



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

07-7765

54. TÍTULO

TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPATICO, LA FIBROMIALGIA

O LA ARTRITIS REUMATOIDEA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO

2500 WALBY-COPENHAGEN, DINAMARCA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RAD. 07-007700-00000-0000
Fee 2007-01-28 173141 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
-vs. 373 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios 37

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:			
1 ☒ Patente de Invención. ☒ Capítulo I.		☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo II.	
2 S LICITANTE (71)	Nombre: H. LUNDBECK A/S sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca. Dirección: Ottilavej 9, 2500 Valby-Copenhagen, Dinamarca Domicilio: 2500 Valby-Copenhagen, Dinamarca	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@camvp.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Bjarke EBERT Kálundsvej 5, 3520 Farum, Dinamarca 2. Connie SANCHEZ 17 Deborah Lane, West Milford, New Jersey 7480 Estados Unidos de América		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/DK2004/000460</u> Fecha: <u>29 de junio de 2004</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/053556 A1</u> Fecha: <u>26 de mayo de 2006</u>			
6 TÍTULO (54) <u>TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPATICO, LA FIBROMIALGIA LA</u> <u>ARTRITIS REUMATOIDEA</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 031/437</u>			
8 Prioridad SI ☐ NO ☒	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
9 Comprobante de pago No.: <u>06-94,098</u> Fecha: <u>11 de diciembre de 2006</u> <u>07- 6,288</u> <u>22 de enero de 2007</u> <u>07- 6,289</u> <u>22 de enero de 2007</u>			

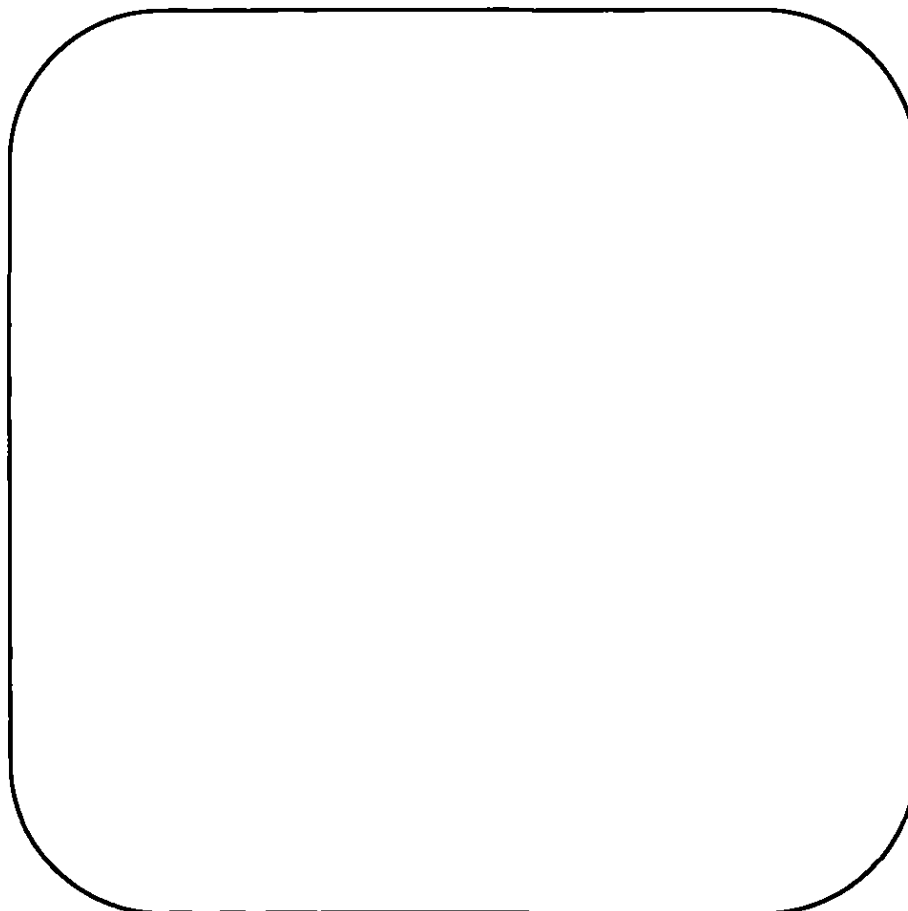
10

An x s:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 12x12
- ☐ 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

NNJ

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2006/053556 A1**

Descripción:

Páginas 6 en el idioma original

Páginas 6 en español

Reivindicaciones: Número (s) 14

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**

3. ☒ **Extracto de publicación.**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

2415 11 4
For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (a)

H. LUNDBECK A/S

of/ domiciliado (a) en 9, Ottillavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

03003

06049

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al, segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; their renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection of the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy

11 June 1998

In/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen

Signature

John Meidahl Petersen

Patent Department

Firma

CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

164033 06 0001.2101
60100-02364/98

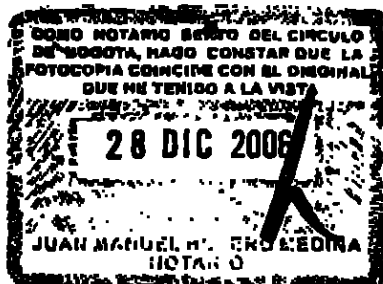
12.06.98 RA
200.00 K

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

5

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público

Derechos: 200,- DKK.

