compuestos de la fórmula (1), presentada a continuación:



(I)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

- R₁ es un átomo de hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor;

R_2 es un átomo de hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor; o

R_1 y R_2 , junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de tres a seis miembros;

5 R_3 es un átomo de hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_3), fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_3), piridilo o piridil-alquilo (C_1-C_3), donde los restos o sustituyentes alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a nueve átomos de flúor, preferiblemente de cero a tres átomos de flúor y los sustituyentes fenilo y piridilo y los restos fenilo y piridilo de los sustituyentes fenil-alquilo (C_1-C_3) y piridil-alquilo (C_1-C_3) están opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes, preferiblemente con cero a dos sustituyentes, seleccionados independientemente entre cloro, flúor, amino, nitro, ciano, hidroxil, alquilamino (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor, y alcoxi (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor,

15 R_4 es un átomo de hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor;

R_5 es un átomo de hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor;

20 R_4 y R_5 , junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de tres a seis miembros; y

R_6 es un átomo de hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);

con la condición de que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 no sean simultáneamente átomos de hidrógeno.

25 Otros ligandos de alfa-2-delta incluyen gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acética, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, ácido C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (1 α ,3 α ,5 α)-(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, 30 ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, ácido (2S,4S)-4-(3-fluoro-fenoximetil)-pirrolidina-2-carboxílico, ácido (2S,4S)-4-(2,3-difluorobenzil)-pirrolidina-2-carboxílico, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)prolina, (2S,4S)-4-(3-cloro fenoxi)prolina, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico, o sales farmacéuticamente aceptables 35 de la misma

La gabapentina se ha aplicado con éxito en el tratamiento del dolor en un gran número de pacientes. Por ejemplo, M Backonja et al., JAMA, 280, 1831-1836 (1998) informa sobre la eficacia y seguridad de la gabapentina para reducir el dolor atribuido a la neuropatía periférica de la diabetes. Se observaron puntuaciones estadísticamente significativas tanto en las medidas de eficacia primaria como en numerosas medidas de respuesta secundanas de dolor para los pacientes tratados con gabapentina frente a los que recibían placebo. Aproximadamente 60% de los pacientes que recibían gabapentina anotaron al menos una mejoría moderada (es decir una puntuación de 1 ó 2) en la Impresión Global del Cambio por parte del Paciente (ésta es una escala de 1 a 7, donde 1 representa una mejoría notable en el estado, 2 mejoría moderada, 3 una mejoría mínima, 4 no representa ningún cambio, 5 un empeoramiento mínimo, 6 un empeoramiento moderado y 7 un deterioro notable en el estado). Véase "A randomized, placebo-controlled trial", R. H Dworkin et al. *Neurology* 60, 1274-1283 (2003).

Como puede observarse a partir del estudio anterior, sigue existiendo una proporción de pacientes que padecen dolor, especialmente dolor neuropático que por razones que no se entienden no responde al tratamiento con ligandos de alfa-2-delta tales como gabapentina. Para los propósitos de la presente invención "un paciente que no responde al tratamiento" se define como un paciente que anota una mejoría mínima o un empeoramiento en la Impresión Global del Cambio por parte del Paciente, es decir una puntuación de 3 o superior.

D. A. Simpson, *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, 3(2), 53-62 (2001) informa que la gabapentina es eficaz en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. El documento describe además que pacientes que reciben gabapentina más venlafaxina, que es un potente inhibidor de la recaptación tanto de serotonina como de norepinefrina, así como un inhibidor débil de la recaptación de dopamina, mostraban mejorías significativas en la reducción de dolor, alteraciones del estado de ánimo y la calidad de vida. El autor concluye que el tratamiento adicional con venlafaxina es eficaz en pacientes que no responden a la monoterapia con gabapentina.

Se ha descubierto que, sorprendentemente el inhibidor de la recaptación de norepinefrina de alta selectividad (S,S)-reboxetina es eficaz para tratar el dolor en pacientes que no corresponden al tratamiento con ligandos de alfa-2-delta tales como gabapentina. Esto es contrario a lo esperado, ya que basándose en las enseñanzas de la técnica anterior, se consideraba necesario que un compuesto poseye-

ra actividad inhibidora de la recaptación tanto de serotonina como de norepinefrina para que fuera eficaz en el tratamiento del dolor en pacientes que no respondían a gabapentina.

5 También se ha descubierto que, sorprendentemente, la (S,S)-reboxetina y la reboxetina racémica muestran eficacia como potenciadores del rendimiento mental y del estado de ánimo.

Sumario de la Invención

10 De acuerdo con un primer aspecto de la invención se proporciona el uso de (S,S)-reboxetina o reboxetina racémica, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección dolorosa seleccionada entre:

15 dolor neuropático (definido como el dolor causado por una lesión o disfunción del sistema nervioso, incluyendo neuropatía diabética, neuralgia post herpética, neuropatía por cáncer, neuropatía por VIH, neuralgia trigeminal, dolor de miembro fantasma, síndrome del túnel del carpo, dolor neuropático causado por alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia o deficiencias de vitaminas, dolor central que se produce después de una apoplejía y dolor causado por esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson y epilepsia),

20 dolor nociceptivo (incluyendo dolor nociceptivo agudo de moderado a severo), dolor de cáncer (incluyendo dolor relacionado con tumores, por ejemplo dolor de huesos, dolor de cabeza y dolor facial, dolor visceral, dolor asociado con la terapia contra el cáncer, tal como síndromes que aparecen después de una quimioterapia, síndromes de dolor post-quirúrgico crónico, síndromes que aparecen después de radiación y síndromes de dolor agudo relacionados con cáncer tales como los causados por interacciones terapéuticas tales como toxicidad de quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal y radioterapia).

25 dolor de espalda (incluyendo dolor de espalda debido a hernias o roturas de discos intervertebrales o anomalías de las articulaciones de las facetas lumbares, articulaciones sacroiliacas, músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior), dolor inflamatorio (incluyendo dolor artrítico, enfermedad reumatoide, artritis reumatoide y osteoartritis sintomática),

30 trastornos músculo-esqueléticos (incluyendo mialgia, espondilitis, artropatías sero-negativas (no reumatoideas) reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenolisis, polimiositis y piomiositis),

- dolor visceral tal como dolor cardíaco y vascular (incluyendo dolor causado por angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud esclerodermia e isquemia de músculo esquelético), y dolor causado por trastornos gastrointestinales (incluyendo dolor visceral digestivo, dolor visceral no digestivo, trastornos funcionales del intestino (FBD), enfermedades inflamatorias del intestino (IBD), reflujo gastro-esofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable (IBS), síndrome del dolor abdominal funcional (FAPS), enfermedad de Crohn, ileítis y colitis ulcerosa, dolor asociado con dismenorrea, dolor pélvico, cistitis y pancreatitis),
- 10 dolor de torcedura/esguinces,
- dolor post-operatorio (dolor después de cualquier tipo de procedimiento quirúrgico),
- dolor post-traumático,
- quemaduras,
- 15 cólico renal,
- dolor agudo,
- traumatismo del sistema nervioso central,
- dolor de cabezal (incluyendo dolor de cabeza en racimos), y
- dolor orofacial (incluyendo dolor dental y dolor miofascial temporomandibular).
- 20

En un segundo aspecto, la invención comprende un método para el tratamiento de una afección dolorosa seleccionada entre:

- dolor neuropático (definido como el dolor causado por una lesión o disfunción del sistema nervioso, incluyendo neuropatía diabética, neuralgia post herpética, neuropatía por cáncer, neuropatía por VIH, neuralgia trigeminal, dolor de miembro fantasma, síndrome del túnel del carpo, dolor neuropático causado por alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia o deficiencias de vitaminas, dolor central que se produce después de una apoplejía y dolor causado por esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson y epilepsia),
- 25
- dolor nociceptivo (incluyendo dolor nociceptivo agudo de moderado a severo), dolor de cáncer (incluyendo dolor relacionado con tumores, por ejemplo dolor de huesos, dolor de cabeza y dolor facial, dolor visceral, dolor asociado con la terapia contra el cáncer, tal como síndromes que aparecen después de una quimioterapia,
- 30
- síndromes de dolor post-quirúrgico crónico, síndromes que aparecen después
- 35

de radiación y síndromes de dolor agudo relacionados con cáncer tales como los causados por interacciones terapéuticas tales como toxicidad de quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal y radioterapia).

