

QF



INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

NOV/11

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-122610

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMBINACIONES SINERGICAS DE FARMACOS
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES CON LIGANDOS ALFA-2-DELTA

SOLICITANTE: PFIZER LIMITED

DIRECCIÓN: Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT 13 9NJ, Reino Unido

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 20 de Noviembre de 2007

P2007/000183

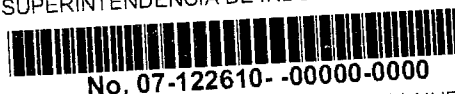
589 29-02-08

Pb

OlarteRaisbeck



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-122610-00000-0000

Fecha: 2007-11-20 16:59:40 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

PETITORIO - FORMULARIO

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000183

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER LIMITED

Dirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent,
CT 13 9NJ, Reino Unido.

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

Lugar de Constitución: BRITANICA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

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 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: ADRIAN PAUL FOSTER.

Dirección: Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ.

Nacionalidad o Domicilio: Británica

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2006/001655

Fecha Mayo 18, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/123247

Fecha Noviembre 23, 2006

6

Título (54) COMBINACIONES SINERGICAS DE FARMACOS

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES CON LIGANDOS ALFA-2-DELTA

Clasificación Internacional (51) A61K 31/195, A61P 29/00, A61K 31/405

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>US</u>	<u>Mayo 20, 2005</u>	<u>60/683.391</u>

9

Comprobante de pago No. 07-92.217

Fecha 14 de Noviembre de 2007

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. Adjunto copia simple ver Exp No.06-009.534

☒

Documento de cesión del interventor 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.

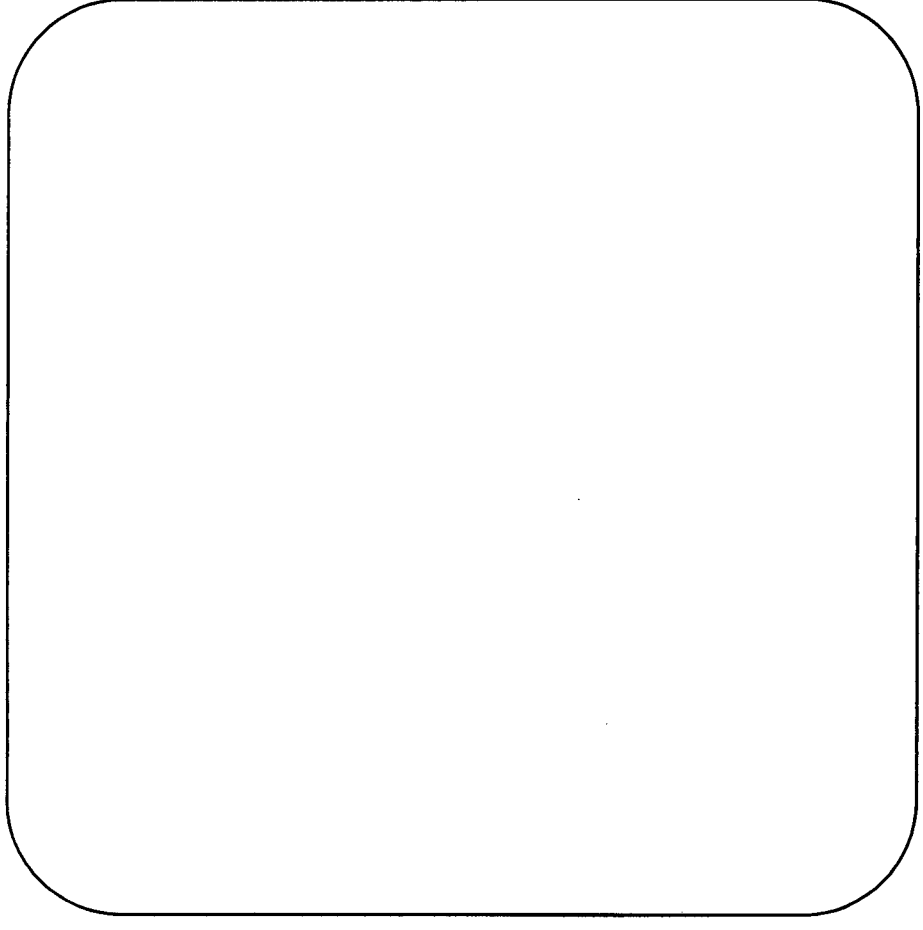
☐

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-122610- -00000-0000

Fecha: 2007-11-20 16:59:40 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 92,217
FECHA : NOVIEMBRE 14 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67993470	13/11/2007	6,575,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

Sum: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO CUYO ORIGINAL ESTÁ EN INGLÉS
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Nota del Traductor:

El Poder otorgado por PFIZER LIMITED a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva la siguiente Apostilla en Inglés

APOSTILLA
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1 País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

El presente documento público

2 Ha sido firmado por: KENNETH GREENWOOD

3 Quien actúa en calidad de: NOTARIO PÚBLICO

4 Y lleva el sello/estampilla de DICHO NOTARIO PÚBLICO

Certificado

5 En Londres

6. El día 12 de Mayo de 2006.

7 Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para las Relaciones Exteriores y la Commonwealth.

8 Bajo el Número H014598

9 Sello / estampilla: Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth. (sello seco)

10 Firma: S. Kemsley (Por el Secretario de Estado).

Si este documento va a ser usado en un país que no haga parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una Apostilla o certificado de legalización sólo confirma que la firma, sello o estampilla que lleva el documento es genuino. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth apruebe el contenido.

Certifico que el documento adjunto es una traducción exacta del original: "Cert. Notarial . Olarter"
Fecha: 30 de Mayo de 2006. Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes. Dirección: Carrera 15 No. 99-13
Oficina 411. Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925. Bogotá, Colombia. E-mail:
treseser1@yahoo.com. 7386

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

The undersigned,

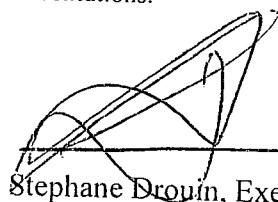
domiciled in

El suscrito,
PFIZER LIMITED
domiciliado en

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right 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, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:



Stephane Drouin, Executive Director of European Patents

Department

Date/Fecha: 5th May 2006

City/Country/Ciudad,País: Sandwich, Kent, England.

Poder

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual 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, recursos, 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.

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,
11th May 2006

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Stephane Drouin, Executive Director of European Patents Department
of legal age and domiciled in
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director of European Patents
Department
of Pfizer Limited

3. That PFIZER LIMITED,
having its principal place of business located in
Sandwich, Kent, England
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

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

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):
Certified Board Minute Extract which was
held on 23rd September 2005.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Stephane Drouin, Director Ejecutivo del Departamento de Patentes Europeas
mayor de edad y domiciliado
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England
suscribió el documento que antecede.

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

de

4. Que

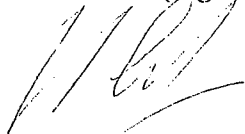
con sede principal ubicada en

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

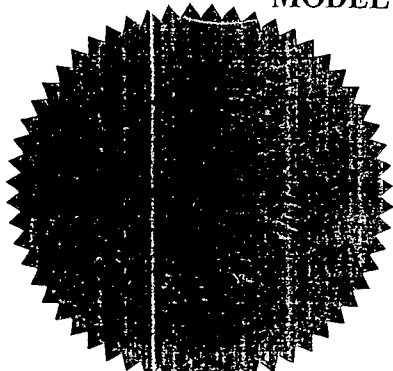
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

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

NOTARY PUBLIC (Signature):



MODEL OF CONSULAR CERTIFICATION



7

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 **Kenneth Greenwood**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le **12 May 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 **H014598**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **S. Kemsley**



S. Kemsley

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.

8

Sébase que Yo, **STEPHEN DAVID FINN**, de 31 Amersham Hill Drive, High Wycombe, Buckinghamshire, Reino Unido, un Notario Publico debidamente autorizado

Certifico que servicios consulares Blair Limitada en nombre de su cliente
PFIZER LIMITED

Ha presentado este día ante mí el documento anexo que se describe como

CESION, firmado por Adrian Paul FOSTER

y que los mencionados Servicios Consulares de Blair Limitada, han representado ante mi como presentación de dicho cliente ha representado a ellos con base en un documento original adjunto con firmas debidamente auténticas.

Firmado y sellado el, 31 Amersham Hill Drive, High Wycombe, Buckinghamshire, Reino Unido, el 18 de Octubre de 2007.

[Firmado y sellado]

Stephen Finn

Notario Público

9

Apostille

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público ha sido firmado por: Stephen David Finn
3. obrando en su condición de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

- | | |
|--|--------------------------|
| 5. en Londres | 6. el 22 Octubre de 2007 |
| 7. por: Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros | |
| 8. No. H559276 | |
| 9. Sello / Estampilla | 10. Firma: Alex Crockett |
| [Sellado] | [Firmado] |

10

CESION

Para la valiosa consideración pagada por mi (nosotros) by PFIZER LIMITED una corporación organizada bajo las leyes de Inglaterra que es dirección completa de la oficina de correos **Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido**, Yo (nosotros) vende y asigna por este medio a **PFIZER LIMITED**, toda mi (nuestra) derecha, título e interés en y para mi (nuestro) invención para una nueva y útil mejora dentro de **COMBINACIONES SINERGICAS** en cuanto a la Republica de Colombia se refiere, como completamente dispuesto descrito en la especificación yo (nosotros) autoriza por este medio a comisión de patentes de Colombia a publicar la patente dicha a **PFIZER LIMITED** de acuerdo a esta asignación.

Dando fe yo (nosotros) tiene

(firma) Adrian Paul FOSTER
Sándwich, Kent, England – 25 Mayo de 2006 Adrian Paul FOSTER

BE IT KNOWN that I, STEPHEN DAVID FINN of 31 Amersham Hill Drive,
High Wycombe, Buckinghamshire, United Kingdom, a duly authorised Notary
Public

CERTIFY ONLY that Blair Consular Services Limited on behalf of their client
PFIZER LIMITED.

have this day presented to me the hereto annexed document describing itself as

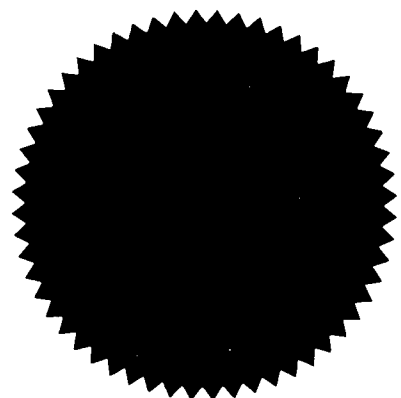
ASSIGNMENT signed by Adrian Paul FOSTER.

and that the said Blair Consular Services Limited have represented to me by such
presentation that their said client has represented to them that the said annexed
document is an authentic original document.

SIGNED AND SEALED at 31 Amersham Hill Drive, High Wycombe,
Buckinghamshire, United Kingdom on 18th October 2007.



Stephen Finn
Notary Public



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

5. at London/à Londres
- Certified/Attesté
6. the/le **22 October 2007**
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 **H559276**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **Alex Crockett**



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 **SYNERGISTIC COMBINATIONS** 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. 25 May 2006 - Adrian Paul FOSTER

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 November 2006 (23.11.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/123247 A3

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/195 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/TB2006/001655
- (22) International Filing Date: 18 May 2006 (18.05.2006)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/683,391 20 May 2005 (20.05.2005) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **PFIZER LIMITED** [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, 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.

- (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, LV, 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
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

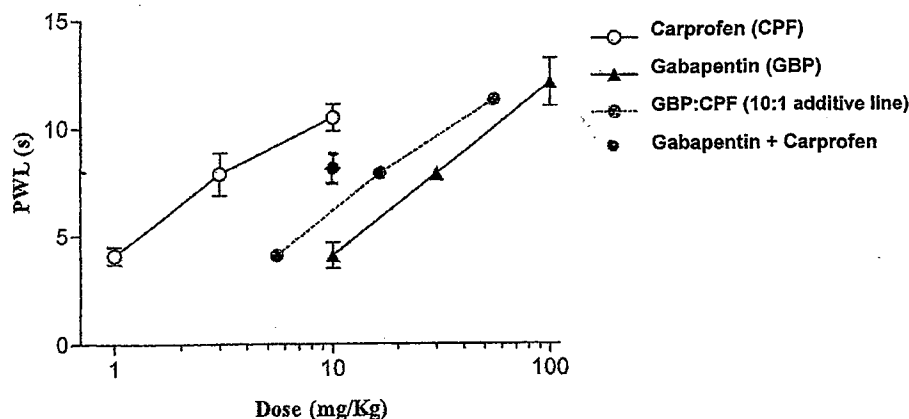
- (88) Date of publication of the international search report:
26 April 2007

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.

- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): **FOSTER, Adrian, Paul** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).
- (74) Agent: **DROUIN, Stéphane**; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Kent, Sandwich CT13 9NJ (GB).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

(54) Title: SYNERGISTIC COMBINATIONS OF NON-STEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS WITH ALPHA-DELTA-LIGANDS

Predicted Additive Line For a 10:1 Fixed Dose Ratio of Gabapentin:Carprofen



(57) Abstract: This invention relates to synergistic combinations of non-steroidal anti-inflammatory drugs, particularly carprofen, with alpha-2-delta ligands, such as gabapentin or pregabalin, for veterinary treatment of pain and/or inflammation, particularly in dogs, cats and horses.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/001655

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/195 A61K31/405 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)

A61K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, 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.
Y	WO 98/50033 A (PFIZER [US]; LUNDY KRISTIN MARIE [US]; RICKETTS ANTHONY PAUL [US]) 12 November 1998 (1998-11-12) cited in the application claims 1,2	1-22
Y	WO 98/03167 A (WARNER LAMBERT CO [US]; SINGH LAKHBIR [GB]) 29 January 1998 (1998-01-29) cited in the application the whole document	1-22
	----- -/-- -----	

☒ 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 citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is 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

7 February 2007

Date of mailing of the international search report

19/02/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, Chantal

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/001655

15

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ROSE M A ET AL: "Gabapentin: Pharmacology and its use in pain management" ANAESTHESIA 2002 UNITED KINGDOM, vol. 57, no. 5, 2002, pages 451-462, XP002417922 ISSN: 0003-2409 cited in the application abstract	1-22
Y	ROBERTSON SHEILAH A: "Managing pain in feline patients" VETERINARY CLINICS OF NORTH AMERICA SMALL ANIMAL PRACTICE, vol. 35, no. 1, January 2005 (2005-01), pages 129-146, VI, V, XP008074469 ISSN: 0195-5616 page 138, paragraph 2	1-22
Y	page 141, paragraph 5	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2006/001655

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:

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2006/001655

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9850033	A	12-11-1998	AU 6932198 A	27-11-1998
			BG 103852 A	30-06-2000
			BR 9808720 A	11-07-2000
			CA 2288759 A1	12-11-1998
			CN 1255059 A	31-05-2000
			DZ 2479 A1	01-02-2003
			EA 3696 B1	28-08-2003
			EP 0988034 A1	29-03-2000
			HR 980244 A2	28-02-1999
			HU 0001286 A2	28-11-2000
			ID 21311 A	20-05-1999
			IS 5220 A	19-10-1999
			JP 2000513020 T	03-10-2000
			MA 26491 A1	20-12-2004
			NO 995389 A	04-01-2000
			NZ 500183 A	26-04-2002
			OA 11213 A	14-07-2003
			PL 337003 A1	31-07-2000
			SK 148199 A3	11-09-2001
			TW 590773 B	11-06-2004
			ZA 9803722 A	04-11-1999
WO 9803167	A	29-01-1998	AT 241351 T	15-06-2003
			AU 714980 B2	13-01-2000
			AU 3602497 A	10-02-1998
			BR 9710536 A	17-08-1999
			CA 2255652 A1	29-01-1998
			CN 1223574 A	21-07-1999
			DE 69722426 D1	03-07-2003
			DE 69722426 T2	08-04-2004
			DK 934061 T3	22-09-2003
			EP 0934061 A1	11-08-1999
			ES 2200184 T3	01-03-2004
			HK 1021134 A1	18-07-2003
			HR 970387 A2	31-10-1998
			HU 9904361 A2	28-05-2000
			IL 126999 A	10-03-2002
			JP 3693258 B2	07-09-2005
			JP 2000515149 T	14-11-2000
			NO 990279 A	22-01-1999
			NZ 332762 A	29-09-2000
			PL 331325 A1	05-07-1999
			PT 934061 T	31-10-2003
			ZA 9706562 A	03-02-1998

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 November 2006 (23.11.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/123247 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 31/195 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2006/001655

(22) International Filing Date: 18 May 2006 (18.05.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/683,391 20 May 2005 (20.05.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **PFIZER LIMITED** [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **FOSTER, Adrian, Paul** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(74) Agent: **DROUIN, Stéphane**; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Kent, Sandwich CT13 9NJ (GB).