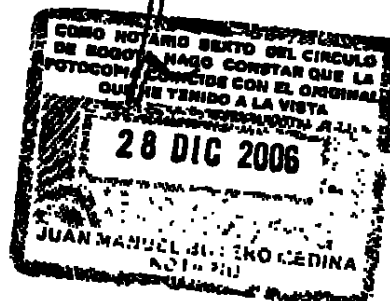


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDER DE

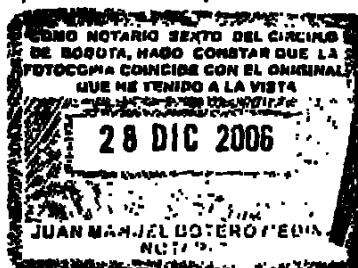
ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 18 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

Juan Manuel de la Cruz Medina
JUAN MANUEL DE LA CRUZ MEDINA



Notary public of Colombia
Daneque



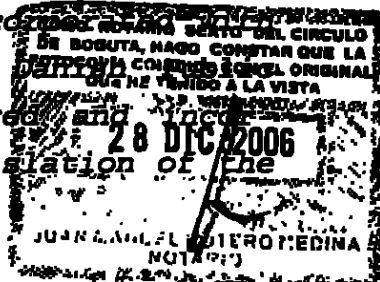


The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472

in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated
limited liability, is legally existing as a
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist



THE TRUE SIGNATURE OF
P. A. SØDEQUIST
(SIGNED).
14 MAY 1998
FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

E. A.
INGEBRIGT BLIGAART

7

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

C E R T I F I C A :

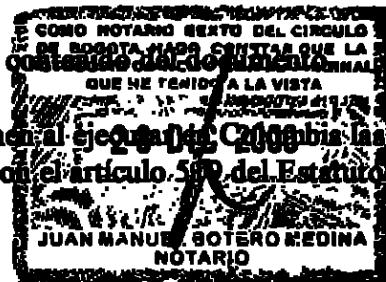
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento adjunto.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 599 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.



CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

98 JUL -1 PM 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

651248

GUAYAMA PARRA

DOCUMENTO DESEMPLEADO
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO, JEFE DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TRAJIDO A LA VISTA

28 DIC 2006

MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

8

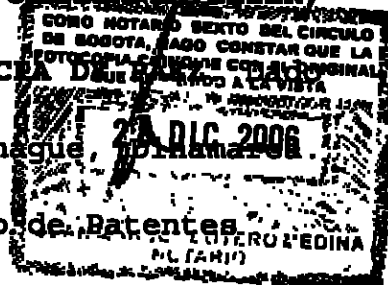
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE GUERRA y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.

(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes



CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague,
Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el
19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

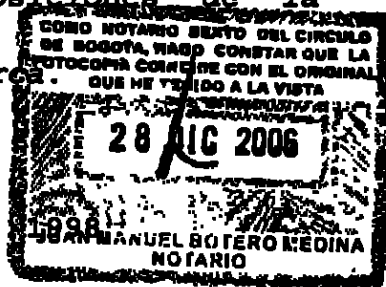
atestigua que

*"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca*

*del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el
14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472
en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida
con responsabilidad limitada, existe legalmente como una
Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente
registrada y constituida bajo las disposiciones de la
Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca*

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist



EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE,
DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo
de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague,
Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard,
el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá,
D C certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el
1 de julio de 1998 N° 051248 (firmado) Jefe de
Legalizaciones

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los
archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me
remito

Santafé de Bogotá, D C , julio 8 de 1998

COLO 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 14 PM 12 18

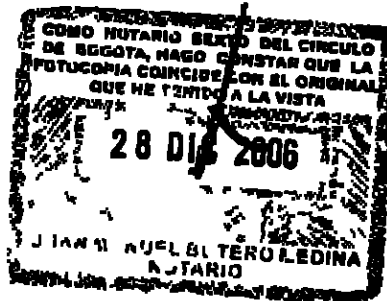
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

054833

COPIA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESEMPEÑO
LAS FUNCIONES INDICADA

Jaime A. Garavito B
JAIME A GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1993
MINISTERIO DE JUSTICIA



CAVELIER
ABOGAD S

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E MAIL: cavelier@nck.msat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No 72 35
BOGOTA 8 COLOMBIA

TELEFONO (57)(1) 347 3611
TELEFAX (57)(1) 217 9211 (57)(1) 310 4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E S D

Poderdante H LUNDBECK A/S

Poder conferido el 11-06-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No 31 929, con todas las facultades que me fueron conferidas

Hago la anterior sustitución conforme al articulo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T P A No 832

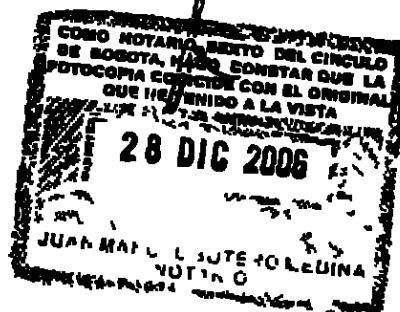
C C No 2 877 924 de Bogota

Acepto

EMILIO FERRERO

T P A No 31 929

C C No 438 019 de Usaquen



2e-780-2

NOTARIA SEXTO DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENCIA PERSONAL

14 AGO. 1998

Bogotá, D. C.