5 dolor de espalda (incluyendo dolor de espalda debido a hernias o roturas de discos intervertebrales o anomalías de las articulaciones de las facetas lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior), dolor inflamatorio (incluyendo dolor artrítico, enfermedad reumatoide, artritis reumatoide y osteoartritis sintomática),

10 trastornos músculo-esqueléticos (incluyendo mialgia, espondilitis, artropatías sero-negativas (no reumatoideas) reumatismo no articular, distrofinaopatía, glucogenolisis, polimiositis y piomiositis),

dolor visceral tal como dolor cardíaco y vascular (incluyendo dolor causado por angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud esclerodermia e isquemia de músculo esquelético), y dolor causado por trastornos gastrointestinales (incluyendo dolor visceral digestivo, dolor visceral no digestivo, trastornos funcionales del intestino (FBD), enfermedades inflamatorias del intestino (IBD), reflujo gastro-esofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable (IBS), síndrome del dolor abdominal funcional (FAPS), enfermedad de Crohn, ileítis y colitis ulcerosa, dolor asociado con dismenorrea, dolor pélvico, cistitis y pancreatitis),

dolor de torcedura/esguinces,

dolor post-operatorio (dolor después de cualquier tipo de procedimiento quirúrgico),

dolor post-traumático,

25 quemaduras, cólico renal, dolor agudo,

traumatismo del sistema nervioso central,

dolor de cabeza (incluyendo dolor de cabeza en racimos), y

dolor orofacial (incluyendo dolor dental y dolor miofascial temporomandibular, en un mamífero incluyendo un ser humano, comprendiendo el método administrar al mamífero una cantidad eficaz de (S,S)-reboxetina o reboxetina racémica o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

30 En un tercer aspecto, la invención proporciona el uso de (S,S)-reboxetina ópticamente pura o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, careciendo sustancialmente dicho compuesto de (R,R)-reboxetina, en la fabricación de un me-

dicamento para el tratamiento del dolor en un paciente refractario a un ligando de alfa-2-delta

En un cuarto aspecto, la invención proporciona también un método para el tratamiento del dolor en un paciente refractario a un ligando de alfa-2-delta, comprendiendo el método administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de (S,S)-reboxetina ópticamente pura o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, careciendo sustancialmente dicho compuesto de (R,R)-reboxetina.

En un quinto aspecto, la invención proporciona adicionalmente el uso de (S,S)-reboxetina o reboxetina racémica o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas en la fabricación de un medicamento para uso como potenciador del rendimiento mental o del estado de ánimo.

En un sexto aspecto, la invención proporciona también un método para aumentar el rendimiento mental o mejorar el estado de ánimo, comprendiendo el método administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de (S,S)-reboxetina o reboxetina racémica o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Más adelante se describen otras ventajas y aspectos preferidos de la invención.

20

Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas

Los usos y métodos de la presente invención pueden emplear (S,S)-reboxetina ópticamente pura o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, careciendo sustancialmente dicho compuesto de (R,R)-reboxetina. Las frases "(S,S)-reboxetina ópticamente pura" y "que carece sustancialmente de (R,R)-reboxetina", como se usan en este documento, significan que la composición contiene una mayor proporción de (S,S)-reboxetina en relación con (R,R)-reboxetina. En una realización preferida, las frases significan que la composición consta de al menos 90 por ciento en peso (%en peso) de (S,S)-reboxetina y 10% en peso o menos de (R,R)-reboxetina. En una realización más preferida las frases significan que la composición contiene al menos 97 por ciento en peso de (S,S)-reboxetina y 3% en peso o menos de (R,R)-reboxetina. En una realización aún más preferida, las frases significan que la composición contiene al menos 99 por ciento en peso de (S,S)-reboxetina y 1% en peso o menos de (R,R)-reboxetina. En la realización más preferida, las frases "(S,S)-reboxetina ópticamente pura" y "que carece sustancial-

63
65

mente de su estereoisómero (R,R)" como se usan en este documento, significan que la composición contiene más de 99% en peso de (S,S)-reboxetina. Los porcentajes anteriores se basan en la cantidad total de reboxetina presente en la composición.

5 El primer y segundo aspectos de la presente invención comprenden el uso de (S,S)-reboxetina o reboxetina racémica, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección dolorosa seleccionada entre las indicadas anteriormente.

10 Se apreciará que el término "tratamiento", como se usa en este documento, se refiere al tratamiento curativo, profiláctico y paliativo.

La (S,S)-reboxetina y la reboxetina racémica contienen un grupo básico y, por lo tanto pueden convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable por reacción con un ácido.

15 Las sales de adición de ácidos adecuados se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, hidrocloreto/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno-fosfato/dihidrógeno-fosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Los ejemplos preferidos de sales incluyen las sales mesilato, fumarato y succinato y el succinato es especialmente preferido

20

25 Como revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermut (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Puede prepararse fácilmente una sal farmacéuticamente aceptable de (S,S)-reboxetina o reboxetina racémica de una manera convencional mezclando conjuntamente soluciones de (S,S)-reboxetina o reboxetina racémica y el ácido deseado, según sea apropiado. La sal puede precipitar en la solución y puede recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada

30

La (S,S)-reboxetina o la reboxetina racémica puede administrarse como un producto cristalino o amorfo. Pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización,

35

secado por pulverización o secado por evaporación. Para este propósito se puede usar secado por radiofrecuencia o microondas

La (S,S)-reboxetina o la reboxetina racémica puede administrarse sola o en combinación con uno o más fármacos distintos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de (S,S)-reboxetina o reboxetina racémica y los métodos para su preparación resultarán evidentes fácilmente para los especialistas en la técnica. Se pueden encontrar tales composiciones y métodos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

De acuerdo con la invención, la (S,S)-reboxetina o la reboxetina racémica pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de tal forma que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o se puede emplear la administración bucal o sublingual por medio de la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, grageas (incluyendo rellenas de líquido), chicles, multi- y nanopartículas, geles, soluciones sólidas, liposomas, películas (incluyendo muco-adhesivo), óvulos, pulverizaciones y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina blanda o dura, y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. También pueden prepararse formulaciones líquidas por medio de la reconstitución de un sólido, por ejemplo, desde una bolsita.

La (S,S)-reboxetina o la reboxetina racémica también pueden usarse en formas de dosificación de disolución rápida o de disgregación rápida tales como las

descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 de Liang y Chen (2001).

Para las formas de dosificación de comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir del 1% en peso al 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente del 5% en peso al 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, generalmente los comprimidos contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante constituirá de 1% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 5 % en peso a 20 % en peso de la forma de dosificación.

Generalmente se usan aglutinantes para impartir cualidades de cohesión a una formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos pueden contener también diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada seca por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidratado.

Los comprimidos también pueden contener opcionalmente agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y agentes de deslizamiento tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden constituir de 0,2% en peso a 5% en peso del comprimido, y los agentes de deslizamiento pueden constituir de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos generalmente también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato cálcico, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes generalmente constituyen de 0,25% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes para enmascarar el sabor.

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente 80% del fármaco, de aproximadamente 10% aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de

de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso del diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de disgregante y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante.

5 Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o por medio de un rodillo para formar comprimidos. Como alternativa, las mezclas o porciones de mezclas de los comprimidos pueden granularse en húmedo, en seco o en estado fundido, coagularse en estado fundido o extruirse antes de formar los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; incluso puede estar encapsulada.

10 La formulación de comprimidos se estudia en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

15 Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para liberación inmediata y/o para liberación modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada

20 Se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención en la Patente de Estados Unidos N°. 6 106.864. En Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001) se encuentran detalles de otras tecnologías adecuadas de liberación tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas recubiertas. En el documento WO 00/35298 se describe el uso de un chicle para conseguir liberación controlada.

25 La (S,S)-reboxetina o la reboxetina racémica también se puede administrar directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intrapentoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracranial, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

30 Las formulaciones parenterales típicamente son soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero para algunas aplicaciones, pueden formularse de manera más adecuada como una solución no acuosa estéril o como

una forma seca para usarse junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, se puede llevar a cabo fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica.

La solubilidad de la (S,S)-reboxetina o la reboxetina racémica usada en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse usando técnicas de formulación apropiadas tales como la incorporación de agentes para aumentar la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. De esta manera, los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administración como un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen stents recubiertos con fármacos y microesferas de PGLA.

La (S,S)-reboxetina o la reboxetina racémica también puede administrarse por vía tópica en la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvo fino, apósitos, espumas películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración, véase por ejemplo, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958 de Finnin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen el suministro por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

La (S,S)-reboxetina o la reboxetina racémica también puede administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solo,

como una mezcla, por ejemplo en una mezcla seca con lactosa o como una partícula de componentes mezclados, por ejemplo mezclada con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como una pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrodinámica para producir una neblina fina), o un nebulizador, con o sin usar un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosana o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión de (S,S)-reboxetina o reboxetina racémica, que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o prolongar la liberación del compuesto activo, uno o más propulsores como disolvente y un tensioactivo opcional tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes del uso en una formulación en polvo seco o en suspensión, el producto farmacéutico se microniza hasta un tamaño adecuado para el suministro por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse por cualquier método de trituración adecuado, tal como molino de chorro en espiral, molino de chorro de lecho fluido, procesamiento con fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización de alta presión, o secado por pulverización.