(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, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, 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.

(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, LV, 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).

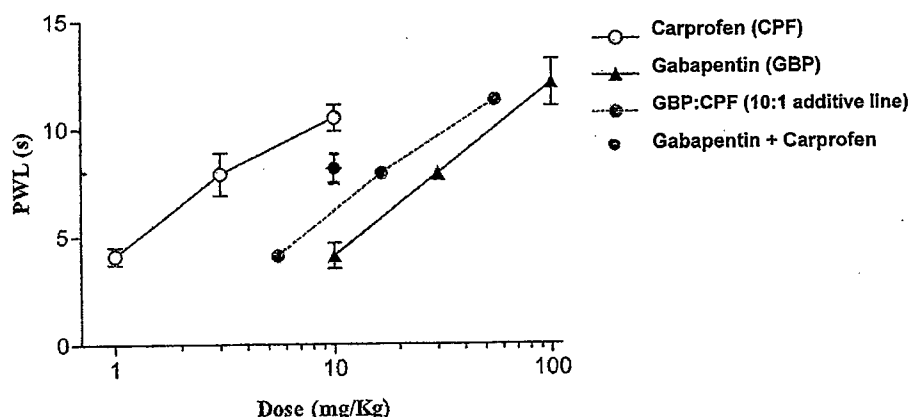
Published:

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

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

(54) Title: SYNERGISTIC COMBINATIONS

Predicted Additive Line For a 10:1 Fixed Dose Ratio of Gabapentin:Carprofen



(57) Abstract: This invention relates to synergistic combinations of non-steroidal anti-inflammatory drugs, particularly carprofen, with alpha-2-delta ligands, such as gabapentin or pregabalin, for veterinary treatment of pain and/or inflammation, particularly in dogs, cats and horses.

191

SYNERGISTIC COMBINATIONS

Field of the invention

5 This invention relates to combinations of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and alpha-2-delta ligands, particularly carprofen and an alpha-2-delta ligand, such as gabapentin or pregabalin. More particularly, the invention relates to combinations of a NSAID and alpha-2-delta ligand which exhibit a synergistic effect and the use of such combinations for
10 veterinary treatment of pain and/or inflammation in mammals, particularly in dogs, cats and horses.

Background to the invention

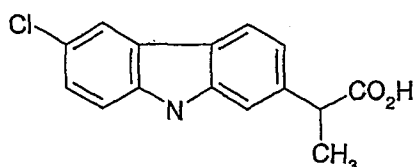
15 The use of NSAIDs in dogs, cats and horses has been more limited in comparison to the use of NSAIDs in humans. Consequently, there is less experience and knowledge in veterinary medicine about safety and efficacy issues surrounding the use of NSAIDs in these animals. In veterinary medicine, for example, the most common indications for NSAIDs are degenerative joint disease (DJD) and osteoarthritis, which, in
20 dogs, cats and horses, often results from a variety of development diseases as well as from traumatic injuries to joints. In addition to the treatment of chronic pain and inflammation, NSAIDs are also useful for treating post-surgical acute pain in dogs, cats and horses.

25 NSAIDs have been approved in a number of countries for use in dogs, (Carprofen, Ketoprofen, Meloxicam, Phenylbutazone, Etodolac); cats (Carprofen, Ketoprofen, Dipyrone) and horses (Carprofen, Ketoprofen, Flunixin). However, there are reports that depending on the nature and severity of the disease patients are, or become, refractory to NSAIDs.

20

Carprofen (6-chloro- α -methyl-9H-carbazole-2-acetic acid) is a NSAID approved for use in veterinary medicine. It is disclosed in US 3,896,145, and is widely marketed as Rimadyl®. Carprofen has the following structural formula:

5



Carprofen is known to inhibit COX-2 in dogs, according to in vitro, ex vivo and in vivo measurement (WO 98/50033, AJVR, 1998, 59, 11, 1441), although other reports suggest alternative mechanisms of action. It is used in dogs for the treatment of analgesia, inflammation and fever, particularly for the relief of pain and inflammation associated with osteoarthritis and for the control of postoperative pain associated with soft tissue and orthopaedic surgeries. It has been used widely for the treatment of dogs and humans, (Irish Veterinary Journal, 1999, 52, 11, 606, Veterinary Record, 2002, 150, 684, JAVMA, 1997, 210, 10, 1493, Vet Comp Orthop Traumatol, 1997, 10, 122). Carprofen is authorised in some countries for use in the cat for the control of postoperative pain. It has also been studied in the horse, and is approved for use in horses for treatment of musculoskeletal pain and post-operative surgery.

It is known that carprofen, especially the (S)-enantiomer of carprofen, and related compounds have a surprising and unexpectedly high degree of selectivity for the COX-2 isozyme compared to the COX-1 isozyme in dogs WO 98/50033, (129 fold selectivity), American Journal Veterinary Research, 2002, 63, 1, 91 (16.8 fold selectivity), American Journal of Veterinary Research, 2001, 62, 11, 1755, (6.5 fold selective), American Journal Veterinary Research, 2000, 61, 7, 802 (1.75 fold selective). Selectivity for the COX-2 isozyme compared to the COX-1 isozyme in cats

has been reported to be 5.5 fold and in horses 1.6 fold, American Journal of Veterinary Research, 2001, 62, 11, 1755. While the COX-2 isozyme is an important mediator of inflammation, there are many other important mediators of inflammation that either have no interaction with NSAIDs, or no well understood relationship to the action of NSAIDs. Such mediators include several classes of leukocytes; cell adhesion molecules; soluble mediators such as C5a, PAF and leukotriene B₄; cytokines such as IL-1 and TNF; growth factors such as GM-CSF and TGFβ; histamine, bradykinin and 5HT. While the compounds of formula (III) have been shown to be unique inhibitors of COX-2, there is no intention thereby to be bound to any particular mechanism of action by which the compounds of formula (III) might exert their anti-inflammatory activity.

Alpha-2-delta ligands may be defined as compounds, which selectively displace ³H-gabapentin from porcine brain membranes, thereby indicating a high affinity interaction with the alpha-2-delta (α₂δ) subunit of voltage-gated calcium channels. Alpha-2-delta ligands also include compounds which do not displace ³H-gabapentin, but which are structurally similar to compounds that do, and which might be expected to bind to the alpha-2-delta subunit at a different site than ³H-gabapentin, or may bind to human brain alpha-2-delta or that of companion animals, such as dogs, cats and horses, but not to porcine alpha-2-delta. Such compounds may also be known as GABA analogs.

Alpha-2-delta ligands have been described for a number of indications in humans, including epilepsy, neuropathic pain, anxiety, and fibromyalgia. 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 4024175. Gabapentin has been studied for the treatment of pain (British Journal of Pharmacology, 2000, 131, 2, 282, Anaesthesia, 2002, 57, 451, Brain Research, 1998, 810, 93, British Journal of Pharmacology, 1997, 121, 1513, Clin J Pain,

22

2001, 17, 4, 284, Rev Neurol (Paris), 1997, 153, 1S, 39), and is approved for the treatment of epilepsy and neuropathic pain.

US 2002068718 discloses oral compositions containing hyaluronic acid or its salts, optionally containing a therapeutic drug such as gabapentin for the treatment or prevention of osteoarthritis, joint effusion, joint inflammation, and pain. The compositions are intended to be chondroprotective or restorative.

A second alpha-2-delta ligand, pregabalin, (S)-(+)-4-amino-3-(2-methylpropyl)butanoic acid, (Lyrica®) is described in European patent application publication number EP641330 as an anti-convulsant treatment useful in the treatment of epilepsy. Pregabalin also is described in EP0934061 for the treatment of pain. Pregabalin also has been described for use in treating anxiety in humans.

No alpha-2-delta ligands have been approved for use in veterinary species. Some work has been undertaken to investigate the antiepileptic effect of gabapentin on small animals (Clinical techniques in small animal practice, 1998, 13, 3, 185; Veterinary Clinics of North America. Small animal practice, 1998, 28, 2, 411, Veterinary Clinics of North America. Small animal practice, 2000, 30, 1, 183).

The effect of a combination of an alpha-2-delta ligand, gabapentin, and a NSAID, ibuprofen, on pain has been investigated and the effect was additive when these agents were delivered concurrently (Anaesthesiology, 1999, 91, 1006). Co-administration of naproxen and gabapentin or naproxen and pregabalin in a rodent model of hyperalgesia has been described in (WO 99/12537, WO 2000053225, Anaesthesiology, 2002, 97, 5, 1263).

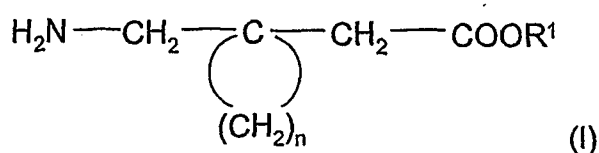
Work has been carried out on co-administration of NSAIDs with antiepileptics to protect against convulsive activity, Pharmacological Research, 1998, 37, 5, 375, Polish Journal of Pharmacology, 1998, 50, 1, 94.



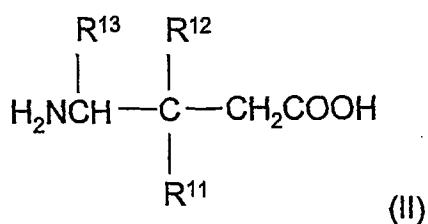
There remains an unmet need for an improved, yet safe, treatment of pain and/or inflammation in cats, dogs and horses.

Summary of the invention

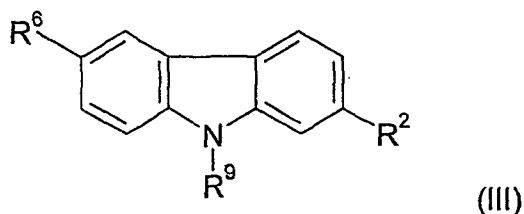
According to one aspect the present invention provides the use of an
5 alpha-2-delta ligand of formula (I)



10 wherein R^1 is hydrogen or (C_1-C_4) alkyl; n is an integer of from 4 to 6; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or an alpha-2-delta ligand of formula (II)

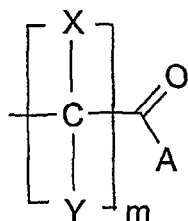


15 wherein R^{11} is a straight or branched (C_1-C_6) alkyl, phenyl, or (C_3-C_6) cycloalkyl; R^{12} is hydrogen or methyl; and R^{13} is hydrogen, methyl, or carboxyl; or an individual diastereomeric or enantiomeric isomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof; in combination with a non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III)



24

wherein R^2 is



wherein A is hydroxy, (C₁-C₄) alkoxy, amino, hydroxyamino, mono-(C₁-C₂)alkylamino, di-(C₁-C₂)alkylamino;

X and Y independently are H or (C₁-C₂)alkyl;

m is 1 or 2;

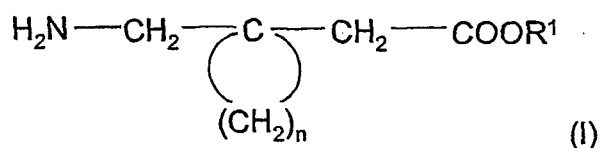
R^6 is halogen, (C₁-C₃)alkyl, trifluoromethyl, or nitro;

R^9 is H, (C₁-C₂)alkyl, phenyl or phenyl(C₁-C₂)alkyl, (wherein phenyl, or the phenyl group in phenyl(C₁-C₂)alkyl, is optionally mono-substituted by fluoro or chloro), -C(=O)R (where R is (C₁-C₂)alkyl or phenyl, the R group being optionally mono-substituted by fluoro or chloro), -C(=O)OR⁷ (where R⁷ is (C₁-C₂)alkyl);

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof,

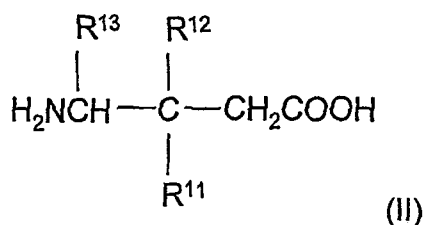
in the manufacture of a medicament for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain and/or inflammation in a mammal selected from cats, dogs and horses.

According to another aspect the invention provides a method for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain and/or inflammation in a mammal selected from cats, dogs and horses comprising administering to the mammal an effective amount of an alpha-2-delta ligand of formula (I)

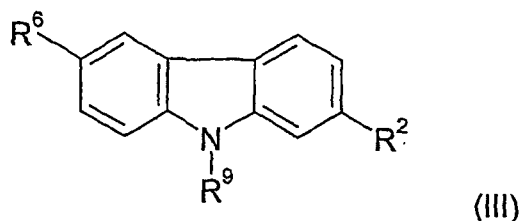




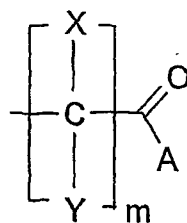
wherein R^1 is hydrogen or (C_1-C_4) alkyl; n is an integer of from 4 to 6; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or an alpha-2-delta ligand of formula (II)



wherein R^{11} is a straight or branched (C_1-C_6) alkyl, phenyl, or (C_3-C_6) cycloalkyl; R^{12} is hydrogen or methyl; and R^{13} is hydrogen, methyl, or carboxyl; or an individual diastereomeric or enantiomeric isomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof; in combination with a non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III)



wherein R^2 is



wherein A is hydroxy, (C_1-C_4) alkoxy, amino, hydroxyamino, mono- (C_1-C_2) alkylamino, di- (C_1-C_2) alkylamino;

X and Y independently are H or (C_1-C_2) alkyl;

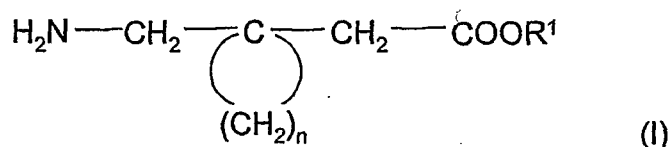
m is 1 or 2;

R^6 is halogen, (C_1-C_3) alkyl, trifluoromethyl, or nitro;

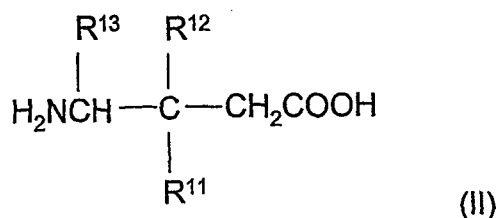
R^9 is H, (C₁-C₂)alkyl, phenyl or phenyl(C₁-C₂)alkyl, (wherein phenyl, or the phenyl group in phenyl(C₁-C₂)alkyl, is optionally mono-substituted by fluoro or chloro), -C(=O)R (where R is (C₁-C₂)alkyl or phenyl, the R group being optionally mono-substituted by fluoro or chloro), -C(=O)OR⁷ (where R⁷ is (C₁-C₂)alkyl);

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

According to another aspect the invention provides a pharmaceutical composition comprising an alpha-2-delta ligand of formula (I)

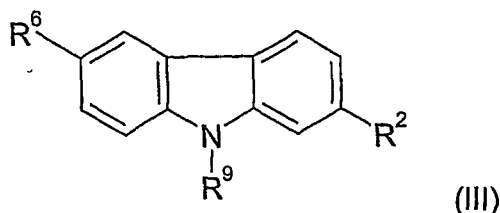


wherein R¹ is hydrogen or (C₁-C₄)alkyl; n is an integer of from 4 to 6; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or an alpha-2-delta ligand of formula (II)

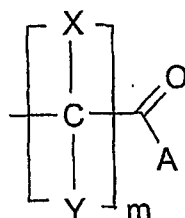


wherein R¹¹ is a straight or branched (C₁-C₆)alkyl, phenyl, or (C₃-C₆)cycloalkyl; R¹² is hydrogen or methyl; and R¹³ is hydrogen, methyl, or carboxyl; or an individual diastereomeric or enantiomeric isomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof; and a non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III)

9



5 wherein R² is



wherein A is hydroxy, (C₁-C₄) alkoxy, amino, hydroxyamino, mono-(C₁-C₂)alkylamino, di-(C₁-C₂)alkylamino;

X and Y independently are H or (C₁-C₂)alkyl;

10 m is 1 or 2;

R⁶ is halogen, (C₁-C₃)alkyl, trifluoromethyl, or nitro;

R⁹ is H, (C₁-C₂)alkyl, phenyl or phenyl(C₁-C₂)alkyl, (wherein phenyl, or the phenyl group in phenyl(C₁-C₂)alkyl, is optionally mono-substituted by fluoro or chloro), -C(=O)R (where R is (C₁-C₂)alkyl or phenyl, the R group being optionally mono-substituted by fluoro or chloro), -C(=O)OR⁷ (where R⁷ is (C₁-C₂)alkyl);

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof,

together with a pharmaceutically acceptable excipient or carrier.