Ante mí, PABLO MENDEZ BARAJAS

NOTARIO SEXTO EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ

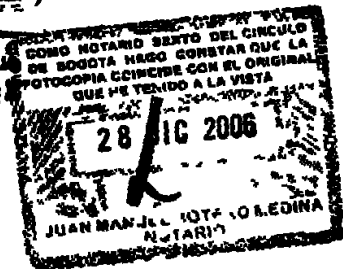
Comparecieron

[Signature]

C.C. 2899924
438079

C.C. 832-31929

Yo, el abajo(s) firmante(s) declaro(s) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) mía(s)
que el contenido del mismo es cierto.
En consecuencia se firma esta Diligencia



[Signature]

[Signature]
[Signature]

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 May 2006 (26.05.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/053556 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/437 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/DK2004/000460

(22) International Filing Date: 29 June 2004 (29.06.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(71) Applicant (for all designated States except US): H. LUNDBECK A/S [DK/DK]; Ottilavej 9, DK-2500 Valby (DK).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): EBERT, Rjarke [DK/DK]; Kållandsvej 5, DK-3520 Farum (DK). SANCHEZ, Connie [DK/DK]; Østerager 58, DK-2600 Glostrup (DK).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AR, AO, 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, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(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, IT, 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).

Published:
— with international search report

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

WO 2006/053556 A1

(54) Title: TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN, FIBROMYALGIA OR RHEUMATOID ARTHRITIS

(57) Abstract: The present invention relates to the use of Gaboxadol for the preparation of medicaments useful for the treatment of neuropathic pain, fibromyalgia or rheumatoid arthritis.

TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN, FIBROMYALGIA OR RHEUMATOID ARTERITIS

Field of Invention

- 5 The present invention relates to the use of Gaboxadol for the preparation of medicaments useful for the treatment of neuropathic pain, fibromyalgia or rheumatoid arthritis.

Background of the Invention

- Neuropathic pain refers clinically to a group of chronic pain syndromes. They share the
 10 common feature that they are caused by an initial nerve damage, which subsequently results in an abnormal sensoric processing in the central and peripheral nervous system. Neuropathic pain conditions are the consequence of a number of diseases, e.g. diabetes, AIDS, multiple sclerosis, amputees and cancer. The available analgesic drugs do often produce insufficient pain relief. Tricyclic antidepressants and some antiepileptic drugs, e.g.
 15 gabapentin, lamotrigine and carbamazepine are efficient in some patients. However, there is still a large unmet need for efficient drugs for the treatment of these conditions.

- Most types of persistent, chronic non malignant pain, including fibromyalgia and arthritic pain, are characterised by an increased blood level of pro inflammatory cytokines and a
 20 reciprocal relation between pain severity and sleep quality in that the pain interrupts sleep and this subsequently increase the pain sensation. These types of pain are characterised by prominent intrusion of alpha rhythms in the sleep EEG leading to an impaired slow wave sleep. Thus, if was possible to counteract the effects mediated via the cytokines or, conversely, normalize the sleep pattern, it might be possible to obtain both improved
 25 analgesic activity and improved sleep quality and thus, the synergy between these two mechanism might be able to improve the quality of life for these particular groups of patients

- It has now, surprisingly, been found that Gaboxadol (THIP) described in EP Patent 0840601
 30 B1, in the formalin pain model and in a dose dependent manner potently inhibited the pain response in phase 2. This second phase of the pain response, which is mediated via several proinflammatory mediators is thought to mimic some of the key features of neuropathic pain,

CONFIRMATION COPY

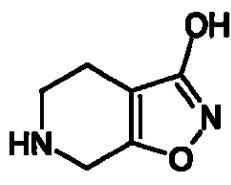
fibromyalgia and rheumatoid arthritis, amongst others prolonged pain and reduced sensitivity to the strong opioid analgesics.

Description of the Invention

- 5 According to the present invention, a medicament for the treatment of neuropathic pain, fibromyalgia or rheumatoid arthritis is provided.

More specifically, the present invention relates to the use of Gaboxadol having the general formula

10



or pharmaceutically acceptable salts thereof for the preparation of a medicament for the treatment of neuropathic pain, fibromyalgia or rheumatoid arthritis.

- 15 In one embodiment, the present invention relates to the use of Gaboxadol or pharmaceutically acceptable salts thereof for the preparation of a medicament for the treatment of neuropathic pain.

- In another embodiment, the present invention relates to the use of Gaboxadol
20 or pharmaceutically acceptable salts thereof for the preparation of a medicament for the treatment of fibromyalgia.

- In a further embodiment, the present invention relates to the use of Gaboxadol
or pharmaceutically acceptable salts thereof for the preparation of a medicament for the
25 treatment of rheumatoid arthritis.

In a further embodiment, Gaboxadol or pharmaceutically acceptable salts thereof is selected from the zwitter ion, typically a hydrate thereof, although the anhydrate is also suitable. A typical embodiment is the zwitter ion monohydrate.

In a further embodiment, Gaboxadol or pharmaceutically acceptable salts thereof is selected from an acid addition salt, typically a pharmaceutically acceptable acid addition salt. A typical embodiment is an organic acid addition salt, such as any one of the maleic, fumaric, benzoic, ascorbic, succinic, oxalic, bis-methylenesalicylic, methanesulfonic, ethane-
5 disulfonic, acetic, propionic, tartaric, salicylic, citric, gluconic, lactic, malic, mandelic, cinnamic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, p-amino-benzoic, glutamic, benzene sulfonic or theophylline acetic acid addition salts. Another typical embodiment is an inorganic acid addition salt, such as any one of the hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric or nitric acid addition salts.