Las cápsulas (preparadas por ejemplo a partir de gelatina o HPMC), blísteres y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse de manera que contengan una mezcla en polvo de (S,S)-reboxetina o reboxetina racémica, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como l-leucina, mannitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferiblemente ésta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para uso en un atomizador usando electrodinámica para producir una neblina fina puede contener de 1 g a 20mg de (S,S)-reboxetina o reboxetina racémica por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender, (S,S)-reboxetina o reboxetina racémica, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar del propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

69
71

Pueden añadirse aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica a las formulaciones de la invención destinadas para la administración por inhalación/intranasal.

5 Las formulaciones para administración por inhalación/intranasal pueden formularse de manera que sean de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, poli(ácido DL-láctico-coalicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

10 En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención típicamente se disponen para administrar una dosis medida o "descarga".

15 La(S,S)-reboxetina o la reboxetina racémica puede administrarse también directamente en el ojo o en el oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica estéril de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo silicona), obleas, lentes y sistemas en partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Se puede incorporar un polímero tal
20 como un poli(ácido acrílico) reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetil-celulosa, hidroxietil-celulosa, o metil-celulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo goma gelana, junto con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Estas formulaciones también pueden suministrarse por iontoforesis.

25 Las formulaciones para administración ocular/aural pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida o programada.

30 Es deseable que la dosis diaria de la composición (por ejemplo comprimido, sello o cápsula) contenga de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg de (S,S)-reboxetina o reboxetina racémica. Más preferiblemente, cada dosis del compuesto contiene aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 10 mg del ingrediente activo, (S,S)-reboxetina o reboxetina racémica. Esta forma de dosificación permite que la dosificación diaria
35 total sea de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg a administrar en una

20
12

o dos dosis orales. Esto permitirá que los comprimidos contengan 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, o 2,5 mg de (S,S)-reboxetina o reboxetina racémica.

De acuerdo con la presente invención, la (S,S)-reboxetina es útil para el tratamiento del dolor en un paciente refractario a un ligando de alfa-2-delta. Para los propósitos de la presente invención, un "paciente refractario a un ligando de alfa-2-delta" se define como un paciente que anota una mejoría mínima o un empeoramiento en la Impresión Global de Cambio por parte del Paciente, es decir una puntuación de 3 o peor, cuando se trata con un ligando de alfa-2-delta.

En una realización, el ligando de alfa-2-delta es gabapentina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Por lo tanto, en una realización preferida, la invención comprende el uso de (S,S)-reboxetina ópticamente pura o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, careciendo sustancialmente dicho compuesto de (R,R)-reboxetina, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor en un paciente que no responde a gabapentina o a una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (en otras palabras un paciente que anota una mejoría mínima o empeoramiento en la Impresión Global de Cambio por parte del Paciente, es decir una puntuación de 3 o peor, cuando se trata con gabapentina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma).

En otra realización, el ligando de alfa-2-delta es pregabalina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Por lo tanto, en una realización preferida, la invención comprende el uso de (S,S)-reboxetina ópticamente pura o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, careciendo sustancialmente dicho compuesto de (R,R)-reboxetina, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor en un paciente que no responde a pregabalina o a una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (en otras palabras un paciente que anota una mejoría mínima o empeoramiento en la Impresión Global de Cambio por parte del Paciente, es decir una puntuación de 3 o peor, cuando se trata con pregabalina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma).

En otra realización, el ligando de alfa-2-delta es el ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)bicyclo-[3.2.0]hept-6-yl]acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por lo tanto, en una realización preferida, la invención comprende el uso de (S,S)-reboxetina ópticamente pura o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, careciendo sustancialmente dicho compuesto de (R,R)-reboxetina, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor en un paciente que no

26
73

responde a ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo-[3.2.0]hept-6-il]acético o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en otras palabras un paciente que observa una mejoría mínima o empeoramiento en la Impresión Global de Cambio por parte del Paciente, es decir una puntuación de 3 o peor, cuando se trata con

5 ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo-[3.2.0]hept-6-il]acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

En otra realización el ligando de-2-delta es ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por lo tanto, en una realización preferida, la invención comprende el uso de (S,S)-

10 reboxetina ópticamente pura o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, careciendo sustancialmente dicho compuesto de de (R,R)-reboxetina, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor en un paciente que no responde a ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético o una sal farmacéuticamente del mismo (en otras palabras un paciente que observa una me-

15 joría mínima o empeoramiento en la Impresión Global de Cambio por parte del Paciente, es decir una puntuación de 3 o peor, cuando se trata con ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

En otra realización, el ligando de alfa-2-delta es (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina o una sal farmacéuticamente de la misma. Por lo tanto, en una

20 realización preferida, la invención comprende el uso de (S,S)-reboxetina ópticamente pura o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, careciendo sustancialmente dicho compuesto de de (R,R)-reboxetina, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor en un paciente que no responde a (2S,4S)-4-

25 (3-clorofenoxi)prolina o a una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (en otras palabras, un paciente que observa una mejoría mínima o empeoramiento en la Impresión Global de Cambio por parte del Paciente, es decir una puntuación de 3 o peor, cuando se trata con (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma).

En otra realización, el ligando de alfa-2-delta es (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)prolina o una sal farmacéuticamente de la misma. Por lo tanto, en una

30 realización preferida, la invención comprende el uso de (S,S)-reboxetina ópticamente pura, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, careciendo sustancialmente dicho compuesto de de (R,R)-reboxetina en la fabricación de un medica-

35 mento para el tratamiento del dolor en un paciente que no responde a (2S,4S)-4-(3-

fluorobencil)prolina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en otras palabras, un paciente que anota una mejoría mínima o empeoramiento en la Impresión Global de Cambio por parte del Paciente, es decir una puntuación de 3 o peor, cuando se trata con (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)prolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma).

De acuerdo con la presente invención, puede usarse (S,S)-reboxetina o reboxetina racémica para el tratamiento del dolor neuropático. La actividad de la (S,S)-reboxetina y de la reboxetina racémica en el tratamiento del dolor neuropático puede medirse de acuerdo con el siguiente protocolo de ensayo.

Animales: Ratas Sprague Dawley macho (200-250 g), obtenidas de Charles River, (Margate, Kent, U.K.) se encierran en grupos de 6. Todos los animales se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (las luces se encienden a las 7 horas 0 minutos) *con alimento y agua ad libitum*. Todos los experimentos se realizan por un observador que desconoce los tratamientos con fármaco.

15

Cirugía CCI en la rata

Los animales se anestesiaron con isoflurano. El nervio ciático se liga como se ha descrito anteriormente por Bennett y Xie, 1988. Los animales se colocan sobre una manta homeotérmica durante la duración del procedimiento. Después de la preparación quirúrgica, se expone el nervio ciático común en la parte media del muslo por disección roma a través del bíceps femoral. Cerca de la trifurcación ciática, se liberan aproximadamente 7 mm del nervio de tejido adherente y se realizan 4 ligaduras (seda 4-0) sin apretar alrededor del mismo con una separación de aproximadamente 1 mm. La incisión se cierra en capas y la herida se trata con antibióticos tópicos.

25

Evaluación de alodinia

La alodinia estática se mide usando filamentos de Semmes-Weinstein von Frey (Stoelting, Illinois, U.S.A). Los animales se ponen en cajas con fondo de malla de alambre que permite el acceso a la parte inferior de sus patas. Los animales se habitúan a este ambiente antes de comenzar el experimento. La alodinia estática se ensaya tocando la superficie plantar de las patas traseras derechas de los animales con filamentos de von Frey en orden ascendente de fuerza (0,7, 1,2, 1,5, 2, 3,6, 5,5, 8,5, 11,8, 15,1 y 29 g) durante un periodo de hasta 6 segundos. Una vez establecida la respuesta de retirada, se vuelve a ensayar la pata, empezando con el siguiente

35

te filamento de von Frey en orden descendente hasta que no se produzca respuesta. La mayor fuerza de 29 g levantó la pata además de inducir la respuesta, de manera que representaba el punto límite. La menor cantidad de fuerza necesaria para inducir una respuesta se registra como PWT en gramos.

- 5 La alodinia dinámica se valúa golpeando suavemente la superficie plantar de la pata trasera con un trozo de algodón. Se tiene cuidado de realizar este procedimiento en ratas completamente habituadas que no son activas, para evitar el registro de la actividad motora general. Se toman al menos tres medidas en cada punto de tiempo, representando la media de ellas la latencia de retirada de la pata
- 10 (PWL). Si no se presenta ninguna reacción en 15 segundos, el procedimiento se termina y a los animales se les asigna este tiempo de retirada. De esta manera, 15 segundos representa eficazmente ausencia de retirada. Una respuesta de retirada a menudo va acompañada de un estremecimiento o lamedura de la pata repetidos. Se considera que está presente alodinia dinámica si los animales responden al estímulo del algodón en los ocho segundos posteriores al inicio de los golpes.
- 15

De acuerdo con la presente invención, la (S,S)-reboxetina o la reboxetina racémica también pueden usarse para el tratamiento del dolor nociceptivo. La actividad de la (S,S)-reboxetina y la reboxetina racémica en el tratamiento del dolor nociceptivo puede medirse de acuerdo con el siguiente protocolo de ensayo.