20 The combination of a compound of formula (I) or formula (II) with a compound of formula (III) may be synergistic.

In one embodiment of the invention the compound of formula (I) is gabapentin.



In one embodiment of the invention, in formula (II), R^{12} and R^{13} are hydrogen and R^{11} is $-(CH_2)_{0-2}-iC_4H_9$.

In another embodiment of the invention the compound of formula (II) is pregabalin.

5 In one embodiment of the invention the compound of formula (III) is carprofen.

In one embodiment of the invention the combination comprises gabapentin and carprofen. The combination may be synergistic.

10 In another embodiment of the invention the combination comprises pregabalin and carprofen. The combination may be synergistic.

In one embodiment of the invention the treatment is for dogs. In another embodiment the treatment is for cats. In a further embodiment the treatment is for horses.

15 In one embodiment of the invention the ratio of alpha-2-delta ligand of formula (I) or formula (II) to non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III) is from 100:1 to 1:1.

In another embodiment of the invention the ratio of alpha-2-delta ligand of formula (I) or formula (II) to non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III) is from 50:1 to 5:1.

20 In an alternative embodiment of the invention the ratio of alpha-2-delta ligand of formula (I) or formula (II) to non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III) is 9:1.

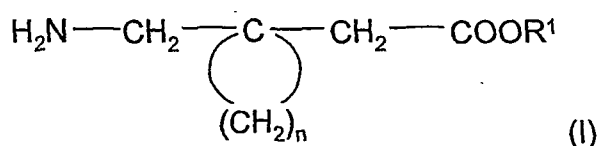
Brief Description of the Drawings

25 Figure 1 shows the effect on paw withdrawal latency (seconds) after challenge with carrageenan and administration of a fixed dose ratio of 1:10

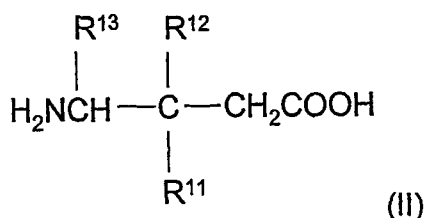
(1 part by weight/kg of carprofen to 10 parts by weight /kg of Gabapentin)
carprofen:gabapentin using a total dose of 11 mg/kg in the rat
carrageenan-induce thermal hyperalgesia model. Comparison is made to
the predicted additive line for a 1:10 fixed dose ratio of
carprofen:gabapentin.

Detailed Description of the Invention

The present invention relates to a combination comprising an alpha-2-delta
ligand of formula (I)



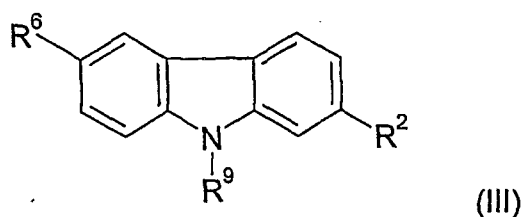
wherein R^1 is hydrogen or $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$; n is an integer of from 4 to 6; or a
pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or
an alpha-2-delta ligand of formula (II)



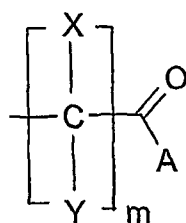
wherein R^{11} is a straight or branched $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, phenyl, or $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cycloalkyl}$; R^{12} is hydrogen or methyl; and R^{13} is hydrogen, methyl, or
carboxyl; or an individual diastereomeric or enantiomeric isomer thereof; or
a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof; and
a non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III)

20

12



wherein R^2 is



5

wherein A is hydroxy, (C_1-C_4) alkoxy, amino, hydroxyamino, mono- (C_1-C_2) alkylamino, di- (C_1-C_2) alkylamino;

X and Y independently are H or (C_1-C_2) alkyl;

10

m is 1 or 2;

R^6 is halogen, (C_1-C_3) alkyl, trifluoromethyl, or nitro;

R^9 is H, (C_1-C_2) alkyl, phenyl or phenyl (C_1-C_2) alkyl, (wherein phenyl, or the phenyl group in phenyl (C_1-C_2) alkyl, is optionally mono-substituted by fluoro or chloro), $-C(=O)R$ (where R is (C_1-C_2) alkyl or phenyl, the R group being optionally mono-substituted by fluoro or chloro), $-C(=O)OR^7$ (where R^7 is (C_1-C_2) alkyl);

15

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

The invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a combination of an alpha-2-delta ligand, such as a compound of formula (I) or formula (II) as defined herein, and a non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III), as defined herein, together with a pharmaceutically acceptable excipient or carrier.

20

The combination of alpha-2-delta ligand and non-steroidal anti-inflammatory compound may be synergistic.

21

The invention also relates to the use of an alpha-2-delta ligand, such as a compound of formula (I) or formula (II) as defined herein, and a non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III), as defined herein, for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain and/or inflammation in a mammal, in particular cats, dogs and horses.

Thus, the present invention also relates to the use of an alpha-2-delta ligand, such as a compound of formula (I) or formula (II) as defined herein, and a non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III), as defined herein, in the manufacture of a medicament for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain and/or inflammation in a mammal selected from cats, dogs and horses.

The invention also relates to a method for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain and/or inflammation in a mammal selected from cats, dogs and horses comprising administering to the mammal an effective amount of an alpha-2-delta ligand, such as a compound of formula (I) or formula (II) as defined herein, and a non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III), as defined herein.

The combination of an alpha-2-delta ligand, such as a compound of formula (I) or formula (II), and a non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III) may be synergistic. Thus, according to the present invention, combination therapy with an alpha-2-delta ligand, such as a compound of formula (I) or formula (II), and a non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III) results in an unexpected improvement in the veterinary treatment of pain and/or inflammation, particularly in dogs, cats and horses.

When administered simultaneously, sequentially or separately, the alpha-2-delta ligand of formula (I) or formula (II), and the non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III) interact in a synergistic manner to control pain and/or inflammation.

This unexpected synergy provides enhanced clinical efficacy compared to the individual components of the combination when administered separately, or a reduction in the required dose of each compound, leading to a reduction in side effects whilst maintaining or enhancing the clinical effectiveness of the compounds and treatment. For example, when administered simultaneously, sequentially or separately, the patient may experience an improved reduction in the frequency and severity of pain and/or inflammation. Furthermore, the patient may benefit from a longer duration of action from the combination treatment than from treatment with the either alpha-2-delta ligand of formula (I) or formula (II) alone, or the non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III) alone.

In another embodiment, in the non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III), A is hydroxy, X and Y are each independently selected from H and methyl; m is 1 or 2; R⁶ is halogen; and R⁹ is H or (C₁-C₂)alkyl.

In another embodiment, the non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III) exists as (R) and (S) enantiomers. In one embodiment the combination comprises a mixture of the (R) and (S) enantiomers. In another embodiment the combination comprises the (S) enantiomer but not the (R) enantiomer.

In a further embodiment, the non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III) is carprofen. In another embodiment the non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III) is (S)-carprofen.

Examples of alpha-2-delta ligands suitable for use in accordance with the present invention are those compounds generally or specifically disclosed in US 4024175, particularly gabapentin, EP641330, particularly pregabalin, US 5563175, WO 97/33858, WO 97/33859, WO 99/31057, WO 99/31074, WO 97/29101, WO 02/085839, particularly [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, WO 99/21824, particularly (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, WO 01/90052, WO

01/28978, particularly (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, EP0641330, WO 98/17627, WO 00/76958, particularly (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, WO 03/082807, particularly (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid and (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid, and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

In one embodiment, in the compound of formula (II) R¹² and R¹³ are hydrogen, and R¹¹ is $-(CH_2)_{0-2}-iC_4H_9$. In another embodiment the alpha-2-delta ligand is pregabalin.

In another embodiment the alpha-2-delta ligand is gabapentin.

In one embodiment the composition comprises carprofen, in particular (S)-carprofen, and gabapentin. In another embodiment the composition comprises carprofen, in particular (S)-carprofen, and pregabalin.

The combination according to the present invention may be prepared as a single dosage form suitable for administration to cats, dogs, or horses.

In one embodiment administration is once, twice or three times daily. In another embodiment, administration is twice or three times daily. In a further embodiment administration is twice daily. In another embodiment administration is once daily. Alternatively, administration may be once, twice or three times weekly. In another embodiment administration may be twice or three times weekly. In a further embodiment administration may be twice weekly. In another embodiment administration may be once weekly.

In another embodiment of the present invention, there is provided a synergistic combination suitable for veterinary administration comprising an alpha-2-delta ligand of formula (I) or formula (II) and an anti-inflammatory agent of formula (III), as defined herein, or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, in a w/w combination range selected from between 1:50 to 50:1 parts by weight, 1:50 to 20:1, 1:50 to 10:1, 1:50

to 1:1, 1:20 to 50:1, 1:20 to 20:1, 1:20 to 10:1, 1:20 to 1:1, 1:10 to 50:1, 1:10 to 20:1, 1:10 to 10:1, 1:10 to 1:1, 1:1 to 50:1, 1:1 to 20:1 and 1:1 to 10:1 parts by weight, more suitably 1:20 to 20:1 parts by weight, even more suitably, 1:20 to 1:1 parts by weight, respectively.

- 5 In one embodiment, a suitable dose ratio for administration of a compound of formula (I) or formula (II) in combination with a compound formula (III) is a ratio of 9:1, respectively.

- 10 Compounds of formula (III), including carprofen, utilized in the methods and compositions of the present invention may be prepared in accordance with methods of synthesis previously published and well known to the organic chemist of ordinary skill. For example, synthetic methods for the preparation of compounds of formula (III), including carprofen, which may be utilized in the methods and compositions of the present invention are
15 described in detail in U.S. Patent No. 3,896,145.

- In the definition of the 'R²' substituent of compounds of formula (III), when 'X' and 'Y' are different, a chiral (asymmetric) carbon atom exists. The stereochemistry at the asymmetric carbon atom may be (R) or (S). A racemic mixture of (R)- and (S)-enantiomers results when there is a 50:50
20 mixture of the two enantiomers. The present invention disclosed herein includes all enantiomeric, diastereomeric and epimeric forms of the compounds of formula (III), as well as mixtures thereof.

- The (S)-enantiomer of the carprofen genus of compounds of formula (III) having a chiral carbon is the enantiomer which possesses the highest level
25 of activity in treating or preventing degeneration or destruction of the articular cartilage or subchondral bone of a mammal subject identified as being in the early stages of articular cartilage degeneration which eventually results in injury or loss of cartilage or subchondral bone in any involved joints thereof. Accordingly, in one embodiment of the invention
30 the compound of formula (III) is (S)-carprofen.

One especially preferred embodiment of the present invention is to use the (S)-enantiomer of carprofen, (S)-6-chloro- α -methyl-9H-carbazole-2-acetic acid, as the compound of formula (III) in the methods and combinations of the present invention. However, other embodiments are contemplated to be within the scope of the present invention as well. For example, non-racemic mixtures of the (R)- and (S)-enantiomers may be used, and in that event the (S)-enantiomer may be present in an amount, with respect to the total amount of the compound formula (III) in the combination, of at least 85%, preferably at least 90%, more preferably at least 95%, and most preferably at least 99%. Since the (R)- and (S)-enantiomers are identical in molecular weight, density, etc., it is unnecessary to state any basis for the above-recited percentages. In other words, they could be percentages by weight, volume, chemical equivalency, etc. The reason for including the above-indicated amounts of the (R)-enantiomer may be as simple as the practicalities of not being required to remove absolutely every last trace of the (R)-enantiomer from the racemic mixture. There can also be reasons for doing so which relate to beneficial overall biological properties. In such non-racemic mixtures the (+)(S) enantiomer will be the predominant component, because it is significantly more potent than the (-)(R) enantiomer. Correspondingly smaller amounts of the (-)(R) enantiomer, i.e., less than 15%, less than 10%, less than 5%, and less than 1% respectively, optionally may be included in combinations in accordance with the invention.

It will also be appreciated by those in the art that the ranges of dosage amounts recited elsewhere herein for the formula (III) compounds of the combination are being described with respect to a 50:50 racemic mixture of enantiomers, where a chiral compound is involved. This has been done largely as a matter of convenience. Where the formula (III) compound comprises a mixture of enantiomers different from a 50:50 mixture, or where the formula (III) compound comprises substantially 100% of the (+)(S) or (-)(R) enantiomer alone, the person of ordinary skill in this art will

be able to calculate the actual amount of dosage required in a very straightforward manner, simply by multiplying the dosage amounts recited by a factor which reflects the ratio of the amount of enantiomer being used to the amount present for the recited dosage based on a 50:50 mixture of the enantiomers. Accordingly, where a dosage would be 4 mg/kg/day for the 50:50 racemic mixture, the corresponding dosage amount when substantially 100% of (+)(S) enantiomer is used one-half of the recited amount, i.e., 2 mg/kg/day.

The alpha-2-delta ligands of formula (I) and formula (II) may be prepared using previously published methods, including for example the methods described in US 4,024,175 and EP641330. Certain compounds of formula (I) or formula (II) possess one or more chiral centres and each centre may exist in the (R) or (S) configuration. The present invention includes all enantiomeric, diastereomeric and epimeric forms of the compounds of formulae (I) and (II), as well as mixtures thereof.

The compounds of the present combination invention can exist in unsolvated forms as well as solvated forms, including hydrated forms. In general, the solvated forms, including hydrated forms, which may contain isotopic substitutions (e.g. D₂O, d₆-acetone, d₆-DMSO), are equivalent to unsolvated forms and are encompassed within the scope of the present invention.

Separation of diastereoisomers or cis and trans isomers may be achieved by conventional techniques, e.g. by fractional crystallisation, chromatography or H.P.L.C. of a stereoisomeric mixture of a compound of the invention or a suitable salt or derivative thereof.

A number of the compounds in the combination of the present invention are amino acids. Since amino acids are amphoteric, pharmacologically compatible salts can be salts of appropriate non-toxic inorganic or organic acids or bases. Suitable acid addition salts are the acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate, camsylate, citrate,



edisylate, esylate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, hydrogen phosphate, isethionate, D- and L-lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, 2-napsylate, 5 nicotinate, nitrate, orotate, palmoate, phosphate, saccharate, stearate, succinate sulphate, D- and L-tartrate, and tosylate salts. Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts and examples are the sodium, potassium, aluminium, calcium, magnesium, zinc, choline, diolamine, olamine, arginine, glycine, tromethamine, benzathine, lysine, 10 meglumine and diethylamine salts. Salts with quaternary ammonium ions can also be prepared with, for example, the tetramethyl-ammonium ion. The compounds of the invention may be zwitterionic.

A suitable salt for amino acid compounds of the present invention is the hydrochloride salt. For a review on suitable salts see Stahl and Wermuth, 15 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2002).

Also within the scope of the invention are clathrates, drug-host inclusion complexes wherein, in contrast to the aforementioned solvates, the drug and host are present in non-stoichiometric amounts. For a review of such 20 complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Haleblan (August 1975).

Hereinafter all references to compounds in the combination of the invention include references to salts thereof and to solvates and clathrates 25 of compounds of the invention and salts thereof.

Also included within the present scope of the invention are polymorphs of the compounds comprised by the combination.

Prodrugs of the above compounds of the invention are included in the scope of the instant invention. The chemically modified drug, or prodrug, 30 should have a different pharmacokinetic profile to the parent, enabling



easier absorption across the mucosal epithelium, better salt formulation and/or solubility, improved systemic stability (for an increase in plasma half-life, for example). These chemical modifications may be

- 5 (1) Ester or amide derivatives which may be cleaved by, for example, esterases or lipases. For ester derivatives, the ester is derived from the carboxylic acid moiety of the drug molecule by known means. For amide derivatives, the amide may be derived from the carboxylic acid moiety or the amine moiety of the drug molecule by known means.
- 10 (2) Peptides which may be recognized by specific or nonspecific proteinases. A peptide may be coupled to the drug molecule via amide bond formation with the amine or carboxylic acid moiety of the drug molecule by known means.
- 15 (3) Derivatives that accumulate at a site of action through membrane selection of a prodrug form or modified prodrug form.
- (4) Any combination of (1) to (3).