10

Typically, Gaboxadol or pharmaceutically acceptable salts thereof is in the form of the hydrochloric acid salt, the hydrobromic acid salt, or the zwitter ion monohydrate.

In a further embodiment, Gaboxadol or pharmaceutically acceptable salts thereof is
15 crystalline, such as the crystalline hydrochloric acid salt, the crystalline hydrobromic acid salt, or the crystalline zwitter ion monohydrate.

In a further aspect, the present invention relates to a method for the treatment of neuropathic pain, fibromyalgia or rheumatoid arthritis, comprising administering to an individual in
20 need thereof a pharmaceutically acceptable amount of Gaboxadol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Gaboxadol or a pharmaceutically acceptable salt thereof is administered as an oral dose form, such as a solid oral dose form, typically tablets or capsules, or as a liquid oral dose
25 form. Gaboxadol is most conveniently administered orally in unit dosage forms such as tablets or capsules, containing the active ingredient in an amount from about 0.1 to about 150 mg/day, such as from about 0.1 to about 100 mg/day, about 0.5 to about 50 mg/day, from about 5 to about 50 mg/day, or from about 1 to about 5 mg/day. Typically, the pharmaceutical composition comprises from 2.5 mg to 20 mg, such as 5 mg to 15 mg of
30 gaboxadol or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The amount of Gaboxadol is calculated based on the free base form.

The individual, such as the human patient, to be treated with Gaboxadol may in fact be any subject of the human population, male or female, which may be divided into children, adults, or elderly. Any one of these patient groups relates to an embodiment of the invention.

5

According to the invention, Gaboxadol may be used as the base (the zwitter ion) or as a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof or as an anhydrate or hydrate of such salt or base. The salts of the compound used in the invention are salts formed with non-toxic organic or inorganic acids. Exemplary of such organic salts are those with maleic, fumaric, benzoic, ascorbic, succinic, oxalic, bis-methylenesalicylic, methanesulfonic, ethane-
10 disulfonic, acetic, propionic, tartaric, salicylic, citric, gluconic, lactic, malic, mandelic, cinnamic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, p-amino-benzoic, glutamic, benzene sulfonic and theophylline acetic acids, as well as the 8-halotheophyllines, for example 8-bromo-theophylline. Exemplary of such inorganic salts are those with
15 hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric and nitric acids. Gaboxadol may also be used as the zwitter ion, e.g. the mono hydrate thereof.

The acid addition salts according to the invention may be obtained by treatment of Gaboxadol with the acid in an inert solvent followed by precipitation, isolation and
20 optionally re-crystallisation by known methods and if desired micronisation of the crystalline product by wet or dry milling or another convenient process, or preparation of particles from a solvent-emulsification process. Suitable methods are described in EP patent 0000338.

25 Precipitation of the salt is typically carried out in an inert solvent, e.g. an inert polar solvent such as an alcohol (e.g. ethanol, 2-propanol and n-propanol), but water or mixtures of water and inert solvent may also be used.

According to the invention, Gaboxadol or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be
30 administered in any suitable way e.g. orally or parenterally, and it may be presented in any suitable form for such administration, e.g. in the form of tablets, capsules, powders, syrups or solutions or dispersions for injection. Preferably, and in accordance with the purpose of

the present invention, Gaboxadol is administered in the form of a solid pharmaceutical entity, suitably as a tablet or a capsule or in the form of a suspension, solution or dispersion for injection.

5 Methods for the preparation of solid pharmaceutical preparations are well known in the art. Tablets may thus be prepared by mixing the active ingredients with ordinary adjuvants and/or diluents and subsequently compressing the mixture in a convenient tableting machine. Examples of adjuvants or diluents comprise: corn starch, lactose, talcum, magnesium stearate, gelatine, lactose, gums, and the like. Any other adjuvant or additive
10 such as colourings, aroma, preservatives, etc. may also be used provided that they are compatible with the active ingredients.

A suitable formulation of Gaboxadol is described in WO 02/094225 filed May 17, 2002. Without limiting the invention in any way, it is intended that any one of the aspects or
15 embodiments of this patent application is suitable embodiments of the medicament or pharmaceutical compositions herein.

Pharmacological Tests

The formalin pain model is a well-established animal model of persistent somatic pain
20 (Dubuisson, D. and Dennis, S.G. *Pain* 4, 1977, 161-174). It has been described as a model of clinical inflammatory pain (Tjølsen, A. and Hole, K., In: *Dickenson, A.H. and Besson, J.-M.R., Editors, 1997. The Pharmacology of Pain, Springer-Verlag, Berlin, 1-20*). Formalin injected subcutaneously in a hind paw produces initially a local stimulation of the nociceptors, this is referred to as phase 1. This is followed by inflammatory processes and
25 nerve sensitisation (phase 2). The latter phase models the neuropathic pain condition. A number of drugs are active in the model, e.g. morphine and in particular antiepileptic drugs (e.g. gabapentine, lamotrigine, carbamazepine) that have shown beneficial effects in clinical neuropathic states. However, these treatments are accompanied by troublesome side effects. The non-steroid antiinflammatory drugs (NSAIDs) that are used for treatment of
30 inflammatory processes in tissue and have relatively weak effects on neuropathic pain conditions have weak activity in the formalin model.