20

Placa caliente

- Procedimiento experimental: Se ponen ratas Sprague Dawley macho de Charles River (75-200 g) en una placa caliente (Ugo Basile, Italia) mantenida a $55 \pm 5^\circ\text{C}$. Se mide el tiempo transcurrido entre la colocación del animal sobre la placa
- 25 caliente y la lamedura de la pata delantera o trasera, sacudida o salto sobre la superficie. Se realizarán las mediciones iniciales y los animales se volverán a evaluar después de la administración del fármaco. El tiempo límite para las latencias en la placa caliente se ajusta a 20 segundos para evitar lesiones en los tejidos.

30 Ovariectomía (OVX)

- Procedimiento experimental: Se ponen ratas Sprague Dawley hembra de Charles River (175-200 g) en una cámara de anestesia y se anestesiaron con una mezcla de isoflurano O_2 al 2%. Durante la cirugía, se mantiene la anestesia mediante un cono nasal. La OVX se realiza mediante una incisión media (de 2 cm de
- 35 longitud) en la línea alba, mientras el animal está sobre una manta térmica. Los

24
76

ligamentos ováricos y el cuello del útero se ligan con seda 5-0, usando una técnica de pinzamiento sencillo. Después se retiran los ovarios y el útero. La pared abdominal se cierra usando 4 suturas interrumpidas sencillas y la piel se cierra usando 4 grapas para heridas. Inmediatamente después de la cirugía los animales se ponen en cámaras de plexiglas individuales. Una vez recuperado el animal de la anestesia, se registran las posturas corporales abdominales en recipientes de 30 minutos a diversos puntos temporales. Las posturas registradas son posición de joroba, contracción del músculo del abdomen asociada con movimientos internos de la pata trasera, estiramiento del cuerpo y aplastamiento del abdomen inferior contra el suelo. Cada uno de estos comportamientos se registra como una postura.

Brennan

Procedimiento experimental. Se colocan ratas Sprague Dawley macho de Charles River (125-250 g) en una cámara de anestesia y se anestesian con una mezcla de isoflurano O₂ al 2 %. Durante la cirugía, se mantiene la anestesia mediante un cono nasal. Se limpia el aspecto plantar de la pata derecha trasera con etanol al 50%. Se realiza una incisión longitudinal de 1 cm de longitud con una cuchilla del número 11 a través de la piel y la fascia del aspecto plantar del pie, empezando 0,5 cm del extremo proximal del talón y extendiéndose hacia los tobillos. El músculo plantar se eleva usando fórceps y se realiza una incisión longitudinalmente, permaneciendo intacto el origen y la inserción del músculo. Después de la hemostasia con presión suave, la piel se cierra con dos suturas sencillas de seda trenzada.

25 Mediciones de puntos finales de comportamiento

Alodinia por punción

Procedimiento experimental: Los animales se habitúan a jaulas de ensayo de fondo de alambre antes de evaluar la alodinia. La alodinia por punción se evalúa por aplicación de filamentos de von Frey (Stoelting, Wood Dale, Illinois, U.S.A.) en orden ascendente de fuerza (0,6, 1, 1,4, 2, 4, 6, 8, 10, 15 y 26 gramos) en la superficie plantar de las patas traseras. Cada filamento de von Frey se aplica en la pata durante un máximo de 6 segundos, o hasta que se produce una respuesta de retirada. Una vez que se ha establecido la respuesta de retirada al filamento de von Frey, se vuelve a ensayar la pata empezando con el filamento inferior al que produce una retirada y posteriormente con los demás filamentos en secuencia de fuerza

75
77

descendiente hasta que no se produce retirada. La mayor fuerza de 26 g levanta la pata además de inducir una respuesta, representando de esta manera el punto límite. A cada animal se le ensayan las dos patas traseras de esta manera. La menor cantidad de fuerza requerida para inducir una respuesta se registra como el umbral de retirada de la pata (PWT) en gramos. Se considera que está presente alodinia estática si los animales responden a un estímulo de 4 g o menor de 4 g que es ino-
5 cuo en ratas normales.

Alodinia dinámica

10 Procedimiento experimental: La alodinia dinámica se valúa golpeando suavemente la superficie plantar de la pata trasera con un trozo de algodón. Se tiene cuidado de realizar este procedimiento en ratas completamente habituadas que no son activas, para evitar el registro de la actividad motora general. Se toman al me-
15 nos dos medidas en cada punto de tiempo, representando la media de ellas la latencia de retirada de la pata (PWL). Si no se presenta ninguna reacción en 15 segundos, el procedimiento se termina y a los animales se les asigna este tiempo de retirada. De esta manera, 15 segundos representa eficazmente ausencia de retirada. Una respuesta de retirada a menudo va acompañada de un estremecimiento o lamedura de la pata repetidos. Se considera que está presente alodinia dinámica si
20 los animales responden al estímulo del algodón en los ocho segundos posteriores al inicio de los golpes.

Retirada de la pata por calor radiante

Procedimiento experimental: la retirada térmica de la pata se evalúa usando
25 el ensayo plantar de la rata (Ugo Basile, Italia) siguiendo un método modificado de Hargreaves et al., 1988. Las ratas se habitúan al aparato que consta de tres cajas perspex individuales sobre una mesa de vidrio elevada. Se sitúa una fuente de calor radiante móvil debajo de la mesa que enfoca la pata trasera y se registran las latencias de retirada de la pata (PWL). Hay un punto límite automático de 22,5 segundos
30 para impedir lesiones en los tejidos. Las PWL se toma 2-3 veces para las dos patas traseras de cada animal, representando la media de estas medidas los valores iniciales para las patas traseras derecha e izquierda. El aparato se calibra para proporcionar una PWL de aproximadamente 10 segundos.

76
78

Soporte de peso

Procedimiento experimental: se examina la hipersensibilidad de los animales en el ensayo de soporte de peso, usando un "medidor de incapacitancia" (Linton Instruments, Diss, Norfolk, U.K.). Las ratas se colocaron con sus patas delanteras hacia arriba en una pendiente de perspex y la distribución del peso en las extremidades posteriores se midió por medio de transductores de fuerza bajo cada una de las patas traseras. Cada animal se pone en el aparato y se anota la carga de peso ejercida por las patas posteriores. La diferencia en el soporte de peso se calcula restando la pata ipsilateral (dañada) de la pata contralateral (normal), y esto constituye los datos de partida.

De acuerdo con la presente invención, también puede usarse (S,S)-reboxetina o reboxetina racémica para el tratamiento del dolor inflamatorio. La actividad de la (S,S)-reboxetina y de la reboxetina racémica en el tratamiento del dolor inflamatorio puede medirse de acuerdo con el siguiente protocolo de ensayo.

Deficiencias en el soporte de peso inducidas por CFA en ratas

Se dejan en ayunas ratas macho SD de 7 semanas de edad durante una noche. Se inyecta CFA (300 µg de *Mycobacterium Tuberculosis* H37 RA (Difco Laboratories) en 100 µl de parafina líquida (Wako)) en la almohadilla de la pata posterior derecha de la rata. Dos días después de la administración de CFA, se miden los cambios en la distribución de peso de las patas traseras entre el miembro izquierdo (ipsilateral) y el derecho (contralateral) como un índice del dolor usando un aparato de ensayo de incapacitancia de Linton (Linton Instrumentation, UK). El compuesto de ensayo suspendido en MC al 0,1% (Wako) se administra por vía oral en un volumen de 1 ml por 100 g de peso corporal. Cada animal se pone en el aparato y se mide la carga de peso ejercida por las patas traseras antes y 1, 2 y 4 horas después de la administración del fármaco.

Hiperalgesia mecánica inducida por carragenina en ratas

Se dejan en ayunas ratas SD macho de 4 semanas de edad durante toda la noche. La hiperalgesia se induce por inyección intraplantar de λ -carragenina (0,1 ml de una solución al 1% p/v en solución salina, Zushikagaku). El compuesto de ensayo (1 ml de metilcelulosa al 0,1 %/100 g de peso corporal) se administra por vía oral 5,5 horas después de la inyección de carragenina. El umbral de retirada de la pata (gramos) se mide por un analgésímetro (Ugo Basile) a las 3,5, 4,5, 6,5 y 7,5

77
79

horas después de la inyección de carragenina. (Randall L.O. & Selitto I.J., *Arch. Int. Pharmacodyn.* 111, 409-419, 1957)

Hiperalgesia térmica inducida por carragenina en ratas

5 Se dejan en ayunas ratas SD macho de 4 semanas de edad durante toda la noche. Se induce hiperalgesia por medio de la inyección intraplantar de λ -carragenina (0,1 ml of solución al 1% p/p en solución salina, Zushikagaku) en la pata trasera derecha de las ratas. El compuesto de ensayo (1 ml de metilcelulosa al 0,1%/100 g de peso corporal) se administra por vía oral 5 horas después de la inyección de carragenina. Las ratas se ponen en las jaulas de plástico del aparato de ensayo plantar (Ugo Basile) y la fuente de calor radiante móvil enfoca hacia la pata posterior trasera de las ratas. La latencia de retirada de la pata térmica (segundos) se mide antes y 3, 4, 6 y 7 horas después de la inyección de carragenina.