Aminoacyl-glycolic and -lactic esters are known as prodrugs of amino acids (Wermuth C.G., Chemistry and Industry, 1980:433-435). The carbonyl group of the amino acids can be esterified by known means. Prodrugs and soft drugs are known in the art (Palomino E., Drugs of the Future, 1990; 15(4):361-368).

The combination according to the present invention optionally may be administered with one or more other pharmacologically active agents.

25 Suitable optional agents include glucosamine, chondroitin, hyaluronic acid, steroids, opioids, tetracycline, IL-1 release inhibitor and diacerhein.

The active ingredients of the present invention may also be combined with other therapeutically active ingredients which would be readily apparent to the skilled artisan in this field, and which will usually be determined by the circumstances under which the therapeutic agent of the present invention

30



is administered. For example, where a joint has become seriously infected at the same time by microorganisms, e.g., bacteria, fungi, protozoa, virus and the like, the active ingredient of the present invention will desirably be administered in combination with one or more antibiotic, antifungal, antiprotozoal, antiviral or similar therapeutic agents. The active ingredients of the present invention may be administered in combination with other NSAIDs as well as with inhibitors of other mediators of inflammation. Additional classes of such inhibitors and examples thereof include, e.g., H₁-receptor antagonists; kinin-B₁- and B₂-receptor antagonists; prostaglandin inhibitors such as PGD-, PGF-, PGI₂-, and PGE-receptor antagonists; thromboxane ~ (TXA₂-).inhibitors; 5- and 12-lipoxygenase inhibitors; leukotriene LTC₄-, LTD₄/LTE₄-, and LTB₄-inhibitors; PAF-receptor antagonists; gold in the form of an aurothio group together with various hydrophilic groups; immunosuppressive agents, e.g., cyclosporine, azathioprine, and methotrexate; anti-inflammatory glucocorticoids, e.g., dexamethasone; broad-spectrum antiparasitic antibiotics, e.g., the avermectins and the milbemycins; penicillamine; hydroxychloroquine; anti-gout agents, e.g., colchicine, xanthine oxidase inhibitors, e.g., allopurinol, and uricosuric agents, e.g., probenecid, sulfinpyrazone, and benzbromarone.

The class of therapeutic agents which are broad-spectrum antiparasitic antibiotics, e.g., the avermectins and the milbemycins, are especially good candidates for co-administration and other types of combination therapy with the compounds of formula (I) and formula (III), or formula (II) and formula (III) since these endo- and ecto-parasitocides are administered on a chronic basis to mammals, especially to cats and dogs for the treatment of serious parasitic infestations. One of the most significant of these is heartworm, which is a very damaging and often fatal parasitic affliction of cats and dogs. The avermectins are a class of pentacyclic 16-membered lactones related in structure to the milbemycins, and are isolated from cultures of *Streptomyces avermitilis*. Specific agents include avermectin A1a/b', avermectin A2a/b', avermectin B1a/b', and avermectin B2a/b". The



avermectins are described in more detail in US 4310159, which is incorporated herein by reference in its entirety. The milbemycins are a family of novel macrolide antibiotics with insecticidal and acaricidal activity, and are isolated from cultures of *Streptomyces hygroscopicus*. The milbemycins are described in more detail in US 3950360, which is incorporated herein by reference in its entirety. Yet another family of compounds included within the scope of the broad-spectrum antiparasitic antibiotics, is one related in chemical structure and biological activity to the avermectins and the milbemycins.

Some macrolides are described in more detail in WO 94/15944 and EP 0677054.

Because the early stages of articular cartilage degeneration are prevalent among geriatric companion animals, compounds of formula (I) and (III) or (II) and (III) may also be administered in combination with therapeutic agents intended for the treatment of disease conditions, syndromes and symptoms which are also found in abundance in older companion animals. Such therapeutic agents and the conditions which they are used to treat include, e.g., cognitive therapeutics to counteract memory loss and impairment; and antidyskinetic/antiparkinsonian agents, e.g., selegeline, clomipramine. Another large class of such therapeutic agents includes anti-hypertensives and other cardiovascular drugs intended to offset hypertension, myocardial ischemia including angina, congestive heart failure, and myocardial infarction, e.g., diuretics, vasodilators such as hydralazine, α -adrenergic receptor antagonists such as propranolol, angiotensin-II converting enzyme inhibitors (ACE-inhibitors) such as enalapril or benazepril used to treat geriatric companion animals with mitral insufficiency, and enalapril alone and in combination with neutral endopeptidase inhibitors, angiotensin II receptor antagonists such as losartan, renin inhibitors, calcium channel blockers such as nifedipine, diltiazem, or nifedipine, sympatholytic agents such as methyldopa, α 2-adrenergic agonists such as clonidine, α -adrenergic receptor antagonists

such as prazosin, and HMG-CoA-reductase inhibitors (anti-hypercholesterolemics) such as lovastatin.

5 Still other classes of such therapeutic agents include antineoplastic agents, especially antimitotic drugs including the vinca alkaloids such as vinblastine and vincristine, for treating various cancers; therapeutic agents for treating renal failure; anti-obesity drugs for treating excess weight problems in companion animals; anti-parasitic drugs for treating both endo- and ecto-parasites which commonly afflict companion animals; and anti-pruritic drugs for treating various types of pruritus in companion
10 animals.

Other types of drugs which can be used in combination with the compounds of formula (I) and formula (III), or formula (II) and formula (III) of the present invention include growth hormone secretagogues; strong analgesics; local and systemic anaesthetics; and H₂-receptor antagonists
15 and other gastroprotective agents. It will be recognized by those of ordinary skill in this art that some of the above combinations of therapeutic agents will be used most frequently to treat various acute conditions in companion animals, e.g., bacterial infections occurring simultaneously with degenerative joint disease. However, there would be an equal if not
20 greater interest on the part of such skilled persons in treating chronic conditions in companion animals, such as cats, dogs and horses.

In accordance with a regimen which would be used for this purpose, it is contemplated that the compounds of formula (I) and formula (III), or formula (II) and formula (III) would be administered in combination with
25 other medications used on a regularly scheduled basis for treating chronic conditions such as hyperlipidemia. It is also envisaged that administration in combinations could assume a number of different forms and still be within the scope of the present invention. For example, the compounds of formula (III) may be formulated with one or more of the other therapeutic
30 agents which are to form the intended combination, into a convenient



dosage form, such as an oral tablet, containing all of the drugs forming the combination. Varying half-lives for the different drugs could be accommodated by the person skilled in preparing formulations by creating controlled-release forms of said drugs with different release times so that relatively uniform dosing was achieved. A medicated feed used as the dosage form could also be prepared in accordance with well known principles in the art of formulation, in which the drugs used in the combination were simply present together in admixture in the feed composition. The present invention also contemplates co-administration in which the combination of drugs is achieved by the simultaneous administration of the drugs to be given in combination. Such co-administration could even be by means of different dosage forms and routes of administration. The present invention further contemplates the use of such combinations in accordance with different but regular and continuous dosing schedules whereby desired plasma levels of the drugs involved were maintained in the companion animal being treated, even though the individual drugs making up the combination were not being administered to said companion animal simultaneously. All such combinations would be well within the skill of the art to devise and administer.

Thus, the present invention extends to a combination product as described hereinbefore comprising one or more additional therapeutic agents, such as one of those listed above, for simultaneous, separate or sequential use in the curative, prophylactic or palliative treatment of pain and/or inflammation.

The combination according to the present invention is useful for the general treatment of pain, particularly inflammatory pain.

Although patients with pain after surgery, joint pain, osteoarthritis, degenerative joint disease, back pain, arthritis pain, CNS trauma, or neuropathic pain may have similar symptoms, the underlying mechanisms

can be different and various. Therefore pain can be divided into a number of different types because of differing pathophysiology, these include nociceptive, inflammatory, neuropathic pain etc. It should be noted that pain can have multiple aetiologies and thus a complex combination of pain types may co-exist and the contribution of different pain types may vary with time.

The inflammatory process is a complex series of biochemical and cellular events activated in response to tissue injury or the presence of foreign substances, which result in swelling and pain (Levine and Taiwo 1994: Textbook of Pain, 45-56). Arthritic pain makes up the majority of the inflammatory pain population. Osteoarthritis and degenerative joint disease are the most common clinical problems in dogs, cats and horses many receive medical treatment. Current treatments include NSAIDs, steroids, nutraceuticals and glycosaminoglycans. Rheumatoid disease can occur in cats and dogs. The exact aetiology of rheumatoid arthritis is unknown, but current hypotheses suggest that both genetic and microbiological factors may be important (Grennan & Jayson 1994 Textbook of Pain 397-407). Arthritis has a significant impact on physical function and is known to be the leading cause of disability in later life.

For veterinary use, a combination according to the present invention is administered as a suitably acceptable formulation in accordance with normal veterinary practice. The veterinary surgeon will determine the dosing regimen and route of administration, which will be most appropriate for a particular animal.

The combination of the invention can be administered alone but one or both elements will generally be administered in an admixture with suitable pharmaceutical excipient(s), diluent(s) or carrier(s) selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice. If appropriate, auxiliaries can be added. Auxiliaries are preservatives, antioxidants, flavours or colourants. The compounds of the invention may be

22

of immediate-, delayed-, modified-, sustained-, pulsed- or controlled-release type.

Compounds of the invention intended for pharmaceutical use 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, or spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

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.

Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the present invention 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).

The methods by which the compounds may be administered include oral administration by capsule, cachet, caplet bolus, tablet, chewable tablet, powders, lozenges, chews, multi and nanoparticulates, gels, solid solution, films, sprays, or liquid formulation. Liquid forms include suspensions, solutions, syrups, drenches 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. Oral drenches are commonly prepared by dissolving or suspending the active ingredient in a suitable medium.

As an alternative the compounds may be administered with the feedstuff and for this purpose a concentrated feed additive or premix may be prepared for mixing with the normal animal feed.

5 Other pharmaceutical compositions of special types suitable for oral administration to companion animals may be used, and include, but are not limited to such items as an oral paste to be delivered to the back of the tongue of the companion animal being treated, a granular form to be delivered through incorporation in the companion animal's food, and a chewable form wherein the active ingredient is consumed along with the
10 palatable chew, or a chewable form which may deliver the active ingredient by leaching from the body of the chew which is not consumed, during mastication by the companion animal being treated. As is known in the art, the formulation of such palatable compositions takes into account companion animal behaviour regarding the extent of mastication of the
15 dosage form which will take place, and the resultant level of dosing.

Thus, compositions useful for oral administration may be prepared by mixing the active ingredient with a suitable finely divided diluent and/or disintegrating agent and/or binder, and/or lubricant etc. Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavouring agents,
20 preservatives and taste-masking agents.

For oral 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. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl
25 cellulose, croscarmellose 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.

246

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 methylcellulose. Examples of diluents include lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

Oral formulations 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.

Lubricants include 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 tablet.

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.

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).

The compounds may be administered topically to the skin or mucosa, that is dermally, epidermally, subepidermally or transdermally. Typical formulations for this purpose include pour-on, spot-on, dip, spray, mousse, shampoo, powder formulation, gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers,

217

implants, depots, 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). Pour-on or spot-on formulations may be prepared by dissolving the active ingredient in an acceptable liquid carrier vehicle such as butyl digol, liquid paraffin or a non-volatile ester, optionally with the addition of a volatile component such as propan-2-ol. Alternatively, pour-on, spot-on or spray formulations can be prepared by encapsulation, to leave a residue of active agent on the surface of the animal. Injectable formulations may be prepared in the form of a sterile solution which may contain other substances, for example enough salts or glucose to make the solution isotonic with blood. Acceptable liquid carriers include vegetable oils such as sesame oil, glycerides such as triacetin, esters such as benzyl benzoate, isopropyl myristate and fatty acid derivatives of propylene glycol, as well as organic solvents such as pyrrolidin-2-one and glycerol formal. The formulations are prepared by dissolving or suspending the active ingredient in the liquid carrier such that the final formulation contains from 0.01 to 10% by weight of the active ingredient.

Alternatively, the compounds can be administered parenterally, by injection directly into the blood stream, muscle or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques. 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 powdered a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water. The

40

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. The solubility of compounds of formula (I), (II) or (III) 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.

Salt forms of the compounds in the combination of the present invention may be required for reasonable good aqueous solubility. If it is not possible to obtain a form of the compounds in the present combination that have the requisite degree of aqueous solubility, it is within the skill of the artisan to prepare an emulsion, which is a dispersion of small globules of one liquid, the discontinuous or internal phase, throughout a second liquid, the continuous or external phase, with which it is immiscible. The two liquids are maintained in an emulsified state by the use of emulsifiers which are pharmaceutically acceptable. Thus, if a compound in the combination of the present invention is a water-insoluble oil, it can be administered in an emulsion of which it is the discontinuous phase. Also, where the compound is water-insoluble but can be dissolved in a solvent which is immiscible with water, an emulsion can be used. While the compound of formula (III) would commonly be used as the discontinuous or internal phase of what is referred to as an oil-in-water emulsion, it could also be used as the discontinuous or internal phase of an inverse emulsion, which is commonly referred to as a water-in-oil emulsion. In this instance the compound of formula (III) is soluble in water and could be administered as a simple aqueous solution.

However, inverse emulsions invert upon injection or infusion into an aqueous medium such as the blood, and offer the advantage of providing a more rapid and efficient dispersion of said compound into that aqueous medium than can be obtained using an aqueous solution. Inverse emulsions are prepared by using suitable, pharmaceutically acceptable

Ua

emulsifying agents well known in the art. Where the compound in the combination of the present invention has limited water solubility, it may also be administered as a suspended solid in colloidal or microparticulate form in a suspension prepared using suitable, pharmaceutically acceptable suspending agents. The suspended solids containing said compound may also be formulated as delayed-, sustained-, and/or controlled-release compositions.

There are many situations in which it will be advantageous or even necessary to deliver the combination of the present invention as a solid. Systemic administration of solids is carried out by instillation of a pharmaceutical composition in suitable solid form containing said compound. Instillation of said compound may entail installing a solid implant composition into suitable body tissues or cavities. The implant may comprise a matrix of bio-compatible and bioerodible materials in which particles of the combination of the present invention are dispersed, or in which, possibly, globules or isolated cells of a liquid mixture of the present combination are entrapped. Desirably, the matrix will be broken down and completely absorbed by the body. The composition of the matrix is also preferably selected to provide controlled-, sustained-, and/or delayed release of the combination of the present invention over extended periods of 30 time, even as much as several months.

Such formulations may be prepared in a conventional manner in accordance with standard veterinary practice.

These formulations will vary with regard to the weight of active compound contained therein, depending on the species of host animal to be treated, the severity and type of infection and the body weight of the host. For parenteral, topical and oral administration, typical dose ranges of the active ingredient are from 0.1 to 100 mg per kg of body weight of the animal. Preferably the range is from 0.5 to 50 mg per kg. A suitable dose for administration to a dog is 20mg/kg of an alpha-2-delta ligand of formula (I)

50

or (II), such as gabapentin or pregabalin, with 2.2.mg/kg of a compound of formula (III), such as carprofen. In one embodiment, the combination suitably may be administered twice daily for 14 days.

Formulations may be immediate and/or modified controlled release.

5 Controlled release formulations include Modified release formulations including delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted, or programmed release. Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy
10 dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298. Alternatively, compounds of the invention may be formulated as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot
15 providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and PGLA microspheres.

As an alternative the compounds may be administered with the feedstuff and for this purpose a concentrated feed additive or premix may be prepared for mixing with the normal animal feed. Systemic administration
20 can also be accomplished by inhalation or insufflation of a powder, i.e., particulate composition containing the inhibitor. For example, the inhibitor in powder form may be inhaled into the lungs using conventional devices for aerosolising particulate formulations. The inhibitor as a particulate formulation may also be administered by insufflation, i.e., blown or
25 otherwise dispersed into suitable body tissues or cavities by simple dusting or using conventional devices for aerosolizing particulate formulations.

The elements of the combination of the invention may also be used in combination with a cyclodextrin.

It is necessary for the skilled artisan, such as a veterinarian, not only to
30 determine the preferred route of administration and the corresponding

dosage form and amount, but said artisan must also determine the dosing regimen, i.e., the frequency of dosing. In general terms it is most likely that the choice will be between once-a-day (q.d.) dosing and twice-a-day (b.i.d.) dosing, and that the former will provide more rapid and profound therapy, while the latter will provide less profound but more sustained therapy. However, this generalization does not take into account such important variables as the specific type of articular cartilage or subchondral bone degeneration or destruction involved, the specific therapeutic agent involved and its pharmacokinetics, and the specific patient (companion animal) involved. For an approved product in the marketplace, much of this information is already provided by the results of clinical studies carried out to obtain such approval. In other cases, such information may be obtained in a straightforward manner in accordance with the teachings and guidelines contained in the instant specification taken in light of the knowledge and skill of the artisan. The results which are obtained can also be correlated with data from corresponding evaluations of an approved product in the same assays.