Experimental Procedure

Fifty microlitres of 2.5% formalin were administered s.c. into the plantar region of the right hind-paw. Following the injection, the animal was placed into an observation chamber, and its subsequent nociceptive behaviour observed. A mirror behind the observation chamber
5 allowed the experimenter an unobstructed view of the injected paw. Observation of the animal's behaviour was made from 0-5 min (phase 1) and 20-30 min (phase 2) following formalin injection. The total time the animal spent licking, biting or shaking the injected paw was recorded. All animals (n=6-10) received a formalin injection and a s.c. injection of either vehicle or test drug 30 min or 2 h before the formalin test.

10

Results

The testing of Gaboxadol in the formalin pain model showed that the compound potently inhibited the pain response in phase 2, in a dose dependent manner.

15 Gaboxadol also showed potent and dose dependent inhibition of the pain response in phase 1.

20

Claims

1. The use of Gaboxadol or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament for the treatment of neuropathic pain, fibromyalgia or rheumatoid arthritis.
- 5 2. The use of claim 1 wherein the pharmaceutical composition is for treating neuropathic pain.
3. The use of claim 1 wherein the pharmaceutical composition is for treating fibromyalgia.
- 10 4. The use of claim 1 wherein the pharmaceutical composition is for treating rheumatoid arthritis.
5. The use of any one of claims 1-4 wherein Gaboxadol is in the form of an acid addition
- 15 salt, or a zwitter ion hydrate or zwitter ion anhydrate, such as the hydrochloride or hydrobromide salt, or in the form of the zwitter ion monohydrate.
6. The use of any one of claims 1-5 wherein Gaboxadol is in an oral dose form, such as a solid oral dose form, such as tablets or capsules, or a liquid oral dose form.
- 20 7. The use of any one of claims 1-6 wherein said Gaboxadol is crystalline.
8. The use of any one of claims 1-7 wherein said pharmaceutical composition is for treating a human.
- 25 9. A method for the treatment of neuropathic pain, fibromyalgia or rheumatoid arthritis, comprising administering to an individual in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of Gaboxadol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 30 10. The method of claim 9 wherein Gaboxadol or a pharmaceutically acceptable salt thereof is in the form of an acid addition salt, or a zwitter ion hydrate or zwitter ion anhydrate, such as the hydrochloride or hydrobromide salt, or in the form of the zwitter ion monohydrate.

20

11. The method of any one of claims 9-10 wherein Gaboxadol or a pharmaceutically acceptable salt thereof is in an oral dose form, such as a solid oral dose form, such as tablets or capsules, or a liquid oral dose form.

5

12. The method of any one of claims 9-11 wherein said Gaboxadol or a pharmaceutically acceptable salt thereof is crystalline.

13. The method of any one of claims 9-12 wherein said individual is a human.

10

14. The method of any one of claims 9-13 wherein the pharmaceutically acceptable amount of Gaboxadol or a pharmaceutically acceptable salt thereof is from about 0.1 to about 50 mg/day.

15

TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO, LA FIBROMIALGIA O LA ARTRITIS REUMATOIDEA

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con el uso del Gaboxadol para la preparación de medicamentos útiles para el tratamiento del dolor neuropático, la fibromialgia o la artritis reumatoidea.

Antecedentes de la Invención

La expresión dolor neuropático se refiere clínicamente a un grupo de síndromes dolorosos crónicos. Comparten la característica común de ser causados por un daño inicial a los nervios, que seguidamente da lugar a un procesamiento sensorio anormal en el sistema nervioso central o periférico. Los trastornos de dolor neuropático son la consecuencia de un número de enfermedades, por ejemplo diabetes, SIDA, esclerosis múltiple, amputaciones y cáncer. Las drogas analgésicas existentes con frecuencia producen un alivio insuficiente del dolor. Los antidepresivos tricíclicos y algunos fármacos antiepilépticos, por ejemplo gabapentina, lamotrigina y carbamazepina son eficientes en algunos pacientes. No obstante, hay una gran necesidad no satisfecha de drogas eficientes para el tratamiento de estos trastornos.

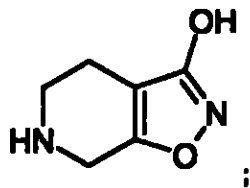
La mayoría de los tipos de dolor persistente, crónico no maligno, incluyendo la fibromialgia y el dolor artrítico, se caracterizan por un nivel sanguíneo incrementado de citocinas proinflamatorias y una relación recíproca entre la gravedad del dolor y la calidad del sueño por el hecho de que el dolor interrumpe el sueño y esto aumenta posteriormente la sensación de dolor. Estos tipos de dolor se caracterizan por la intrusión predominante de ritmos alfa en el EEG del sueño, lo que lleva a un sueño de ondas lentas deteriorado. Por consiguiente, si fuera posible contrarrestar los efectos mediados por las citocinas o, a la inversa, normalizar el patrón de sueño, sería posible obtener tanto una actividad analgésica mejorada como una calidad de sueño mejorada y, por consiguiente, la sinergia entre estos dos mecanismos podría mejorar la calidad de vida de estos grupos específicos de pacientes.

Ahora se ha encontrado, con sorpresa, que el Gaboxadol (THIP) descrito en la patente EP 0840601 B1, en el modelo de dolor de formalina y en forma dependiente de la dosis, inhibe con potencia la respuesta dolorosa en la fase 2. Se cree que esta segunda fase de la respuesta dolorosa, que es mediada por varios mediadores proinflamatorios, imita alguna de las características clave del dolor neuropático, la fibromialgia y la artritis reumatoidea, entre otros dolores prolongados y sensibilidad reducida a los fuertes analgésicos opioides.