De acuerdo con la presente invención, la (S,S)-reboxetina y la reboxetina racémica también pueden usarse para el tratamiento del dolor visceral. La actividad de la (S,S)-reboxetina y de la reboxetina racémica en el tratamiento del dolor visceral puede medirse de acuerdo con los siguientes protocolos de ensayo.

Se dispone de varios modelos para determinar si la (S,S)-reboxetina y la reboxetina racémica son eficaces para el tratamiento de trastornos de las vísceras. Estos modelos incluyen un modelo de LPS (Eutamene H et al, *J Pharmacol Exp Ther* 2000 295 (1):162-7), un modelo de TNBS (Diop L. et al, *Gastroenterology* 1999, 116, 4(2): A986), un modelo de IBD (Clemett D, Markham A, *Drugs* 2000 Apr;59(4):929-56), un modelo de dolor pancreático (Isla AM, *Hosp Med* 2000 Jun;61(6):386-9) y un modelo de dolor digestivo no visceral (Boucher M et al, *J Urol* 2000 Jul;164(1):203-8).

Alodinia visceral crónica inducida por TNBS en ratas

En este modelo experimental de distensión colónica en ratas despiertas, la inyección previa de ácido trinitrobencenosulfónico (TNBS) en el colon proximal redujo el umbral de dolor visceral.

Materiales y métodos: se usan ratas Sprague-Dawley macho con un peso comprendido entre 340-400 g. Los animales se encierran 3 por jaula en un ambiente regulado ($20 \pm 1^\circ\text{C}$, $50 \pm 5\%$ de humedad, con luz de 8:00 am a 8:00 pm). En el día 0, bajo anestesia (ketamina 80 mg/kg i.p.; acepromazina 12 mg/kg i.p.), se realiza la inyección de TNBS (50 mg/kg en etanol al 30%), o solución salina (1,5 ml/kg)

78
80

para las ratas de control, en la pared del colon proximal (a 1 cm del ciego). Tras la cirugía, los animales se encierran individualmente en jaulas de polipropileno y se mantienen en un ambiente regulado ($20 \pm 1^\circ\text{C}$, $50 \pm 5\%$ de humedad, con luz de 8.00 a.m. a 8:00 p.m.) durante 7 días. En el día 7 después de la administración de TNBS, se inserta por el ano un globo (5-6 cm de longitud) y se mantiene en posición (la punta del globo a 5 cm del ano) pegando el catéter a la base de la cola. La administración oral del compuesto de ensayo se lleva a cabo una hora antes del ciclo de distensión colónica: el globo se infla progresivamente por etapas de 5 mm Hg (0,667 kPa), de 0 a 75 mm Hg, durando cada etapa de hinchamiento 30 segundos. Cada ciclo de distensión colónica se controla por un barostato estándar. El umbral (mm Hg) corresponde a la presión que produjo la primera contracción abdominal, y después se interrumpe el ciclo de distensión. El umbral colónico se determina después de realizar cuatro ciclos de distensión en el mismo animal.

15 Hipersensibilidad rectal inducida por LPS en ratas

Se ha demostrado que la inyección intraperitoneal de lipo-polisacárido (LPS) bacteriano induce hiperalgesia rectal en ratas despiertas.

20 **Materiales y métodos:** se preparan quirúrgicamente animales para electromiografía: se anestesian ratas por inyección intraperitoneal de acepromazina (0,6 mg/kg) y ketamina (120 mg/kg). Se implantan tres grupos de tres electrodos en la musculatura oblicua externa abdominal, justo por encima del ligamento inguinal. Los electrodos se sacan por la parte posterior del cuello y se protegen con un tubo de vidrio unido a la piel. Los animales se encierran individualmente en jaulas de polipropileno y se mantienen en una habitación de temperatura controlada (21°C).
25 El alimento (gránulos UAR, Epinay, Francia) y el agua se proporcionan ad libitum.

Los registros electromiográficos empiezan 5 días después de la cirugía. La actividad eléctrica de los músculos lisos estriados abdominales se registra con una máquina de electroencefalografía (Mini VIII Alvar, Paris, Francia) usando un corto tiempo constante (0,03 s) para eliminar las señales de baja frecuencia ($< 3\text{ Hz}$) y una velocidad de papel de 3,6 cm/min. Los estallidos máximos se registran como un índice de las contracciones abdominales.

30 **Procedimiento de distensión:** Se ponen ratas en túneles de plástico (6 cm de diámetro x 25 cm de longitud), donde no pueden moverse, escapar o darse la vuelta, para prevenir que se dañe el globo. Los animales se habitúan a este procedimiento durante 4 días antes de la distensión rectal para minimizar las reacciones.

de estrés durante los experimentos. El globo usado para la distensión es un catéter de embolectomía arterial (Fogarty, Edwards Laboratories Inc.). La distensión rectal se realiza por inserción del globo (2 mm de diámetro x 2 cm de longitud) en el recto, a 1 cm del ano, y el catéter se fija en la base de la cola. Se infla de forma progresi-
 5 va con agua tibia por etapas de 0,4 ml, de 0 a 1,2 ml, durando cada etapa de hin-
 chamiento 5 minutos. Para detectar posibles pérdidas, se comprueba el volumen de agua introducido en el globo por eliminación completa con una jeringa al final del periodo de distensión.

Protocolo experimental: A las ratas se les inyecta i.p. LPS (1 mg/kg (*Esche-*
 10 *richia coli*, serotipo 0111:B4) Sigma-Aldrich Chemical Co., St Louis, MO.) o su ve-
 hículo, y se realiza una distensión rectal con un registro electromiográfico concomi-
 tante de las contracciones abdominales 9 y 12 horas después de su administración
 Para determinar las propiedades antinociceptivas de la (S,S)-reboxetina o de la
 reboxetina racémica en condiciones de hiperalgesia, el compuesto de ensayo o el
 15 vehículo (NaCl al 0,9 %, 0,3 ml/rata) se administra per os 1 hora antes de la disten-
 sión rectal pero precedido (12 horas) por inyección de LPS (1 mg/kg i.p.).

Fármacos: Todos los compuestos se disuelven en NaCl estéril (solución sa-
 lina isotónica al 0,9%) inmediatamente antes de su uso.

20 Ejemplo

El siguiente estudio se lleva a cabo para evaluar la eficacia de reboxetina-
 (S,S) en el tratamiento de pacientes con neuralgia post-herpética (PHN) que no
 responden al tratamiento con gabapentina (GBP).

Población de estudio: Pacientes del sexo masculino o femenino de 18 años
 25 o mayores, con dolor presente durante más de 3 meses después de la curación de
 la erupción cutánea del herpes Zoster y cuyo tratamiento con GBP también falló. No
 se impone límite superior en la duración de la PHN. Los fallos de GBP se definen
 como:

los pacientes que no muestran ninguna mejoría o muestran una mejoría mí-
 30 nima en la Impresión Global del Cambio por parte del Paciente (PGIC) después del
 tratamiento con GBP (1800 mg/day) administrado durante un periodo de 2 semanas
 o

los que no pueden tolerar dosis de GBP menores o iguales a 1800 mg/día.

Diseño del estudio: Estudio aleatorio, doble ciego, controlado por placebo,
 35 de dos tratamientos (placebo y activo), estratificado por edades en pacientes de 18

89
82

años o mayores, que padecen de PHN. El estudio comprende 3 fases: (i) siete semanas de análisis incluyendo 4 semanas de tratamiento con GBP, (ii) cinco semanas de tratamiento aleatorio, y (iii) una semana de periodo de seguimiento.

5 Todos los pacientes que satisfacen los criterios de entrada inicialmente entran en un periodo previo de 1 semana durante el cual se mantendrá una agenda del dolor diario. Después de esto, si la intensidad del dolor satisface los criterios relevantes para la inclusión en el estudio, los pacientes entran en un periodo de 4 semanas durante el cual recibirán el tratamiento de GBP. Posteriormente, los pacientes entran en un periodo de eliminación de dos semanas antes del tratamiento aleatorio. Los pacientes que al final del periodo de tratamiento con GBP se identifican como tratamientos fallidos y que cumplen los criterios de aleatorización después de las dos semanas de eliminación, se distribuyen de forma aleatoria para recibir un tratamiento con placebo o con (S,S)-reboxetina durante un periodo de 5 semanas de acuerdo con la aleatorización estratificada por edades.