As an alternative aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) or (II) in combination with a compound of formula (III), as defined herein, or a combination of preferred features thereof, and a suitable excipient, diluent or carrier. The combination may be synergistic. Suitably, the composition is suitable for use in the treatment of pain and/or inflammation in mammals, in particular, a mammal selected from dogs, cats and horses.

The element of the pharmaceutical preparation is preferably in unit dosage form. In such form the preparation is subdivided into unit doses containing appropriate quantities of the active component. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of preparation, such as packaged tablets, capsules, and powders in vials or ampoules. Also, the unit dosage form can be a capsules, tablet, cachet, caplets, chews, in feed, in drink or lozenge itself, or it can be the

appropriate number of any of these in packaged form. The quantity of active component in a unit dose preparation may be varied or adjusted according to the particular application and the potency of the active components. Generally, treatment is initiated with smaller dosages which are less than the optimum dose of the compounds. Thereafter, the dosage is increased by small increments until the optimum effect under the circumstances is reached. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day, if desired. Alternatively, a starting dose to achieve therapeutic efficacy can be titrated down until a minimum therapeutic dose is established in the individual patient.

The combination according to the present invention may be in the form of a kit. Therefore, as a further aspect of the present invention, there is provided a kit for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain and/or inflammation in cats, dogs or horses, comprising:

- a) an alpha-2-delta ligand of formula (I) or formula (II), and
- b) a non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III),

wherein each of a) and b) are present in an effective amount, optionally comprising one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients or diluents, and

wherein a) and b), may be present in the same formulation or in separate formulations, suitable for simultaneous, sequential or separate administration, and

- c) packaging for containing a) and b)

Biological Examples and Data

The in vitro and ex vivo COX activity of compounds of formula (III) can be determined using the assays described in WO 98/50033 and other references well known to those skilled in the art.

33

Evaluation of alpha-2-delta activity

The biological activity of the alpha-2-delta ligands of the invention may be measured in a radioligand binding assay using [³H]gabapentin and the α_2 δ subunit derived from porcine brain tissue (Gee N.S., Brown J.P., Dissanayake V.U.K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G.N., J. Biol. Chem., 1996;271:5879-5776). Results may be expressed in terms of μ M or nM $\alpha_2\delta$ binding affinity.

There are numerous rodent models cited in the literature that demonstrate the effect of analgesic compounds. These models are considered to be representative of different pain types such as nociception, inflammatory or neuropathic pain, as well as hyperalgesia and allodynia. However, in diseases of dogs, cats and horses, like osteoarthritis, or after surgery, a complex combination of pain types may coexist and the contribution of individual pain types vary with time.

Determining a synergistic interaction between one or more components, the optimum range for the effect and absolute dose ranges of each component for the effect may be definitively measured by administration of the components over different doses to patients in need of treatment.

Rat Data:

Example 1

The aim of this experiment was to characterize the anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of gabapentin administered in combination with carprofen in the rat. In this example, gabapentin, carprofen, and the combination of gabapentin and carprofen were evaluated in a standard rat carrageenan footpad thermal hyperalgesia assay. This assay utilizes an extract of seaweed (carrageenan) that, when injected into the footpad of test animals, causes a sterile inflammation, thereby lowering the pain



threshold. Anti-epileptic agents having analgesic properties, such as gabapentin, raise the pain threshold back to normal, thereby enabling the animal to tolerate an external source of pain for a longer period of time relative to untreated control animals.

5 As shown in Figure 1, gabapentin and carprofen were given alone (gabapentin at 120 min after dosing; carprofen at 120 min after dosing). Each data point represents the mean and standard error of mean. Data for each drug were fitted by least squares linear regression to a straight line. The theoretical dose-additive line for a 10:1 dose ratio was determined
10 (dotted line) as described (Tallarida, 1992). The experimental determination of a 10:1 dose ratio was determined (gabapentin-carprofen mixture 10:1) and a shift to the left of the theoretical dose-additive line was found. Thus, a supra-additive effect was determined for the combination of the two treatments given simultaneously.

15 To summarize, the data shows that both gabapentin (10-100 mg/kg SC) and carprofen (1-10 mg/kg SC) cause antihyperalgesic actions in the rat carrageenan footpad model (Hargreaves test). Combinations in a fixed ratio (10 mg gabapentin/1 mg carprofen or 10:1 ratio) were antihyperalgesic, and produced a significantly supra-additive effect
20 (synergistic action). For example, with a 10:1 dose ratio, dosages of carprofen (1 mg/kg) plus gabapentin (10 mg/kg) that both caused an effect of approximately 10% or less than the respective compounds alone, produced marked antihyperalgesic effects of approximately 65% when given in combination.

25 The data establish that the combination of gabapentin and carprofen is synergistic in its ability to relieve acute and chronic pain. The data also establish that the most preferred combination of gabapentin plus carprofen is in a fixed-ratio combination preferably from 50:1 to 1:50, more preferably from 20:1 to 1:20.

45

Methods

Animals

Male CD1 rats (175-225g, Charles River) were used. Rats were acclimated for at least 5 days with free access to food and water. Rats received only one dose of a drug or drug combination. All drugs were administered subcutaneously by injection.

Experimental Design

Dose-effect curves were first determined for (1) gabapentin by itself and (2) carprofen by itself. The ED50 value of each agent was determined, as was the time to peak effect. After determination of these values, dose effect curves were generated for gabapentin administered in a fixed dose ratio with carprofen; the drugs were administered so that their peak effects were coincident.

Measures of Antinociception

Carrageenan-induced thermal hyperalgesia: Rats were acclimated to a testing chamber whose glass floor was maintained at 25°C. One hour later, a high intensity beam of light was focused through the glass on the ventral surface of each hind paw, and the latency to reflex withdrawal of the paw from the light beam was measured to the nearest 0.1 second. This latency was termed the paw withdrawal latency (PWL). Two measurements of PWL spaced 20 minutes apart were made for each paw, and the second measurement was taken as the baseline response latency. After determination of baseline PWL, 100 µL of 20 mg/ml carrageenan was injected in the plantar surface of one hind paw and the animal returned to the testing chamber. Two hours later, when thermal hyperalgesia was maximal and stable, either vehicle, gabapentin, carprofen, or gabapentin and carprofen was administered by gavage. Response latencies for the ipsilateral and contralateral hind paws were then re-determined 60, 120 and 180 minutes later. Data for further analysis were taken 60 minutes after subcutaneous dosing.

56

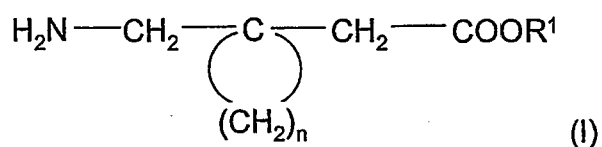
Statistical Analysis

Data were expressed as the mean $\pm$ SEM. Two-way analyses of variance for repeated measures were used to compare the effects of drug to that of vehicle. Dose-effect lines for gabapentin and the NSAID were constructed using individual data and fitted with least squares linear regression analysis to determine ED50 values. A similar analysis was conducted for the drugs in combination using the total dose administered. Since parallel dose-effect lines were obtained for gabapentin and carprofen then the position of the experimentally-derived dose-effects for the combination were compared to the position of the theoretical dose-additive line. A shift to the left or the right of the theoretical dose-additive line indicates that the drugs interacted in a supra-additive (synergistic) or an infra-additive manner (antagonistic), respectively.

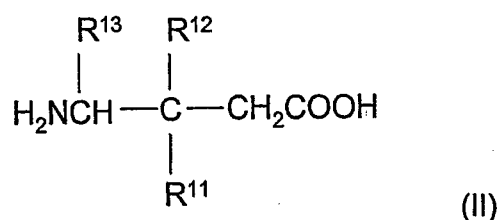
152

CLAIMS

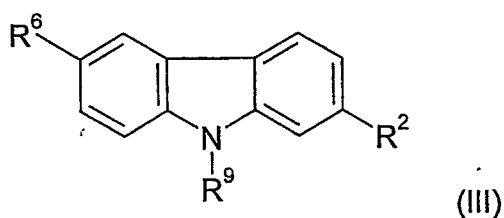
1. Use of an alpha-2-delta ligand of formula (I)



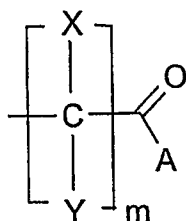
- 5 wherein R^1 is hydrogen or (C_1-C_4) alkyl; n is an integer of from 4 to 6; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or an alpha-2-delta ligand of formula (II)



- 10 wherein R^{11} is a straight or branched (C_1-C_6) alkyl, phenyl, or (C_3-C_6) cycloalkyl; R^{12} is hydrogen or methyl; and R^{13} is hydrogen, methyl, or carboxyl; or an individual diastereomeric or enantiomeric isomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof; and
- 15 a non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III)



wherein R^2 is



wherein A is hydroxy, (C₁-C₄) alkoxy, amino, hydroxyamino, mono-(C₁-C₂)alkylamino, di-(C₁-C₂)alkylamino;

X and Y independently are H or (C₁-C₂)alkyl;

m is 1 or 2;

R⁶ is halogen, (C₁-C₃)alkyl, trifluoromethyl, or nitro;

R⁹ is H, (C₁-C₂)alkyl, phenyl or phenyl(C₁-C₂)alkyl, (wherein phenyl, or the phenyl group in phenyl(C₁-C₂)alkyl, is optionally mono-substituted by fluoro or chloro), -C(=O)R (where R is (C₁-C₂)alkyl or phenyl, the R group being optionally mono-substituted by fluoro or chloro), -C(=O)OR⁷ (where R⁷ is (C₁-C₂)alkyl);

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof,

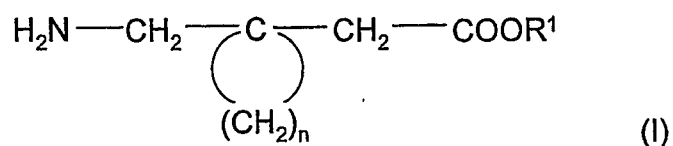
in the manufacture of a medicament for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain and/or inflammation in a mammal selected from cats, dogs and horses.

2. Use according to claim 1, wherein the compound of formula (III) is carprofen.
3. Use according to claim 1 or 2, wherein the compound of formula (I) is gabapentin.
4. Use according to claim 1 or 2, wherein in formula (II), R¹² and R¹³ are hydrogen and R¹¹ is -(CH₂)₀₋₂-iC₄H₉.
5. Use according to claim 4, wherein the compound of formula (II) is pregabalin.
6. Use according to any one of claims 1 to 5, wherein the treatment is for dogs.

59

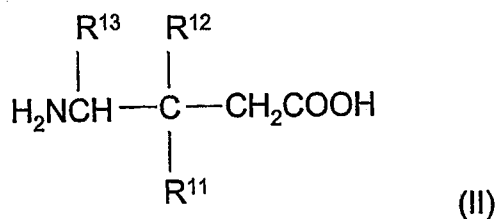
7. A method for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain and/or inflammation in a mammal selected from cats, dogs and horses comprising administering to the mammal an effective amount of an alpha-2-delta ligand of formula (I)

5



wherein R^1 is hydrogen or $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl; n is an integer of from 4 to 6; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or an alpha-2-delta ligand of formula (II)

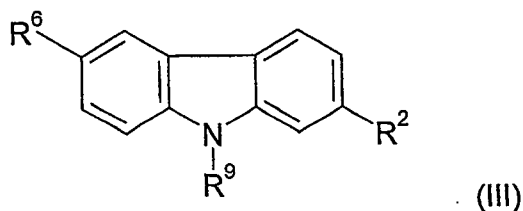
10



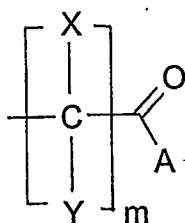
wherein R^{11} is a straight or branched $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, phenyl, or $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cycloalkyl; R^{12} is hydrogen or methyl; and R^{13} is hydrogen, methyl, or carboxyl; or an individual diastereomeric or enantiomeric isomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof; and a non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III),

15

20



wherein R² is



wherein A is hydroxy, (C₁-C₄) alkoxy, amino, hydroxyamino, mono-
(C₁-C₂)alkylamino, di-(C₁-C₂)alkylamino;

X and Y independently are H or (C₁-C₂)alkyl;

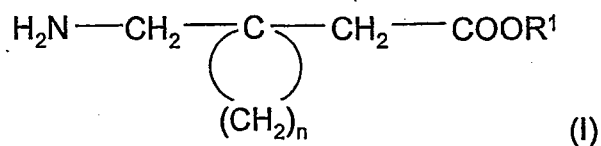
m is 1 or 2;

R⁶ is halogen, (C₁-C₃)alkyl, trifluoromethyl, or nitro;

R⁹ is H, (C₁-C₂)alkyl, phenyl or phenyl(C₁-C₂)alkyl, (wherein
phenyl, or the phenyl group in phenyl(C₁-C₂)alkyl, is optionally
mono-substituted by fluoro or chloro), -C(=O)R (where R is (C₁-
C₂)alkyl or phenyl, the R group being optionally mono-substituted
by fluoro or chloro), -C(=O)OR⁷ (where R⁷ is (C₁-C₂)alkyl);
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

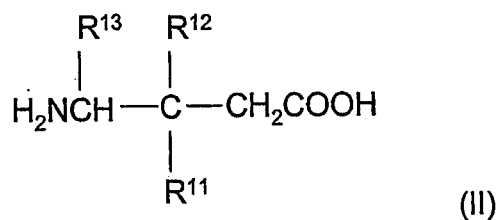
8. The method according to claim 7, wherein the compound of
formula (III) is carprofen.
9. The method according to claim 7 or 8, wherein the compound of
formula (I) is gabapentin.
10. The method according to claim 7 or 8, wherein in formula (II), R¹²
and R¹³ are hydrogen and R¹¹ is -(CH₂)₀₋₂-iC₄H₉.
11. The method according to claim 10, wherein the compound of
formula (II) is pregabalin.
12. The method according to any one of claims 7 to 11, wherein the
treatment is for dogs.

13. A pharmaceutical composition comprising an alpha-2-delta ligand of formula (I)



5

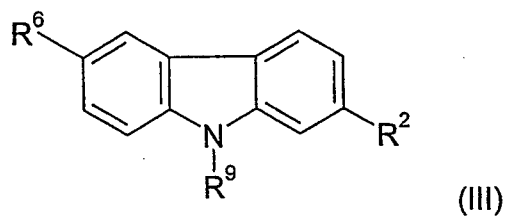
wherein R^1 is hydrogen or (C_1-C_4) alkyl; n is an integer of from 4 to 6; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or an alpha-2-delta ligand of formula (II)



10

wherein R^{11} is a straight or branched (C_1-C_6) alkyl, phenyl, or (C_3-C_6) cycloalkyl; R^{12} is hydrogen or methyl; and R^{13} is hydrogen, methyl, or carboxyl; or an individual diastereomeric or enantiomeric isomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof; and a non-steroidal anti-inflammatory compound of formula (III)

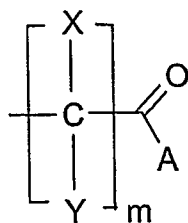
15



20

62

wherein R² is



wherein A is hydroxy, (C₁-C₄) alkoxy, amino, hydroxyamino, mono-
(C₁-C₂)alkylamino, di-(C₁-C₂)alkylamino;

X and Y independently are H or (C₁-C₂)alkyl;

m is 1 or 2;

R⁶ is halogen, (C₁-C₃)alkyl, trifluoromethyl, or nitro;

R⁹ is H, (C₁-C₂)alkyl, phenyl or phenyl(C₁-C₂)alkyl, (wherein
phenyl, or the phenyl group in phenyl(C₁-C₂)alkyl, is optionally
mono-substituted by fluoro or chloro), -C(=O)R (where R is (C₁-
C₂)alkyl or phenyl, the R group being optionally mono-substituted
by fluoro or chloro), -C(=O)OR⁷ (where R⁷ is (C₁-C₂)alkyl);
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof,
together with a pharmaceutically acceptable excipient or carrier.

14. A pharmaceutical composition according to claim 13, wherein the
ratio of alpha-2-delta ligand of formula (I) or formula (II) to non-
steroidal anti-inflammatory compound of formula (III) is from 100:1
to 1:1.