Descripción de la Invención

De acuerdo con la presente invención, se presenta un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático, la fibromialgia o la artritis reumatoidea.

Más específicamente, la presente invención se relaciona con el uso del Gaboxadol, que tiene la fórmula general



o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático, la fibromialgia o la artritis reumatoidea.

En una realización, la presente invención se relaciona con el uso del Gaboxadol o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático.

En otra realización, la presente invención se relaciona con el uso del Gaboxadol o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la fibromialgia.

En otra de las realizaciones, la presente invención se relaciona con el uso del Gaboxadol o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoidea.

En otra realización, el Gaboxadol o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo son seleccionados entre el zwitterión, típicamente un hidrato del mismo, si bien también es adecuado un anhidrato. Una realización típica es el monohidrato del zwitterión.

En una realización más, el Gaboxadol o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo son seleccionados entre una sal de adición de ácido, típicamente una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Una realización típica consiste en una sal de adición de ácido orgánico, como por ejemplo cualquiera de las sales de adición de los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metansulfónico, etandisulfónico, acético propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico o teofilinacético. Otra realización típica consiste en una sal de adición de ácido inorgánico tal como cualquiera de las sales de adición de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico o nítrico.

Típicamente, el Gaboxadol o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo están en forma de la sal del ácido clorhídrico, la sal del ácido bromhídrico o el monohidrato del zwitterión.

En otra de las realizaciones, el Gaboxadol o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo son cristalinos, como en presencia de la sal cristalina del ácido clorhídrico, la sal cristalina del ácido bromhídrico o la sal cristalina del monohidrato del zwitterión.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un método para el tratamiento del dolor neuropático, la fibromialgia o la artritis reumatoidea, que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad farmacéuticamente aceptable de Gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El Gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es administrado en una forma de dosis oral, tal como una forma de dosis oral sólida, típicamente comprimidos o cápsulas, o en forma de dosificación líquida. El Gaboxadol es administrado convenientemente por vía oral en forma de dosis unitarias tales como comprimidos o cápsulas, que contienen el ingrediente activo en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 150 mg/día, como por ejemplo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/día, de

aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/día, de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/día o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/día. Típicamente, la composición farmacéutica comprende de 2,5 mg a 20 mg, como ser de 5 mg a 15 mg de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La cantidad de Gaboxadol se calcula basándose en la forma de base libre.

El individuo, como por ejemplo el paciente humano que ha de tratarse con Gaboxadol puede ser, de hecho, cualquier sujeto de la población humana, de sexo masculino o femenino, que puede estar dividida en niños, adultos o ancianos. Cualquiera de estos grupos de pacientes se relaciona con una realización de la presente invención.

De acuerdo con la invención, se puede usar el Gaboxadol como base libre (el zwitterión) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo o en forma de anhidrato o hidrato de dicha sal o base. Las sales del compuesto utilizado en la presente invención son sales formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Entre los ejemplos de dichas sales orgánicas se encuentran las preparadas con los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metansulfónico, etandisulfónico, acético propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico o teofilinacético, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromo-teofilina. Entre los ejemplos de dichas sales inorgánicas se cuentan las preparadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico. El Gaboxadol se puede utilizar asimismo como zwitterión, por ejemplo el monohidrato del mismo.

Se pueden obtener las sales de adición de ácido de acuerdo con la presente invención mediante el tratamiento del Gaboxadol con el ácido en un solvente inerte seguido por precipitación, aislamiento y, optativamente, recristalización por métodos conocidos y, si es conveniente, la micronización del producto cristalino por molienda húmeda o seca u otro proceso conveniente, o la preparación de las

partículas por medio de un proceso de emulsiónamiento con solvente. Los métodos adecuados han sido descriptos en la patente EP 0000338.

La precipitación de la sal se lleva a cabo típicamente en un solvente inerte, por ejemplo un solvente polar inerte tal como un alcohol (por ejemplo etanol, 2-propanol y n-propanol), aunque también se puede utilizar agua o mezclas de agua y solvente inerte.

De acuerdo con la invención, se puede administrar el Gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquier manera adecuada, por ejemplo por vía oral o parenteral, y ésta se puede presentar en cualquier forma para dicha administración, por ejemplo en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes o soluciones, o en dispersiones para inyección. De preferencia, y de acuerdo con el propósito de la presente invención, el Gaboxadol es administrado en forma de entidad farmacéutica sólida, adecuadamente en forma de comprimido o cápsula o en forma de suspensión, solución o dispersión para inyección.

Los métodos para la preparación de preparaciones farmacéuticas sólidas son muy conocidos en la técnica. Por consiguiente, se pueden preparar comprimidos mezclando los ingredientes activos con los adyuvantes y/o diluyentes corrientes y seguidamente comprimir la mezcla en una máquina tableteadora conveniente. Entre los ejemplos de adyuvantes o diluyentes se cuentan: almidón de maíz, lactosa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y demás. También se puede utilizar cualquier otro adyuvante o aditivo, como por ejemplo colorantes, aromas, conservantes, etc., siempre que sean compatibles con los ingredientes activos.