15 El régimen de dosificación de GBP es como se muestra en la tabla presentada a continuación.

OK
83

Día	1	2	3-6	7-9	10-12	13-28
Mg/Día	300	600	900	1200	1500	1800
Régimen	OD	BID	TID	TID	TID	TID

OD = una vez al día; BID = dos veces al día, TID = 3 veces al día

La aleatorización para recibir (S,S)-reboxetina o placebo está estratificada por edades para los pacientes con menos de 75 años (<75, no ancianos) o para los
5 pacientes de 75 años o más (≥75, ancianos). Estos 2 grupos estratificados por edades reciben la medicación de tratamiento de la siguiente manera.

Día (Tratamiento)	1-7	8-14	15-21	22-28	29-35
Dosis para no ancianos (mg/día)	2	4	6	4 ó 6	4 ó 6
Dosis para ancianos (mg/día)	1	2	3	2, 3 ó 4	2, 3 ó 4
Régimen	OD	OD	OD	OD	OD

Pacientes No Ancianos

Los pacientes no ancianos caracterizados por una buena tolerancia a 6
10 mg/día se mantienen con estas dosis durante el periodo restante del tratamiento doble ciego. En casos de baja tolerancia en estos pacientes, se dispone una reducción de la dosis al final de la tercera y cuarta semanas de tratamiento de 6 mg/día a 4 mg/día. Ésta es la única reducción de dosis permitida en el estudio.

15 Pacientes Ancianos

Para los pacientes que se caracterizan por una buena tolerancia de 3
mg/día, la dosis se incrementa de forma rutinaria a 4 mg/día al final de la tercera
semana 3 (V6). En el caso de baja tolerancia, se permite una reducción de la dosis
de una sola etapa de la siguiente forma: (i) al final de la tercera semana 3, de 3 a 2
20 mg/día, (ii) al final de la cuarta semana, de 4 a 3 mg/día, o de 3 mg/día a 2 mg/día.
Por lo tanto, los pacientes reciben 2, 3 ó 4 mg/día

82
84

Puntos Finales

Puntos Finales Primarios:	• Cambio con respecto a la medida inicial en el valor del dolor medio semanal. La intensidad de dolor se basa en la escala de 0 a 10 de la agenda de dolor diario .
Puntos Finales Secundarios:	• Porción de respuesta (reducción del 30% al 50% en el valor medio de dolor entre la medida inicial y el punto final). • Puntuaciones de interferencia con el sueño medias semanales de la agenda de sueño diario. • Cuestionario de dolor SF-McGill. • Impresión global del cambio por parte del paciente. • Impresión global clínica del cambio. • Resultados notificados por el paciente • SF-36. • Escala de ansiedad y depresión hospitalaria.

32
35

REIVINDICACIONES

1. Uso de (S,S)-reboxetina, de reboxetina racémica, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección dolorosa seleccionada entre dolor neuropático, dolor
5 nociceptivo, dolor de cáncer, dolor de espalda, dolor inflamatorio, trastornos músculo-esqueléticos, dolor visceral, dolor de esguinces/torceduras, dolor postoperatorio, dolor postraumático, quemaduras, cólico renal, dolor agudo, traumatismo del sistema nervioso central, dolor de cabeza y dolor orofacial.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección dolorosa
10 es dolor neuropático.
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección dolorosa es dolor nociceptivo.
4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección dolorosa es dolor de cáncer.
- 15 5. Uso de acuerdo con la reivindicación 1; en el que la afección dolorosa es dolor inflamatorio
6. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección dolorosa es dolor visceral.
7. Un método para el tratamiento de una afección dolorosa seleccionada
20 entre dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor de cáncer, dolor de espalda, dolor inflamatorio, trastornos músculo-esqueléticos, dolor visceral, dolor de esguinces/torceduras, dolor postoperatorio, dolor postraumático, quemaduras, cólico renal, dolor agudo, traumatismo del sistema nervioso central, dolor de cabeza y dolor orofacial en un mamífero, incluyendo un ser humano, comprendiendo el
25 método la administración al mamífero de una cantidad eficaz de (S,S)-reboxetina, reboxetina racémica o una sal farmacéuticamente de la misma.
8. Uso de (S,S)-reboxetina ópticamente pura, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, careciendo sustancialmente dicho compuesto de (R,R)-reboxetina, en la fabricación de un medicamento para el
30 tratamiento del dolor en un paciente refractario a un ligando de alfa-2-delta.
9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la sal farmacéuticamente aceptable de (S,S)-reboxetina es el succinato.
10. Uso de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, en el que la afección dolorosa es dolor neuropático

84
86

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el dolor neuropático es neuralgia post herpética.

12. Un método para el tratamiento del dolor en un paciente refractario a un ligando de alfa-2-delta, comprendiendo el método administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de (S,S)-reboxetina ópticamente pura o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, careciendo sustancialmente dichos compuestos de (R,R)-reboxetina.

13. Uso de (S,S)-reboxetina, reboxetina racémica o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas en la fabricación de un medicamento para uso como un potenciador del rendimiento mental o del estado de ánimo.

14. Un método para aumentar el rendimiento mental o mejorar el estado de ánimo, comprendiendo el método la administración a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de (S,S)-reboxetina, reboxetina racémica o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

65
87**RESUMEN****Uso**

- Se describe el uso de (S,S)-reboxetina, reboxetina racémica o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección dolorosa seleccionada entre dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor de cáncer, dolor de espalda, dolor inflamatorio, trastornos músculo-esqueléticos, dolor visceral, dolor por esguinces/torceduras, dolor postoperatorio, dolor postraumático, quemaduras, cólico renal, dolor agudo, traumatismo del sistema nervioso central, dolor de cabeza y dolor orofacial. También se describe el uso de (S,S)-reboxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor en un paciente refractario a un ligando de alfa-2-delta, y el uso de (S,S)-reboxetina, reboxetina racémica o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas en la fabricación de un medicamento para uso como un potenciador del rendimiento mental o para mejorar el estado de ánimo.

88
88

**TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT**

**NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD
(PCT Regla 71.1)**

De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para.

WOOD, David J.
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT 13 9NJ
GRAN BRETAÑA

Sello de Recibido 31 de julio de 2006, Departamento de patentes
Europeo

Fecha de expedición. 26.07.2006

Referencia del expediente del solicitante o mandatario. PC32247A

Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/001904

Fecha de presentación internacional: 27.05.2005

Fecha de prioridad: 09.06.2004

Solicitante: PFIZER LIMITED et al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4 RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de

informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax. +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Senkel, H
Tel + 49 89 2399-807

87
89

88
40

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32247A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/001904
Fecha de presentación internacional: 27.05.2005
Fecha de prioridad: 09 06 2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV A61K 31/5375 A61P 25/02
Solicitante: PFIZER LIMITED et al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 8 hojas, incluida la presente hoja de portada
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
 - a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación.
 - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT)
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.
 - b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802)

89
a

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☒ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☒ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda 01.08.2005

Fecha de elaboración de este reporte 26.07.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P B. 5818 Patentlaan 2

D-80298 - Munich

Tel. +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Young, A

Tel + 49 89 2399-

90
92

Recuadro I. Base de este informe

1 Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de.
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12 3 y 23 1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55 2 y/o 55.3)

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

Descripción, Páginas

1 - 34 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 14 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3 ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

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

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

91
23

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

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

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

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 7 y 12

debido a que.

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. con respecto a la aplicación industrial en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique).

ver hoja adjunta

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que

La lista en papel ☐ no se presentó

92
04

☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

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

☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro No. IV

Falta de unidad de invención

1. ☐ En respuesta al requerimiento para limitar las reivindicaciones o pagar tasas adicionales, el solicitante:
- ☐ ha limitado las reivindicaciones
 - ☐ ha pagado tasas adicionales
 - ☐ ha pagado tasas adicionales bajo protesta
 - ☐ no ha limitado las reivindicaciones ni pagado las tasas adicionales.
2. ☐ Esta Administración considera que no se cumple la exigencia de unidad de la invención por los motivos indicados a continuación, y con forme a la Regla 68.1, decide no requerir al solicitante para limitar las reivindicaciones o pagar tasas adicionales
3. Esta Administración considera que el requerimiento de unidad de invención según las reglas 13.1, 13.2 y 13.3:
- ☐ se cumple
 - ☒ no se cumple por las siguientes razones:

Ver hoja adjunta

4. En consecuencia, el presente informe se ha establecido con relación a las partes siguientes de la solicitud internacional:
- ☐ todas las partes de la solicitud
 - ☒ las partes relativas a la reivindicaciones Nos. 1-12

97
25

**Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35
(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación
industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal
declaración**

1 Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 8, 12
	No:	Reivindicaciones 1-7, 9-11
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-12
Aplicación Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones 1-6, 8-11
	No:	Reivindicaciones

2 Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VI. Ciertos documentos citados

1 Ciertos documentos publicados (Regla 70 10)

y/o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70 9)

Ver hoja adjunta

99
46

Ítem III

No formulación de concepto con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

1 Las reivindicaciones 7 y 12 se relacionan con materia considerada cubierta por esta Autoridad por las provisiones establecidas en la Regla 67.1(iv) del PCT. De manera que ningún concepto se formulará con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

Ítem IV

2. Los distintos inventos son los siguientes.

Invento 1 Reivindicaciones 1- 12

El uso de reboxetina racémica o (S,S) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la producción de un medicamento para el tratamiento de una condición de dolor

Invento 2. Reivindicaciones 13 y 14

El uso de reboxetina racémica o (S,S) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la producción de un medicamento para desempeño mental o potencializador del ánimo

Los anteriores no están lo suficientemente asociados para formar un concepto inventivo general único (Regla 13.1 del PCT) por las siguientes razones:

El problema por resolverse mediante la presente solicitud es intentar suministrar un medicamento para el tratamiento de una condición de dolor, por un lado, y por otro lado, suministrar un medicamento para usarse como potencializador del desempeño mental o del ánimo.