15. A pharmaceutical composition according to claim 14, wherein the
ratio of alpha-2-delta ligand of formula (I) or formula (II) to non-
steroidal anti-inflammatory compound of formula (III) is from 50:1
to 5:1.

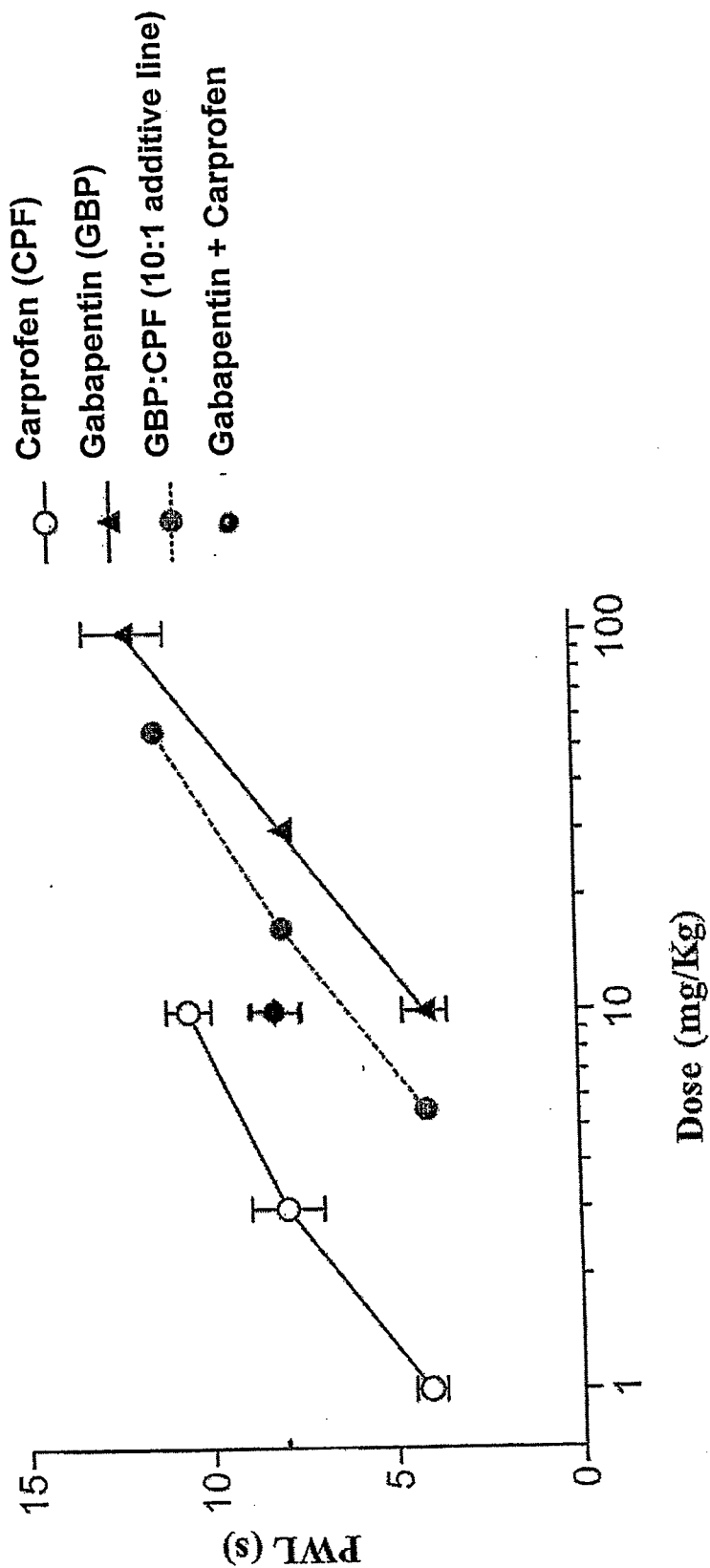
16. A pharmaceutical composition according to claim 15, wherein the
ratio of alpha-2-delta ligand of formula (I) or formula (II) to non-
steroidal anti-inflammatory compound of formula (III) is 9:1.



17. A pharmaceutical composition according to any one of claims 13 to 16, wherein the compound of formula (III) is carprofen.
18. A pharmaceutical composition according to any one of claims 13 to 17, wherein the compound of formula (I) is gabapentin.
- 5 19. A pharmaceutical composition according to any one of claims 13 to 17, wherein in formula (II), R^{12} and R^{13} are hydrogen and R^{11} is $-(CH_2)_{0-2}-iC_4H_9$.
20. A pharmaceutical composition according to claim 19, wherein the compound of formula (II) is pregabalin.
- 10 21. A pharmaceutical composition according to any one of claims 13 to 17 comprising gabapentin and carprofen.
22. A pharmaceutical composition according to any one of claims 13 to 17 comprising pregabalin and carprofen.

69

Figure 1: Predicted Additive Line For a 10:1 Fixed Dose Ratio of Gabapentin:Carprofen



COMBINACIONES SINÉRGICAS

Campo de la Invención

Esta invención se refiere a combinaciones de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y ligandos alfa-2-delta, especialmente carprofeno y un ligando alfa-2-delta, tal como gabapentina o pregabalina. Más especialmente, la invención se refiere a combinaciones de un AINE y un ligando alfa-2-delta que muestran un efecto sinérgico y al uso de tales combinaciones para tratamiento veterinario de dolor y/o inflamación en mamíferos, especialmente en perros, gatos y caballos.

10

Antecedentes de la invención

El uso de AINEs en perros, gatos y caballos ha estado más limitado en comparación al uso de AINEs en seres humanos. Por consiguiente, existen menos experiencia y conocimientos en veterinaria sobre temas de seguridad y eficacia que rodean el uso de AINEs en estos animales. En veterinaria, por ejemplo, las indicaciones más comunes para AINEs son la enfermedad articular degenerativa (EAD) y la osteoartritis, que, en perros, gatos y caballos es resultado de diversas enfermedades del desarrollo así como de daños traumáticos a las articulaciones. Además del tratamiento del dolor crónico y la inflamación, los AINEs son también útiles para tratar el dolor agudo después de una cirugía en perros, gatos y caballos.

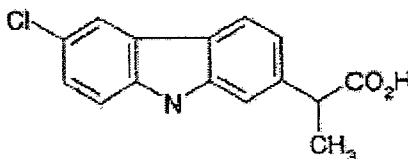
20

Los AINEs han sido aprobados en diversos países para uso en perros, (carprofeno, ketoprofeno, meloxicam, fenilbutazona, etodolac); gatos (carprofeno, ketoprofeno, dipirona) y caballos (carprofeno, ketoprofeno, flunixin). Sin embargo, existen informes de que dependiendo de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, los pacientes son, o se vuelven, refractarios a los AINEs.

25

El carprofeno (ácido 6-cloro- α -metil-9H-carbazol-2-acético) es un AINE aprobado para uso en veterinaria. Se describe en el documento US 3.896.145, y se ha comercializado ampliamente como Rimadyl®. El carprofeno tiene la siguiente fórmula estructural:

30



Se sabe que el carprofeno inhibe la COX-2 en perros, según medidas *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* (documentos WO 98/50033, AJVR, 1998, 59, 11, 1441), aunque otros informes sugieren mecanismos alternativos de acción. Se usa en fármacos para el tratamiento de analgesia, inflamación y fiebre, especialmente para el alivio del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis y para el control del dolor posoperatorio asociado con las intervenciones quirúrgicas de los tejidos blandos y ortopédicas. Se ha usado ampliamente para el tratamiento de perros y seres humanos, (Irish Veterinary Journal, 1999, 52, 11, 606, Veterinary Record, 2002, 150, 684, JAVMA, 1997, 210, 10, 1493, Vet Comp Orthop Traumatol, 1997, 10, 122). El carprofeno está autorizado en algunos países para uso en gatos para el control del dolor posoperatorio. También se ha estudiado en el caballo, y está aprobado para uso en caballos para el tratamiento de dolor musculoesquelético y el posoperatorio de intervenciones quirúrgicas.

Se sabe que el carprofeno, especialmente el enantiómero (S) del carprofeno, y los compuestos relacionados tienen un sorprendente e inesperadamente elevado grado de selectividad para la isoenzima 2 de la COX comparado con la isoenzima 1 de la COX en perros, documentos WO 98150033, (129 veces más selectividad), American Journal Veterinary Research, 2002, 63, 1, 91 (16,8 veces más selectividad), American Journal of Veterinary Research, 2001, 62, 11, 1755, (6,5 veces más selectivo), American Journal Veterinary Research, 2000, 61, 7, 802 (1,75 veces más selectivo). Se ha informado que la selectividad para la isoenzima 2 de la COX comparada con la isoenzima 1 de la COX en gatos es 5,5 veces mayor y en caballos es 1,6 veces, American Journal of Veterinary Research, 2001, 62, 11, 1755. Aunque la isoenzima 2 de la COX es un mediador importante de la inflamación, hay muchos otros mediadores importantes de la inflamación que pueden no tener interacción con los AINEs, o no bien entendida relación con la acción de los AINEs. Tales mediadores incluyen diversas clases de leucocitos; moléculas de adhesión celular; mediadores solubles tales como C5a, PAF y leucotrieno B4; citocinas tales como IL-1 y TNF; factores de crecimiento tales como GMCSF y TGFbeta; histamina, bradiquina y 5HT. Aunque los compuestos de fórmula (III) han demostrado ser inhibidores únicos de la COX-2, no existe así intención de estar limitados por ningún mecanismo de acción particular mediante el cual los compuestos de fórmula (III) podrían ejercer su actividad antiinflamatoria.

Los ligandos alfa-2-delta se pueden definir como compuestos, que desplazan selectivamente ³H-gabapentina de las membranas cerebrales porcinas, indicando de esta forma una interacción de afinidad elevada con la subunidad alfa-2-delta ($\alpha_2\delta$) de los canales de calcio gobernados por voltaje. Los ligandos alfa-2-delta incluyen también



compuestos que no desplazan la ^3H -gabapentina, pero que son estructuralmente similares a los compuestos que lo hacen, y que se podría esperar que se unieran a la subunidad alfa-2-delta en un sitio diferente que la ^3H -gabapentina, o se pueden unir al alfa-2-delta del cerebro humano o al de animales de compañía, tales como perros, gatos y caballos, pero no al alfa-2-delta porcino. Tales compuestos se pueden conocer también como análogos del ácido gamma-aminobutírico (GABA, por sus siglas en inglés).

Los ligandos alfa-2-delta se han descrito para diversas indicaciones en los seres humanos, que incluyen epilepsia, dolor neuropático, ansiedad, y fibromialgia. El ligando alfa-2-delta mejor conocido, la gabapentina (Neurontin®), ácido 1-(aminometil)-ciclohexilacético, se describió por primera vez en la bibliografía de patentes en la familia de patentes que comprende el documento US 4024175. La gabapentina se ha estudiado para el tratamiento del dolor (British Journal of Pharmacology, 2000, 131, 2, 282, Anaesthesia, 2002, 57, 451, Brain Research, 1998, 810, 93, British Journal of Pharmacology, 1997, 121, 1513, Clin J Pain, 2001, 17, 4, 284, Rev Neurol (Paris), 1997, 153, 1S, 39), y está aprobada para el tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático.

El documento US 2002068718 describe composiciones orales que contienen ácido hialurónico o sus sales, que contienen opcionalmente un fármaco tal como gabapentina para el tratamiento o prevención de la osteoartritis, derrame articular, inflamación articular, y dolor. Las composiciones están destinadas a ser condroprotectoras y reconstituyentes.

Un segundo ligando alfa-2-delta, la pregabalina, ácido (S)-(+)-4-amino-3-(2-metilpropil)butanoico, (Lyrica®) se describe en la publicación de solicitud de patente europea número EP641330 como un tratamiento anticonvulsivo útil en el tratamiento de la epilepsia. La pregabalina se describe también en el documento EP0934061 para el tratamiento del dolor. La pregabalina se ha descrito también para uso en el tratamiento de la ansiedad en los seres humanos.

No se ha aprobado ligandos alfa-2-delta para uso en especies veterinarias. Se han emprendido algunos trabajos para investigar el efecto antiepiléptico de la gabapentina en animales pequeños (Clinical techniques in small animal practice, 1998, 13, 3, 185; Veterinary Clinics of North America. Small animal practice, 1998, 28, 2, 411, Veterinary Clinics of North America. Small animal practice, 2000, 30, 1, 183).

Se ha investigado el efecto de una combinación de un ligando alfa-2-delta, gabapentina, y un AINE, ibuprofeno, sobre el dolor y el efecto era aditivo cuando estos agentes se administraron al mismo tiempo (Anaesthesiology, 1999, 91, 1006). Se ha descrito la administración conjunta de naproxeno y gabapentina o naproxeno y prega-

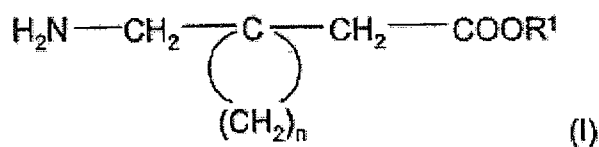
balina a un roedor modelo de hiperalgesia en los documentos (WO 99112537, WO 2000053225, Anaesthesiology, 2002, 97, 5, 1263).

El trabajo se ha realizado sobre la administración conjunta de AINEs con anti-epilépticos para proteger contra la actividad convulsiva, Pharmacological Research, 1998, 37, 5, 375, Polish Journal of Pharmacology, 1998, 50, 1, 94.

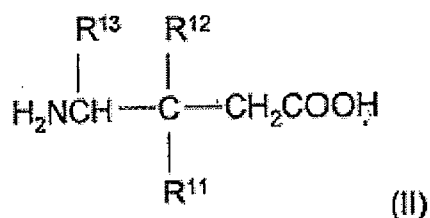
Se mantiene una necesidad insatisfecha de un tratamiento mejor, pero seguro, del dolor y/o la inflamación en gatos, perros y caballos.

Sumario de la invención

Según un aspecto la presente invención proporciona el uso de un ligando alfa-2-delta de fórmula (I)



en la que R^1 es hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$); n es un número entero de 4 a 6; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un ligando alfa-2-delta de fórmula (II)



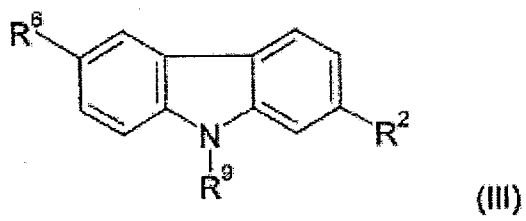
20

en la que R^{11} es un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) lineal o ramificado, fenilo, o cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$); R^{12} es hidrógeno o metilo; y R^{13} es hidrógeno, metilo, o carboxilo; o un isómero diastereomérico o enantiomérico individual del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo; en combinación con un compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III)

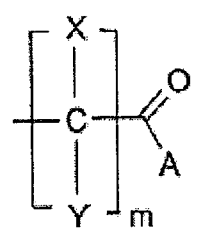
25

69

5



en la que R² es



5

en la que A es hidroxí, alcoxi(C₁-C₄), amino, hidroxiamino, monoalquilamino(C₁-C₂), dialquilamino(C₁-C₂);

X e Y son independientemente H o alquilo(C₁-C₂);

10

m es 1 ó 2

R⁶ es halógeno, alquilo(C₁-C₃), trifluorometilo, o nitro;

R⁹ es H, alquilo(C₁-C₂), fenilo o fenilalquilo(C₁-C₂), (en el que el fenilo, o el grupo fenilo en el fenilalquilo(C₁-C₂), está opcionalmente monosustituido con fluoro o cloro), -C(=O)R (en el que R es alquilo(C₁-C₂) o fenilo, grupo R que está opcionalmente

15

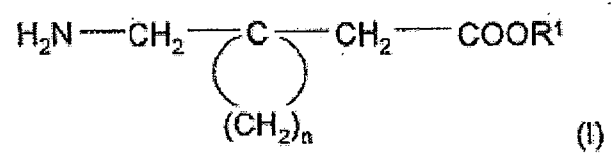
monosustituido con fluoro o cloro), -C(=O)OR⁷ (en el que R⁷ es alquilo(C₁-C₂));

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo,

en la fabricación de un medicamento para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo de dolor y/o inflamación en un mamífero seleccionado de gatos, perros y caballos.