Se describe una formulación adecuada de Gaboxadol en WO 02/094225, presentada el 17 de mayo de 2002. Sin limitar la invención de manera alguna, se pretende que cualquiera de los aspectos o realizaciones de esta solicitud de patente constituyan realizaciones adecuadas del medicamento o la composición farmacéutica aquí presentadas.

Ensayos Farmacológicos

El modelo de dolor de formalina es un modelo animal muy reconocido de dolor somático persistente (Dubuisson, D. y Dennis, S.G. *Pain* 4, 1977,

161-774). Se ha descrito como modelo de dolor inflamatorio clínico (Tjølsen, A. y Hole, K. en: *Dickenson, A.H. y Besson, J. M.R. Editores, 1997. The Pharmacology of Pain, Springer-Verlag, Berlin, 1-20*). La formalina, inyectada por vía subcutánea en una pata trasera, produce inicialmente una estimulación local de los nociceptores, a lo que se denomina fase 1. A esto le siguen procesos inflamatorios y sensibilización de los nervios (fase 2). Esta última fase constituye el modelo del trastorno de dolor neuropático. Hay un número de drogas activas en el modelo, por ejemplo la morfina y, en especial, fármacos antiepilépticos (por ejemplo gabapentina, lamotrigina, carbamazepina), que han exhibido efectos benéficos en estados clínicos neuropáticos. Sin embargo, estos tratamientos van acompañados de molestos efectos colaterales. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que se utilizan para el tratamiento de los procesos inflamatorios de los tejidos y tienen efectos relativamente débiles sobre los trastornos dolorosos neuropáticos tienen baja actividad en el modelo de formalina.

Procedimiento Experimental

Se administraron cincuenta microlitros de formalina al 2,5 % por vía s.c. en la región plantar de la pata trasera derecha. Después de la inyección, se colocó al animal en una cámara de observación y se observó su comportamiento nociceptivo posterior. Un espejo colocado detrás de la cámara de observación daba al experimentador una vista sin obstrucciones de la pata inyectada. La observación del comportamiento del animal se efectuó a partir de 0-5 min (fase 1) y 20-30 min (fase 2) después de la inyección de formalina. Se registró el total del tiempo que el animal pasó lamiendo, mordiendo o sacudiendo la pata inyectada. Todos los animales (n= 6-10) recibieron una inyección de formalina y una inyección s.c. de vehículo o fármaco de ensayo 30 min o 2 h antes de la prueba de la formalina.

Resultados

Las pruebas del Gaboxadol en el modelo de dolor con formalina demostraron que el compuesto inhibía con potencia la respuesta dolorosa en la fase 2 de modo dependiente de la dosis.

El Gaboxadol también exhibió una inhibición potente y dependiente de la dosis de la respuesta dolorosa en la fase 1.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

1. El uso de Gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático, la fibromialgia o la artritis reumatoidea.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la composición farmacéutica es para el tratamiento del dolor neuropático.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la composición farmacéutica es para el tratamiento de la fibromialgia.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la composición farmacéutica es para el tratamiento de la artritis reumatoidea.

5. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el cual el Gaboxadol está en forma de una sal de adición de ácido o un hidrato de zwitterión o anhidrato de zwitterión tal como la sal de clorhidrato o bromhidrato o en forma de monohidrato del zwitterión.

6. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el cual el Gaboxadol está en forma de dosis oral, tal como una forma de dosificación oral sólida como por ejemplo comprimidos o cápsulas o una forma de dosis oral líquida.

7. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el cual dicho Gaboxadol es cristalino.

8. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el cual dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un humano.

9. Un método para el tratamiento del dolor neuropático, la fibromialgia o la artritis reumatoidea, que comprende administrar a un individuo necesitado de la misma una cantidad farmacéutica aceptable de Gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en el cual es Gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en forma de una sal de

adición de ácido o un hidrato de zwitterión o anhidrato de zwitterión tal como la sal de clorhidrato o bromhidrato o en forma de monohidrato del zwitterión.

11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-10, en el cual el Gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en forma de dosis oral, tal como una forma de dosificación oral sólida como por ejemplo comprimidos o cápsulas o una forma de dosis oral líquida.

12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en el cual dicho Gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es cristalino.

13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-12 en el cual dicho individuo es un humano.

14. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-13 en el cual la cantidad farmacéuticamente aceptable de Gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/día.

p: H. LUNDBECK A/S

Resumen

La presente invención se relaciona el uso del Gaboxadol para la preparación de medicamentos convenientes para el tratamiento del dolor neuropático, la fibromialgia o la artritis reumatoidea.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/DK2004/000460

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/437 A61P29/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K 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, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HILL R C ET AL: "Analgesic properties of the GABA-mimetic THIP." EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY. 16 JAN 1981, vol. 69, no. 2, 16 January 1981 (1981-01-16), pages 221-224, XP008037550 ISSN: 0014-2999 the whole document	1-14
X	ANDREE T ET AL: "4 5 6 7 TETRA HYDRO ISOXAZOLO-5 4-C-PYRIDIN-3-OL ANALGESIA CROSS TOLERANCE WITH MORPHINE" LIFE SCIENCES, vol. 32, no. 19, 1983, pages 2265-2272, XP008037574 ISSN: 0024-3205 abstract	1-14
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification)

"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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 November 2004

Date of mailing of the international search report

17/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patenthaus 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-8018