La solución planteada es el uso de reboxetina racémica o (S,S)- en la producción de un medicamento

Por lo tanto, la única característica que une los dos problemas diferentes es la solución, o en otras palabras, el uso de reboxetina racémica o (S,S)- en la producción de un medicamento.

Sin embargo, el uso de reboxetina para el tratamiento de varias enfermedades es conocido a partir del estado de la técnica anterior (US2002/0086864)

Por consiguiente, el uso de reboxetina en el campo médico no puede servir como característica técnica especial, uniendo los dos inventos diferentes.

De manera que la evaluación se limitará al primer invento

Ítem V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicaciones sustentando dicha declaración

3 Se hace referencia a los siguientes documentos

95
97

D1 SCHULER P ET AL. "(Efecto analgésico del inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina, reboxetina)" MEDLINE, vol. 73, no 2, febrero 2002, páginas 149- 154, XP002286192 Der Nervenarzt

D2: US 2002/086864 A1 (WONG ERIK H.F. ET AL) 4 de julio de 2002

4 Novedad, Artículo 33(2) del PCT

El antecedente D1 divulga la potencia analgésica de reboxetina en un estudio con veinticuatro voluntarios sanos

El antecedente D2 describe un método para tratar una variedad de enfermedades, entre otras el dolor crónico con (S,S) reboxetina óptimamente puro

La materia de las reivindicaciones 1- 7 y 9- 11 carece de novedad con respecto a la divulgación hecha en D1 y D2 a la luz del Artículo 33(2) del PCT.

La materia de las reivindicaciones 8 y 12 es considerada formalmente novedosa puesto que se relaciona con un nuevo grupo de paciente, a saber un paciente resistente a un ligando alfa- 2- delta.

5 Nivel Inventivo, Artículo 33(3) del PCT

El problema planteado por la presente solicitud es intentar proporcionar un medicamento para el tratamiento de dolor en un paciente resistente un ligando alfa- 2- delta

La solución ofrecida es el uso de reboxetina en la producción de un medicamento

Sin embargo, la potencia analgésica de la reboxetina es ya conocida en el estado de la técnica anterior. Si un nivel inventivo se basa en una eficiencia mejorada para el nuevo grupo de paciente, esto debe comprobarse mediante evidencia técnica.

Por lo tanto, no puede reconocerse ningún nivel inventivo en el momento para la materia de las reivindicaciones 1- 12, Artículo 33(3) del PCT

Ítem VI

6 Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

D3: WO 2005/025675 A (PFIZER LIMITED; DOOLEY, DAVID, J, FIELD, MARK, JOHN; WILLIAMS, RICHARD) 24 de marzo de 2005

D4: WO 2005/023265 A (PFIZER PRODUCTS INC, GIBBS, MEGAN, ANN, GILLER, JR, EARL, LAUX, MAREK) 17 de marzo de 2005

D5 WO 2004/060361 A (PHARMACIA CORPORATION; ARNERIC, STEPHEN, P) 22 de julio de 2004

D6. EP- A- 1 459 748 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC) 22 de septiembre de 2004

Los anteriores documentos podrían volverse relevantes para la evaluación de la novedad al entrar en la fase regional europea.

PATENT COOPERATION TREATY

06/222

96
AB

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

WOOD, David J.
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT

31 JUL 2006

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

26.07 2006

Applicant's or agent's file reference
PC32247A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2005/001904

International filing date (day/month/year)
27.05.2005

Priority date (day/month/year)
09.06.2004

Applicant
PFIZER LIMITED et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability 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 report on patentability. 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 international
preliminary examining authority.

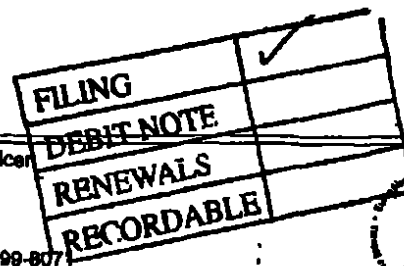


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d
Fax. +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Senkel, H

Tel. +49 89 2399-8071



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC32247A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/16	
International application No PCT/IB2005/001904	International filing date (day/month/year) 27.05.2005	Priority date (day/month/year) 09.06.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/5375 A61P25/02		
Applicant PFIZER LIMITED et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☒ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 01.08.2005	Date of completion of this report 26.07.2006	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Young, A Telephone No +49 89 2399- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/001904

98
100

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-34 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*.
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*.
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*.
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*.

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/001904

99
101

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 7 and 12

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. with respect to Industrial Applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/001904

100
102

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☐ In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has:
 - ☐ restricted the claims.
 - ☐ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest.
 - ☐ neither restricted nor paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is
 - ☐ complied with.
 - ☒ not complied with for the following reasons.
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
 - ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-12 .

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	8,12
	No: Claims	1-7,9-11
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-12
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-6,8-11
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/IB2005/001904

101
103

Box No. VI Certain documents cited

- 1. Certain published documents (Rule 70.10)
and /or
- 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/001904

102
104

Re Item III.

1. Claims 7 and 12 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item IV.

2. The separate inventions are:

Invention 1: Claims 1-12

Use of (S,S)-or racemic reboxetine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a pain condition.

Invention 2: Claims 13 and 14

Use of (S,S)-or racemic reboxetine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament as a mental performance or mood enhancer.

They are not so linked as to form a single general inventive concept (Rule 13.1 PCT) for the following reasons:

The problem to be solved by the present application is the provision of a medicament for the treatment of a pain condition, on the one hand and the provision of a medicament for use as a mental performance or mood enhancer on the other hand.

The posed solution is the use of (S,S)- or racemic reboxetine in the manufacture of a medicament.

Thus, the only feature linking the two different problems is the solution, or in other words the use of (S,S)- or racemic reboxetine in the manufacture of a medicament.

The use of reboxetine for the treatment of a variety of diseases is however already known from the prior art (US2002/0086864).

Therefore, the use of reboxetine in the medical field cannot serve as a special technical features, linking the two different inventions.

Consequently the substantive examination will be restricted to the first invention.

103
105

Re Item V.

3. Reference is made to the following documents:

D1 : SCHÜLER P ET AL: "[Analgesic effect of the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine]" MEDLINE, vol. 73, no. 2, February 2002 (2002-02), pages 149-154, XP002286192 Der Nervenarzt

D2 : US 2002/086864 A1 (WONG ERIK H.F ET AL) 4 July 2002 (2002-07-04)

4. Novelty, Article 33(2) PCT

Document D1 discloses the analgesic potency of reboxetine in a study of twenty-four healthy volunteers.

Document D2 describes a method of treating a variety of diseases interalia chronic pain with optically pure (S,S) reboxetine.

The subject-matter of claims 1-7 and 9-11 lacks novelty over the disclosure of D1 and D2 within the meaning of Article 33(2) PCT.

The subject-matter of claims 8 and 12 is considered formally novel since it relates to a new patient group, namely a patient refractory to an alpha-2-delta ligand.

5. Inventive Step, Article 33(3) PCT

The problem underlying the present application is the provision of a medicament for the treatment of pain in a patient refractory to an alpha-2-delta ligand.

The posed solution is the use of reboxetine in the manufacture of a medicament.

The analgesic potency of reboxetine is however already known in the prior art.

If an inventive step is to be based on the improved efficiency for the new patient group this has to be proven by technical evidence.