20

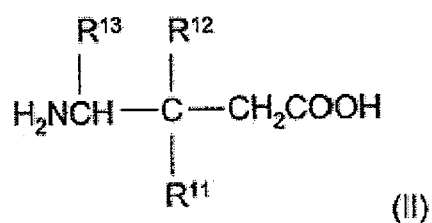
Según otro aspecto la invención proporciona un método para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo de dolor y/o inflamación en un mamífero seleccionado de gatos, perros y caballos que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un ligando alfa-2-delta de fórmula (I)





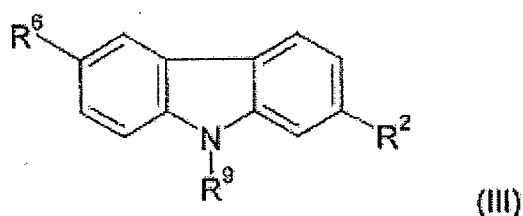
en la que R^1 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_4); n es un número entero de 4 a 6; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un ligando alfa-2-delta de fórmula (II)

5



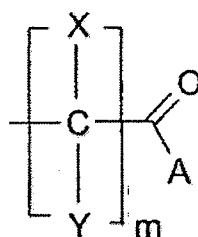
en la que R^{11} es un alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, fenilo, o cicloalquilo(C_3-C_6); R^{12} es hidrógeno o metilo; y R^{13} es hidrógeno, metilo, o carboxilo; o un isómero diastereomérico o enantiomérico individual del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo; en combinación con un compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III)

10



15

en la que R^2 es



20 en la que A es hidroxí, alcoxi(C_1-C_4), amino, hidroxiamino, monoalquilamino(C_1-C_2), dialquilamino(C_1-C_2);

X e Y son independientemente H o alquilo(C_1-C_2);

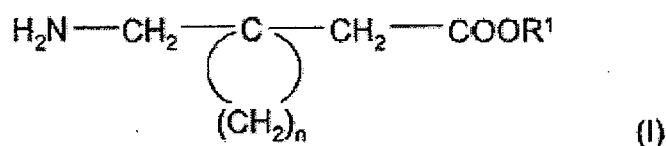
m es 1 ó 2

R^6 es halógeno, alquilo(C_1-C_3), trifluorometilo, o nitro;

R^9 es H, alquilo(C_1-C_2), fenilo o fenilalquilo(C_1-C_2), (en el que el fenilo, o el grupo fenilo en el fenilalquilo(C_1-C_2), está opcionalmente monosustituido con fluoro o cloro), $-C(=O)R$ (en el que R es alquilo(C_1-C_2) o fenilo, grupo R que está opcionalmente monosustituido con fluoro o cloro), $-C(=O)OR^7$ (en el que R^7 es alquilo(C_1-C_2));

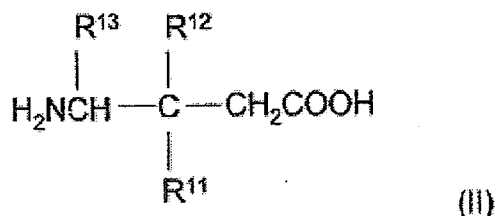
5 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

Según otro aspecto la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un ligando alfa-2-delta de fórmula (I)



10

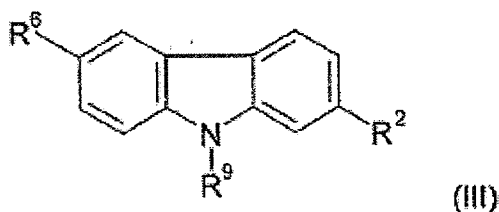
en la que R^1 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_4); n es un número entero de 4 a 6; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un ligando alfa-2-delta de fórmula (II)



15

en la que R^{11} es un alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, fenilo, o cicloalquilo(C_3-C_6); R^{12} es hidrógeno o metilo; y R^{13} es hidrógeno, metilo, o carboxilo; o un isómero diastereomérico o enantiomérico individual del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo; y un compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III)

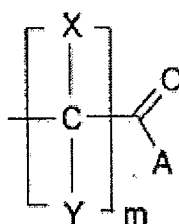
20



en la que R^2 es

25

22



en la que A es hidroxí, alcoxi(C₁-C₄), amino, hidroxiamino, monoalquilamino(C₁-C₂), dialquilamino(C₁-C₂);

5 X e Y son independientemente H o alquilo(C₁-C₂);

m es 1 ó 2

R⁶ es halógeno, alquilo(C₁-C₃), trifluorometilo, o nitro;

R⁹ es H, alquilo(C₁-C₂), fenilo o fenilalquilo(C₁-C₂), (en el que el fenilo, o el grupo fenilo en el fenilalquilo(C₁-C₂), está opcionalmente monosustituido con fluoro o cloro), -C(=O)R (en el que R es alquilo(C₁-C₂) o fenilo, grupo R que está opcionalmente monosustituido con fluoro o cloro), -C(=O)OR⁷ (en el que R⁷ es alquilo(C₁-C₂));
 10 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo,
 junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La combinación de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) con un compuesto
 15 de fórmula (III) puede ser sinérgica.

En una realización de la invención el compuesto de fórmula (I) es gabapentina.

En una realización de la invención, en la fórmula (II), R¹² y R¹³ son hidrógeno y R¹¹ es -(CH₂)₀₋₂-iC₄H₉.

En otra realización de la invención el compuesto de fórmula (II) es pregabalina.

20 En una realización de la invención el compuesto de fórmula (III) es carprofeno.

En una realización de la invención la combinación comprende gabapentina y carprofeno. La combinación puede ser sinérgica.

En otra realización de la invención la combinación comprende pregabalina y carprofeno. La combinación puede ser sinérgica.

25 En una realización de la invención el tratamiento es para perros. En otra realización el tratamiento es para gatos. En una realización adicional el tratamiento es para caballos.

En una realización de la invención la relación de ligando alfa-2-delta de fórmula (I) o fórmula (II) a compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III) es de 100:1
 30 a 1:1.

En otra realización de la invención la relación de ligando alfa-2-delta de fórmula

(I) o fórmula (II) a compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III) es de 50:1 a 5:1.

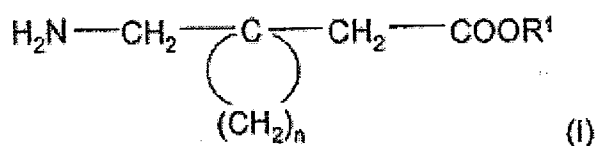
En una realización alternativa de la invención la relación de ligando alfa-2-delta de fórmula (I) o fórmula (II) a compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III) es 9:1.

Breve descripción de los dibujos

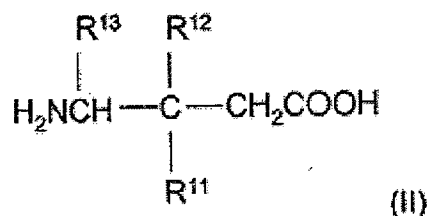
La Figura 1 muestra el efecto en la latencia de retirada de la pata (segundos) después de la exposición a carragenano y administración de una relación fijada de dosis de 1:10 (1 parte en peso/kg de carprofeno a 10 partes en peso/kg de gabapentina) carprofeno:gabapentina usando una dosis total de 11 mg/kg en el modelo de hiperalgesia termal inducida por carragenano en rata. La comparación se realizó para la línea predictiva aditiva para una relación fijada de dosis de 1:10 de carprofeno:gabapentina.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una combinación que comprende un ligando alfa-2-delta de fórmula (I)

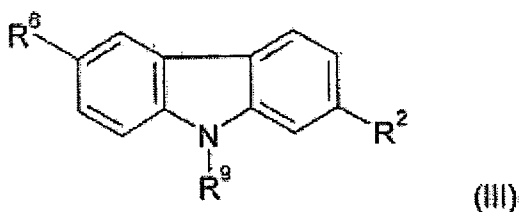


en la que R^1 es hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$); n es un número entero de 4 a 6; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un ligando alfa-2-delta de fórmula (II)

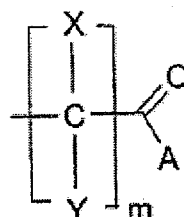


en la que R^{11} es un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) lineal o ramificado, fenilo, o cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$); R^{12} es hidrógeno o metilo; y R^{13} es hidrógeno, metilo, o carboxilo; o un isómero diastereomérico o enantiomérico individual del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable o sol-

vato del mismo; y un compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III)



5 en la que R^2 es



10 en la que A es hidroxí, alcoxi(C_1-C_4), amino, hidroxiamino, monoalquilamino(C_1-C_2), dialquilamino(C_1-C_2);

X e Y son independientemente H o alquilo(C_1-C_2);

m es 1 ó 2

R^6 es halógeno, alquilo(C_1-C_3), trifluorometilo, o nitro;

15 R^9 es H, alquilo(C_1-C_2), fenilo o fenilalquilo(C_1-C_2), (en el que el fenilo, o el grupo fenilo en el fenilalquilo(C_1-C_2), está opcionalmente monosustituido con fluoro o cloro), $-C(=O)R$ (en el que R es alquilo(C_1-C_2) o fenilo, grupo R que está opcionalmente monosustituido con fluoro o cloro), $-C(=O)OR^7$ (en el que R^7 es alquilo(C_1-C_2));
o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

20 La invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende una combinación de un ligando alfa-2-delta, tal como un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido en la presente memoria, y un compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III), como se ha definido en la presente memoria, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 La combinación de ligando alfa-2-delta y compuesto antiinflamatorio no esteroideo puede ser sinérgica.

La invención se refiere también al uso de un ligando alfa-2-delta, tal como un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido en la presente memoria, y

un compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III), como se ha definido en la presente memoria, para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo de dolor y/o inflamación en un mamífero, en particular gatos, perros y caballos.

De esta forma, la presente invención se refiere también al uso de un ligando alfa-2-delta, tal como un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido en la presente memoria, y un compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III), como se ha definido en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo de dolor y/o inflamación en un mamífero seleccionado de gatos, perros y caballos.

La invención se refiere también a un método para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo de dolor y/o inflamación en un mamífero seleccionado de gatos, perros y caballos que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un ligando alfa-2-delta, tal como un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se ha definido en la presente memoria, y un compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III), como se ha definido en la presente memoria.

La combinación de un ligando alfa-2-delta, tal como un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) y un compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III) puede ser sinérgica. De esta forma, conforme a la presente invención, el tratamiento combinado con un ligando alfa-2-delta, tal como un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II), y un compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III) da como resultado una mejora inesperada en el tratamiento veterinario de dolor y/o inflamación, particularmente en perros, gatos y caballos.

Cuando se administran simultáneamente, de forma secuencial o separada, el ligando alfa-2-delta de fórmula (I) o fórmula (II), y el compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III) interactúan de una manera sinérgica para controlar el dolor y/o la inflamación.

Esta inesperada sinergia proporciona un aumento de la eficacia clínica comparada con los componentes individuales de la combinación cuando se administran de forma separada, o una reducción de la dosis requerida de cada compuesto, conduciendo a una reducción de los efectos secundarios mientras se mantiene o se aumenta la eficacia clínica de los compuestos y el tratamiento. Por ejemplo, cuando se administran simultáneamente, de forma secuencial o separada, el paciente puede experimentar una mejora en la reducción de la frecuencia y severidad del dolor y/o la inflamación. Además, el paciente se puede beneficiar de una duración mayor de la acción del tratamiento combinado que del tratamiento con el ligando alfa-2-delta de fórmula (I) o fórmula (II)

solo, o con el compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III) solo.

En otra realización, en el compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III), A es hidroxilo, X e Y se seleccionan cada uno independientemente de H y metilo; m es 1 ó 2 R⁶ es halógeno; y R⁹ es H o alquilo(C₁-C₂).

5 En otra realización, el compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III) existe como los enantiómeros (R) y (S). En una realización la combinación comprende una mezcla de los enantiómeros (R) y (S). En otra realización la combinación comprende el enantiómero (S) pero no el enantiómero (R).

En una realización adicional, el compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III) es carprofeno. En otra realización el compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III) es (S)-carprofeno.

Ejemplos de ligandos alfa-2-delta adecuados para uso conforme a la presente invención son aquellos compuestos descritos generalmente o específicamente en los documentos US 4024175, especialmente gabapentina, EP641330, especialmente pregabalina, US 5563175, WO 97/33858, WO 97/33859, WO 99/31057, WO 99/31074, WO 97/29101, WO 021/85839, especialmente el ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)-bicyclo[3.2.0]hept-6-il]acético, WO 99/21824, especialmente el ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, WO 01/90052, WO 01/28978, especialmente el ácido (1 α ,3 α ,5 α)-(3-amino-metil-bicyclo[3.2.0]hept-3-il)acético, EP0641330, WO 98/17627, WO 00/76958, especialmente el ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, WO 03/082807, especialmente el ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, el ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico y el ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

En una realización, en el compuesto de fórmula (II) R¹² y R¹³ son hidrógeno, y R¹¹ es -(CH₂)₀₋₂-iC₄H₉. En otra realización el ligando alfa-2-delta es pregabalina.

En otra realización el ligando alfa-2-delta es gabapentina.

En una realización la composición comprende carprofeno, en concreto (S)-carprofeno, y gabapentina. En otra realización la composición comprende carprofeno, en concreto (S)-carprofeno, y pregabalina.

30 La combinación conforme a la presente invención se puede preparar como una forma farmacéutica única adecuada para administración a gatos, perros, o caballos.

En una realización la administración es una, dos, o tres veces al día. En otra realización la administración es dos o tres veces al día. En una realización adicional la administración es dos veces al día. En otra realización la administración es una vez al día. Alternativamente, la administración puede ser una, dos o tres veces a la semana.

En otra realización la administración puede ser dos o tres veces a la semana. En una realización adicional la administración puede ser dos veces a la semana. En otra realización la administración puede ser una vez a la semana.

En otra realización de la presente invención, se proporciona una combinación sinérgica adecuada para administración veterinaria que comprende un ligando alfa-2-delta de fórmula (I) o fórmula (II) y un agente antiinflamatorio de fórmula (III), como se ha definido en la presente memoria, o sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, en un intervalo p/p de combinación seleccionado de entre de 1:50 a 50:1 partes en peso, de 1:50 a 20:1, de 1:50 a 10:1, de 1:50 a 1:1, de 1:20 a 50:1, de 1:20 a 20:1, de 1:20 a 10:1, de 1:20 a 1:1, de 1:10 a 50:1, de 1:10 a 20:1, de 1:10 a 10:1, de 1:10 a 1:1, de 1:1 a 50:1, de 1:1 a 20:1 y de 1:1 a 10:1 partes en peso, más adecuadamente de 1:20 a 20:1 partes en peso, incluso más adecuadamente, de 1:20 a 1:1 partes en peso, respectivamente.

En una realización, una relación de dosis adecuada para administración de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) en combinación con un compuesto de fórmula (III) es una relación de 9:1, respectivamente.

Los compuestos de fórmula (III), que incluyen el carprofeno, utilizados en los métodos y composiciones de la presente invención se pueden preparar conforme a métodos de síntesis publicados previamente y muy conocidos para el químico orgánico con una pericia corriente. Por ejemplo, los métodos sintéticos para la preparación de compuestos de fórmula (III), que incluyen carprofeno, que se pueden utilizar en los métodos y composiciones de la presente invención se describen con más detalle en la patente de los EE.UU. nº 3.896.145.

En la definición del sustituyente 'R²' de compuestos de fórmula (III), cuando 'X' e 'Y' son diferentes, existe un átomo de carbono quiral (asimétrico). La estereoquímica en el átomo de carbono asimétrico puede ser (R) o (S). Una mezcla racémica de enantiómeros (R) y (S) resulta cuando existe una mezcla 50:50 de los dos enantiómeros. La presente invención descrita en la presente memoria incluye todas las formas enantioméricas, diastereoméricas y epiméricas de los compuestos de fórmula (III), así como sus mezclas.

El enantiómero (S) del carprofeno género de compuestos de fórmula (III) que tienen un carbono quiral es el enantiómero que posee el nivel más alto de actividad en el tratamiento o prevención de la degeneración o destrucción del cartílago articular o hueso subcondral de un individuo mamífero identificado por estar en las etapas más tempranas de degeneración del cartílago articular que finalmente da como resultado el

78

daño o pérdida de cartílago o hueso subcondral en cualquier articulación del mismo implicada. Por consiguiente, en una realización de la invención el compuesto de fórmula (III) es (S)-carprofeno.