Authorized officer

A. Jakobs

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DK2004/000460

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	UGARTE S D ET AL: "Sensory thresholds and the antinociceptive effects of GABA receptor agonists in mice lacking the beta3 subunit of the GABA(A) receptor." NEUROSCIENCE. 2000, vol. 95, no. 3, 2000, pages 795-806, XP008037547 ISSN: 0306-4522 abstract page 801, column 2, paragraph 2; figure 3	1-14
X	COSTA L G ET AL: "Antinociceptive effect of the GABA_mimetic 4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo '5, 4-c!pyridin-3-ol (THIP): chronic treatment increases alpha-2 adrenoceptors in the mouse brain." THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS. MAY 1984, vol. 229, no. 2, May 1984 (1984-05), pages 386-390, XP008037572 ISSN: 0022-3565 abstract	1-14
X	JOHNSTON G A: "GABAA agonists as targets for drug development." CLINICAL AND EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY & PHYSIOLOGY. JAN 1992, vol. 19, no. 1, January 1992 (1992-01), pages 73-78, XP008037545 ISSN: 0305-1870 abstract page 75, column 1, paragraph 2 - column 2, paragraph 2	1-14
X	MAUGH T H 2ND: "Analgesic from mushrooms begins clinical trials." SCIENCE. 24 APR 1981, vol. 212, no. 4493, 24 April 1981 (1981-04-24), page 431, XP008037577 ISSN: 0036-8075 page 431, column 3, paragraphs 3,4	1-14
X	US 4 362 731 A (HILL RONALD C) 7 December 1982 (1982-12-07) abstract column 1, lines 59-65; claims 1-3	1,3,5-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK2004/000460

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 9-14 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 8.4(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:

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.:

Remark on Protest

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCTd3	
(21) N° de solicitud: 07 7765 22) Fecha de solicitud: 26/01/2007 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País		(51) Int Cl: A61K 031/437 (71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S (72) Inventor(es) BJARKE EBERT CONNIE SANCHEZ (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28/01/2007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 28/08/2004 No. de solicitud PCT/DK2004/000460		(87) Publicación Internacional Fecha: 26/05/2006 N° publicación: WO 2006/053556 A1	
(54) Título: TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPATICO, LA FIBROMIALGIA O LA ARTRITIS REUMATOIDEA			

REIVINDICACIONES

1. El uso de Gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático, la fibromialgia o la artritis reumatoidea.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la composición farmacéutica es para el tratamiento del dolor neuropático.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la composición farmacéutica es para el tratamiento de la fibromialgia.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la composición farmacéutica es para el tratamiento de la artritis reumatoidea.

5. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el cual el Gaboxadol está en forma de una sal de adición de ácido o un hidrato de zwitterión o anhidrato de zwitterión tal como la sal de clorhidrato o bromhidrato o en forma de monohidrato del zwitterión.

6. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el cual el Gaboxadol está en forma de dosis oral, tal como una forma de dosificación oral sólida como por ejemplo comprimidos o cápsulas o una forma de dosis oral líquida.

7. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el cual dicho Gaboxadol es cristalino.

8. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el cual dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un humano.

9. Un método para el tratamiento del dolor neuropático, la fibromialgia o la artritis reumatoidea, que comprende administrar a un individuo necesitado de la misma una cantidad farmacéutica aceptable de Gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en el cual es Gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en forma de una sal de adición de ácido o un hidrato de zwitterión o anhidrato de zwitterión tal como la sal de clorhidrato o bromhidrato o en forma de monohidrato del zwitterión.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 07-007755-0000-0000
Fec. 2007-01-28 17:31:41 Dep. 2020 NUECREACIONES
TRA. 11 PATENTED II
C.B. 378 FASE NACIONAL
4-411 PRESENTACION
Folios 37

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 94,098
FECHA : DICIEMBRE 11 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55767475	11/12/2006	25,475,000.00

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

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. _____

0210 03003 841 061 6

36

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 07-007705-00000-0000
Fec. 2007-01-26 17:31:41 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Cae. 379 FASENACIONAL
37411 PRESENTACION Folios 37

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 6,289
FECHA : ENERO 22 DE 2007

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55272336	22/01/2007	33,114,000.00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES	11,000.00
TOTAL :			\$ 11,000.00

SON: ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

000 03003 871 061 6

37

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 07-007765- -00000-0000
rec. 2007-01-26 17.31.41 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
L. 2007-01-26 FASENACIONALI
Act 111 PRESENTACION Folios 37

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 6,289
FECHA : ENERO 22 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55272336	22/01/2007	33,114,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES	11,000.00
TOTAL :			\$ 11,000.00

SON: ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 03203 841 0616

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad. 07-007765- -00000-0000
 Rec 2007-01-26 17:31:41 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Ita. 11 PATENTE.YII
 E.E. 378 FASE NACIONAL
 Act 411 PRESENTACION

Folios 37

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

26 ENE 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: Info@alc.gov.co
www.slc.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

39

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
H LUNDBECK A/S

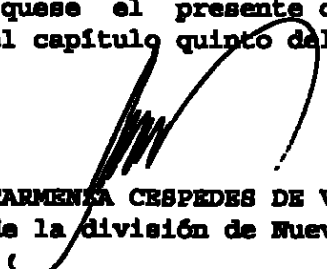
REFERENCIA	Radicación No.	7 7765
	Solicitud internacional	PCT/DK2004/000460
	Fecha inicio fase nacional	29/01/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2583

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. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

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


ALIX CARMEN 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