Therefore at present no inventive step can be acknowledged for the subject-matter of claims 1-12, Article 33(3) PCT.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/001904

Re Item VI:

6. Certain published documents (Rule 70.10)

- D3: WO 2005/025675 A (PFIZER LIMITED; DOOLEY, DAVID, J; FIELD, MARK, JOHN; WILLIAMS, RICHARD) 24 March 2005 (2005-03-24)
D4: WO 2005/023265 A (PFIZER PRODUCTS INC; GIBBS, MEGAN, ANN; GILLER, JR., EARL, LAUX; MAREK) 17 March 2005 (2005-03-17)
D5: WO 2004/060361 A (PHARMACIA CORPORATION; ARNERIC, STEPHEN, P) 22 July 2004 (2004-07-22)
D6: EP-A-1 459 748 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC) 22 September 2004 (2004-09-22)

The above documents could become relevant for the assessment of novelty on entering the regional European phase.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 January 2006 (05.01.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/000903 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 31/5375 (2006.01) A61P 25/02 (2006.01)

(74) Agents: WOOD, David, J. et al, Pfizer Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB)

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/001904

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 27 May 2005 (27.05.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0412878.1 9 June 2004 (09.06.2004) GB
60/588,652 16 July 2004 (16.07.2004) US
0425061 9 12 November 2004 (12.11.2004) GB
60/634,427 7 December 2004 (07.12.2004) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED [GB/GB];
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB)

(71) Applicant (for all designated States except GB, US):
PFIZER INC. [US/US], 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HUGHES,
Bernadette [GB/GB]; Pfizer Global Research and
Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB) MCKENZIE, Ian [GB/GB]; Pfizer Global Re-
search and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent
CT13 9NJ (GB). STOKER, Malcolm, John [GB/GB],
Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
8 June 2006

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: USE OF REBOXETINE FOR THE TREATMENT OF PAIN

(57) Abstract: Use of (S,S)- or racemic reboxetine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a pain condition selected from neuropathic pain, nociceptive pain, cancer pain, back pain, inflammatory pain, musculo-skeletal disorders, visceral pain, pain from strains/sprains, post-operative pain, posttraumatic pain, burns, renal colic, acute pain, central nervous system trauma, head pain, and orofacial pain, is disclosed. Use of (S,S)-reboxetine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of pain in a patient refractory to an alpha-2-delta ligand, and use of (S,S)- or racemic reboxetine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for use as a mental performance or mood enhancer, are also disclosed

WO 2006/000903 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2005/001904

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/5375 A61P25/02

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)

A61K A61P

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, EMBASE, BIOSIS, WPI Data, PAJ, 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.
X	SCHÜLER P ET AL: "[Analgesic effect of the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine]" MEDLINE, vol. 73, no. 2, February 2002 (2002-02), pages 149-154, XP002286192 Der Nervenarzt the whole document	1-12
X	US 2002/086864 A1 (WONG ERIK H.F ET AL) 4 July 2002 (2002-07-04) claims 1,13-20	1-12
P,X	WO 2005/025675 A (PFIZER LIMITED; DOOLEY, DAVID, J; FIELD, MARK, JOHN; WILLIAMS, RICHARD) 24 March 2005 (2005-03-24) page 23 - page 26 claims 11,19	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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 claim 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 combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 September 2005

Date of mailing of the international search report

02. 04. 2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 91 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Young, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2005/001904

107
109

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2005/023265 A (PFIZER PRODUCTS INC; GIBBS, MEGAN, ANN; GILLER, JR., EARL, LAUX; MAREK) 17 March 2005 (2005-03-17) claims 4,5 -----	1-12
P,X	WO 2004/060361 A (PHARMACIA CORPORATION; ARNERIC, STEPHEN, P) 22 July 2004 (2004-07-22) claims 1-5,39 -----	1-12
P,X	EP 1 459 748 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC) 22 September 2004 (2004-09-22) claim 1 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2005/001904

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 7, 12 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

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

1-12

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-12

Use of (S,S)-or racemic reboxetine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a pain condition.

2. claim: 13 and 14

Use of (S,S)-or racemic reboxetine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament as a mental performance or mood enhancer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2005/001904

112
110

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002086864 A1	04-07-2002	US 2002061910 A1	23-05-2002
		US 2002107249 A1	08-08-2002
		US 2002128173 A1	12-09-2002
		US 2003040464 A1	27-02-2003
		US 6465458 B1	15-10-2002

WO 2005025675 A	24-03-2005	NONE	

WO 2005023265 A	17-03-2005	NL 1026989 C2	10-01-2006
		NL 1026989 A1	10-03-2005

WO 2004060361 A	22-07-2004	AU 2003303625 A1	29-07-2004
		BR 0317511 A	16-11-2005
		CA 2510584 A1	22-07-2004
		EP 1575594 A2	21-09-2005

EP 1459748 A	22-09-2004	DK 1459748 T3	04-07-2005
		DK 1459751 T3	19-12-2005
		DK 1493442 T3	19-12-2005
		DK 1500396 T3	19-12-2005
		EP 1459749 A1	22-09-2004
		EP 1459750 A1	22-09-2004
		EP 1459751 A1	22-09-2004
		EP 1493442 A1	05-01-2005
		EP 1500395 A1	26-01-2005
		EP 1500396 A1	26-01-2005
		EP 1632234 A2	08-03-2006
		EP 1629843 A2	01-03-2006
		EP 1632235 A2	08-03-2006

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha **23 NOV. 2006**

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.cowww.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

OLARTE RAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-118761- -00000-0000
Fec 2006-11-23 17 26 22 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE IYII
Eve. 379 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Folios 119

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL 9-01-07

SOLICITUD DE:

- 1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
- ☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 **SOLICITANTE (71)** **Nombre:** PFIZER INC **IDENTIFICACIÓN**

Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 E.U.A. **C.C.** ☐ **NIT** ☐

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE **C.E.** ☐ **Otro** ☐

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América. **Cual** _____

Teléfono: _____ **Fax:** _____ **Número** _____

E-mail: _____

3 **REPRESENTANTE O APODERADO** **Nombre:** CARLOS R. OLARTE **IDENTIFICACIÓN**

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10 **C.C.** ☒ **NIT** ☐

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799 **C.E.** ☐ **Otro** ☐

E-mail: office@olarteraisbeck.com **Cual** _____

Número 79.782.747Bta TP 74.295

4 **INVENTOR (ES) (72)** **Nombre:** VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001904 Fecha Mayo 27, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/000903 Fecha Enero 5, 2005

6 **Título (54)** USO

Clasificación Internacional (51) A61K 31/5375, A61P 25/02.

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	GB	Junio 9, 2004	0412878.1
	US	Julio 16, 2004	60/588.652
	GB	Noviembre 12, 2004	0425061.9
	US	Diciembre 7, 2004	60/634.427

9 **Comprobante de pago No.** 06-89.391 **Fecha** Noviembre 21, 2006

LISTA DE INVENTORES PCT/IB 2005/001904

1. BERNADETTE HUGHES

Ramsgate Road,
Sandwich Kent CT13 9NJ
Inglaterra
Nacionalidad: Británica

2 IAN MCKENZIE

Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Inglaterra
Nacionalidad: Británica

3 MALCOLM JOHN STOKER

Ramsgate Road,
Sandwich Kent CT13 9NJ
Inglaterra
Nacionalidad Británica

REIVINDICACIONES

1. Uso de (S,S)-reboxetina, de reboxetina racémica, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección dolorosa seleccionada entre dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor de cáncer, dolor de espalda, dolor inflamatorio, trastornos músculo-esqueléticos, dolor visceral, dolor de esguinces/torceduras, dolor postoperatorio, dolor postraumático, quemaduras, cólico renal, dolor agudo, traumatismo del sistema nervioso central, dolor de cabeza y dolor orofacial.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección dolorosa es dolor neuropático.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección dolorosa es dolor nociceptivo.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección dolorosa es dolor de cáncer.

5. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección dolorosa es dolor inflamatorio

6. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección dolorosa es dolor visceral.

7. Un método para el tratamiento de una afección dolorosa seleccionada entre dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor de cáncer, dolor de espalda, dolor inflamatorio, trastornos músculo-esqueléticos, dolor visceral, dolor de esguinces/torceduras, dolor postoperatorio, dolor postraumático, quemaduras, cólico renal, dolor agudo, traumatismo del sistema nervioso central, dolor de cabeza y dolor orofacial en un mamífero, incluyendo un ser humano, comprendiendo el método la administración al mamífero de una cantidad eficaz de (S,S)-reboxetina, reboxetina racémica o una sal farmacéuticamente de la misma.

8. Uso de (S,S)-reboxetina ópticamente pura, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, careciendo sustancialmente dicho compuesto de (R,R)-reboxetina, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor en un paciente refractario a un ligando de alfa-2-delta.

9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la sal farmacéuticamente aceptable de (S,S)-reboxetina es el succinato.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, en el que la afección dolorosa es dolor neuropático.

112

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC

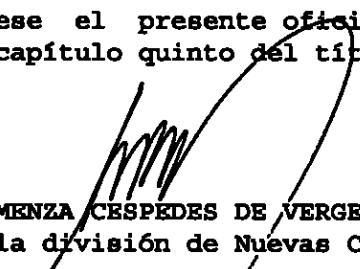
REFERENCIA	Radicación No.	6 118761
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/001904
	Fecha inicio fase nacional	09/01/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	2567

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

1. 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)

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 No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 23 FEB. 2007
lerazo