Una realización especialmente preferida de la presente invención es usar el enantiómero (S) del carprofeno, el ácido (S)-6-cloro- α -metil-9H-carbazol-2-acético, como el compuesto de fórmula (III) en los métodos y combinaciones de la presente invención. Sin embargo, se contempla que otras realizaciones estén también dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, se pueden usar mezclas no racémicas de los enantiómeros (R) y (S), y en tal situación el enantiómero (S) puede estar presente en una cantidad, con respecto a la cantidad total del compuesto de fórmula (III) en la combinación, de al menos 85%, preferentemente al menos 90%, más preferentemente al menos 95%, y lo más preferentemente al menos 99%. Ya que los enantiómeros (R) y (S) son idénticos en peso molecular, densidad, etc., es innecesario expresar ninguna base para los porcentajes indicados anteriormente. En otras palabras, debería haber porcentajes en peso, volumen, equivalencia química, etc. La razón de incluir las cantidades indicadas anteriormente del enantiómero (R) puede ser tan simple como las utilidades de no ser necesario eliminar absolutamente cada última traza del enantiómero (R) de la mezcla racémica. También puede haber razones para hacerlo que se refieren a las propiedades biológicas globales beneficiosas. En tales mezclas no racémicas el enantiómero (+)(S) será el componente predominante, debido a que es significativamente más potente que el enantiómero (-)(R). Cantidades proporcionalmente menores del enantiómero (-)(R), es decir, menores de 15%, menores de 10%, menores de 5%, y menores de 1% respectivamente, se pueden incluir opcionalmente en combinaciones conforme a la invención.

Los expertos en la técnica apreciarán también que los intervalos de cantidades de dosificación indicadas en otra parte en la presente memoria para los compuestos de fórmula (III) de la combinación se están describiendo con respecto a una mezcla racémica 50:50 de enantiómero, en la que está implicado un compuesto quiral. Esto se ha hecho en gran medida por temas de conveniencia. En el caso de que el compuesto de fórmula (III) comprenda una mezcla de enantiómeros diferente de una mezcla 50:50, o en el caso de que el compuesto de fórmula (III) comprenda básicamente 100% de los enantiómeros (+)(S) o (-)(R) solos, el experto en esta técnica será capaz de calcular la cantidad real de dosis requerida de una forma muy directa, simplemente multiplicando las cantidades de dosis indicadas por un factor que refleje la relación de la cantidad del enantiómero que se está usando respecto a la cantidad presente para la dosis indicada

basada en una mezcla 50:50 de los enantiómeros. Por consiguiente, en el caso de que una dosis fuera de 4 mg/kg/día para la mezcla racémica 50:50, la cantidad correspondiente de dosis cuando se usa básicamente el 100% del enantiómero (+)(S) sería la mitad de la cantidad indicada, es decir, 2 mg/kg/día.

5 Los ligandos alfa-2-delta de fórmula (I) y fórmula (II) se pueden preparar usando métodos publicados previamente, que incluyen por ejemplo los métodos descritos en los documentos US 4.024.175 y EP641330. Ciertos compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) poseen uno o más centros quirales y cada centro puede existir en la configuración (R) o (S). La presente invención incluye todas las formas enantioméricas, diastereoméricas y epiméricas de los compuestos de fórmulas (I) y (II), así como sus mezclas.

Los compuestos de la presente invención de combinación pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, que incluyen las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, que incluyen las formas hidratadas, que pueden contener sustituciones isotópicas (por ejemplo D₂O, d6-acetona, d6-DMSO), son equivalentes a los formas no solvatadas y están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

La separación de diastereoisómeros o isómeros cis y trans se puede conseguir por técnicas convencionales, por ejemplo por cristalización fraccionada, cromatografía o HPLC de una mezcla estereoisomérica de un compuesto de la invención o una sal o derivado adecuado del mismo.

Varios de los compuestos de la combinación de la presente invención son aminoácidos. Ya que los aminoácidos son anfóteros, las sales farmacológicamente compatibles pueden ser sales de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos no tóxicos apropiados. Sales de adición de ácidos adecuadas son las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hibenzato, hidrocloruro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, hidrogenofosfato, isotionato, D- y L-lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, palmoato, fosfato, sacarato, estearato, succinatosulfato, D- y L-tartrato, y tosilato. Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas y los ejemplos son las sales de sodio, potasio, aluminio, calcio, magnesio, zinc, colina, diolamina, olamina, arginina, glicina, trometamina, benzatina, lisina, meglumina y dietilamina. Las sales con iones de amonio cuaternario se pueden preparar también con, por ejemplo, el ion tetrametilamonio. Los compuestos de la invención pueden ser de ion



híbrido.

Una sal adecuada para compuestos aminoácidos de la presente invención es la sal hidrocloreuro. Para una revisión de sales adecuadas véase Stahl y Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania (2002).

También están dentro del alcance de la invención los clatratos, complejos de inclusión de fármaco-hospedador en los que, a diferencia de los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades no estequiométricas. Para una revisión de tales complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 por Haleblan (agosto, 1975).

En adelante todas las referencias a compuestos en la combinación de la invención incluyen referencias a sus sales y a solvatos y clatratos de compuestos de la invención y sus sales.

También están incluidos dentro del alcance de la presente invención los polimorfos de los compuestos comprendidos por la combinación.

Los profármacos de los compuestos de la invención anteriores están incluidos dentro del alcance de la presente invención. El fármaco, o profármaco, modificado debería tener un perfil farmacocinético diferente al de la madre, permitiendo una absorción más fácil a través del epitelio de la mucosa, mejor formulación de sal y/o solubilidad, y mejor estabilidad sistémica (para un aumento en la semivida en el plasma, por ejemplo). Estas modificaciones químicas pueden ser

- (1) Derivados éster o amida que pueden ser divididos por, por ejemplo, esterazas o lipasas. Para derivados éster, el éster se deriva por medios conocidos del resto de ácido carboxílico de la molécula de fármaco. Para derivados amida, la amida se puede derivar mediante medios conocidos del resto de ácido carboxílico o del resto amina de la molécula de fármaco.
- (2) Péptidos que se pueden reconocer por proteinasas específicas o no específicas. Un péptido se puede acoplar por medios conocidos a la molécula de fármaco mediante la formación de un enlace amida con el resto amina o ácido carboxílico de la molécula de fármaco.
- (3) Derivados que se acumulan en un sitio de acción a través de la selección de la membrana de una forma de profármaco o forma de profármaco modificado.
- (4) Cualquier combinación de (1) a (3).

ON

Los ésteres de aminoacil-glicólico y -láctico se conocen como profármacos de aminoácidos (Wermuth C.G., Chemistry and Industry, 1980:433-435). El grupo carbonilo de los aminoácidos se puede esterificar por medios conocidos. Se conocen en la técnica profármacos y fármacos blandos (Palomino E., Drugs of the Future, 1990; 5 15(4):351-358).

La combinación conforme a la presente invención se puede administrar opcionalmente con uno o más de otros agentes farmacológicamente activos. Agentes opcionales adecuados incluyen glucosamina, condroitina, ácido hialurónico, esteroides, opioides, tetraciclina, inhibidor de la liberación de la IL-1 y diacereína.

10 Los ingredientes activos de la presente invención se pueden combinar también con otros ingredientes terapéuticamente activos que serían fácilmente evidentes para los expertos en este campo, y que se determinarán normalmente por las circunstancias bajo las cuales se administra el agente terapéutico de la presente invención. Por ejemplo, en el caso de que una articulación se haya visto gravemente infectada al mismo tiempo por microorganismos, por ejemplo, bacterias, hongos, protozoos, virus y similares, el ingrediente activo de la presente invención se administrará deseablemente en combinación con uno o más antibióticos, antifúngicos, antiprotozoarios, antivirales o 15 agentes terapéuticos similares. Los ingredientes activos de la presente invención se pueden administrar en combinación con otros AINEs así como con inhibidores de otros mediadores de la inflamación. Tipos adicionales de tales inhibidores y ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, antagonistas del receptor H1; antagonistas de los receptores cinina-B1 y -B2; inhibidores de prostaglandina tales como los antagonistas del receptor PGD, PGF, PG12 y PGE; inhibidores del tromboxano ~ (TXA2); inhibidores de la 5- y 12-lipoxigenasa; inhibidores del leucotrieno LTC4, LTD4/LTE4, y LTB4; antagonistas del receptor PAF; oro en forma de un grupo aurotio junto con diversos grupos hidrofílicos; agentes inmunosupresores, por ejemplo, ciclosporina, azatioprina, y metotrexato; glucocorticoides antiinflamatorios, por ejemplo, dexametasona; antibióticos antiparasitarios de amplio espectro, por ejemplo, las avermectinas y las milbemicinas; penicilamina; hidroxicloroquina; agentes antigotosos, por ejemplo, colchicina, inhibidores 20 de la xantina oxidasa, por ejemplo, alopurinol, y agentes uricosúricos, por ejemplo, probenecid, sulfinpirazona, y benzbromarona.

La clase de agentes terapéuticos que son antibióticos antiparasitarios de una amplio espectro, por ejemplo, las avermectinas y las milbemicinas, son candidatos especialmente buenos para la administración conjunta y otros tipos de tratamientos combinados con los compuestos de fórmula (I) y fórmula (III), o fórmula (II) y fórmula (III) ya 35

que estos endo- y ecto-parasiticidas se administran en una base crónica a los mamíferos, especialmente a gatos y perros para el tratamiento de parasitosis graves. Una de las más importantes es la *Dirofilaria immitis*, que es una afección parasitaria muy dañina y con frecuencia fatal de gatos y perros. Las avermectinas son una clase de lactonas pentacíclicas de 15 miembros relacionadas en su estructura con las milbemicinas, y se aíslan de cultivos de *Streptomyces avermitilis*. Agentes específicos incluyen la avermectina A1a/b', avermectina A2a/b', avermectina B1a/b', y avermectina B2a/b". Las avermectinas se describen con más detalle en el documento US 4310159, que se incorpora en su totalidad en la presente memoria por referencia. Las milbemicinas son una familia novedosa de antibióticos macrólidos con actividad insecticida y acaricida, y se aíslan de cultivos de *Streptomyces hygroscopicus*. Las milbemicinas se describen con más detalle en el documento US 3950360, que se incorpora en su totalidad en la presente memoria por referencia. Aún otra familia de compuestos incluida dentro del alcance de los antibióticos antiparasitarios de amplio espectro, es una relacionada en estructura química y actividad biológica con las avermectinas y las milbemicinas.

Algunos macrólidos se describen con más detalle en los documentos WO 94115944 y EP 0677054.

Debido a que los estadios primarios de la degeneración del cartílago articular están extendidos entre los animales de compañía geriátricos, los compuestos de fórmula (I) y (III) o (II) y (III) se pueden administrar también en combinación con agentes terapéuticos destinados al tratamiento de dolencias, síndromes y síntomas que se encuentran también en abundancia en los animales de compañía más viejos. Tales agentes terapéuticos y las dolencias que se tratan con ellos incluyen, por ejemplo, tratamientos cognitivos para contrarrestar la disminución o pérdida de memoria; y agentes antidiscinético/antiparkinsoniano, por ejemplo, selegelina, clomipramina. Otra gran clase de tales agentes terapéuticos incluyen antihipertensores y otros fármacos cardiovasculares destinados a compensar la hipertensión arterial, isquemia miocárdica que incluye la angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, e infarto de miocardio, por ejemplo, diuréticos, vasodilatadores tales como hidralazina, antagonistas del receptor α -adrenérgico tales como propranolol, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (inhibidores de la ECA) tales como enalapril o benazepril usados para tratar animales de compañía geriátricos con insuficiencia mitral, y enalapril solo y en combinación con inhibidores de endopeptidasa neutral, antagonistas del receptor de la angiotensina II tal como losartan, inhibidores de la renina, bloqueadores del canal del calcio tales como nifedipina, difingen, oranolodipina, agentes simpaticolíticos tal como



metildopa, agonistas α 2adrenérgicos tal como clonidina, antagonistas del receptor α -adrenérgico tal como prazosin, e inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (antihipercolesterolémicos) tal como lovastatina.

Aún otras clases de tales agentes terapéuticos incluyen agentes antineoplásicos, especialmente fármacos antimitóticos que incluyen los alcaloides de la vinca (*Catharantus roseus*) tales como vinblastina y vincristina, para tratar diversos cánceres; agentes terapéuticos para tratar la insuficiencia renal; fármacos antiobesidad para tratar problemas de exceso de peso en animales de compañía; fármacos antiparasitarios para tratar tanto los endo- como los ecto-parásitos que afectan normalmente a los animales de compañía; y agentes antipruriginoso para tratar diversos tipos de prurito en animales de compañía.

Otros tipos de fármacos que se pueden usar en combinación con los compuestos de fórmula (I) y fórmula (III), o fórmula (II) y fórmula (III) de la presente invención incluyen agentes que estimulan la secreción ("secretagogues") de la hormona de crecimiento; analgésicos fuertes; anestésicos locales y sistémicos; y antagonistas del receptor H2 y otros agentes gastroprotectores. Los expertos en esta técnica reconocerán que algunas de las combinaciones de agentes terapéuticos anteriores se usarán más frecuentemente para tratar diversas dolencias graves en los animales de compañía, por ejemplo, infecciones bacterianas que se dan simultáneamente con enfermedad articular degenerativa. Sin embargo, existiría el mismo si no mayor interés por parte de tales expertos por tratar enfermedades crónicas en animales de compañía, tales como gatos, perros y caballos.

Según un régimen que se usaría con este propósito, se contempla que los compuestos de fórmula (I) y fórmula (III), o fórmula (II) y fórmula (III) se administrarían en combinación con otras medicaciones usadas en una base programada regularmente para tratar dolencias crónicas tal como la hiperlipidemia. Se prevé también que la administración en combinaciones podría asumir diversas formas diferentes y que están aún dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (III) se pueden formular con uno o más de los otros agentes terapéuticos que son para formar la combinación pretendida, en una forma farmacéutica conveniente, tal como un comprimido para administración oral, que contiene todos los fármacos que forman la combinación. Los expertos en la preparación de formulaciones podrían adaptar diversas semividas para los diferentes fármacos creando formas de liberación controlada de tales fármacos con diferentes tiempos de liberación para conseguir una dosificación relativamente uniforme. Se podría preparar también un pienso medicado usado

gu

como forma de administración, conforme a principios muy conocidos en la técnica de formulación, en el que los fármacos usados en la combinación estuvieran simplemente presentes juntos en mezcla conjunta en la composición del pienso. La presente invención contempla también la administración conjunta en la que la combinación de fármacos se consigue mediante la administración simultánea de los fármacos a ser administrados en la combinación. Tal administración conjunta podría ser incluso por medio de formas farmacéuticas y vías de administración diferentes. La presente invención contempla además el uso de tales combinaciones conforme a programaciones de administración diferentes pero regulares y continuas en las que se mantuvieron de esta forma los niveles plasmáticos deseados del fármaco implicado, en el animal de compañía que se está tratando, aún cuando los fármacos individuales que formaban la combinación no fueron administrados a dicho animal de compañía simultáneamente. Todas las combinaciones mencionadas estarían dentro de la capacidad de la técnica para elaborar y administrar.

De esta forma, la presente invención se extiende a un producto de combinación como de ha descrito anteriormente en la presente memoria que comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales, tal como uno de los listados anteriormente, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo de dolor y/o inflamación.

La combinación conforme a la presente invención es útil para el tratamiento general del dolor, especialmente el dolor inflamatorio.

Aunque los pacientes con dolor después de una cirugía, dolor articular; osteoartritis, enfermedad articular degenerativa, dolor de espalda, dolor artrítico, traumatismo del SNC, o dolor neuropático pueden tener síntomas similares, los mecanismos que subyacen pueden ser varios y diferentes. Por lo tanto el dolor se puede dividir en diversos tipos diferentes debido a una patofisiología que es distinta, esto incluye el dolor nociceptivo, inflamatorio, neuropático, etc. Se debería señalar que el dolor puede tener etiologías múltiples y de esta forma puede coexistir una combinación compleja de tipos de dolor y la contribución de diferentes tipos de dolor puede variar con el tiempo.

El proceso inflamatorio es una serie compleja de sucesos bioquímicos y celulares activados en respuesta a un daño tisular o a la presencia de sustancias extrañas, con el resultado de hinchazón y dolor (Levine y Taiwo 1994: Textbook of Pain, 45-56). El dolor artrítico forma la mayoría de la población de dolor inflamatorio. La osteoartritis y la enfermedad articular degenerativa son los problemas clínicos más comunes en perros, gatos y caballos muchos reciben tratamiento clínico. Los tratamientos actuales



incluyen AINEs, esteroides, nutracéuticos y glucosaminoglicanos. La enfermedad reumatoide se puede dar en perros y gatos. Se conoce la etiología exacta de la artritis reumatoide, pero las hipótesis actuales sugieren que son importantes tanto los factores genéticos como microbiológicos (Grennan & Jayson 1994 Textbook of Pain 397-407).

- 5 La artritis tiene un impacto significativo en la función física y se sabe que es la causa más destacada de discapacidad en las edades maduras.

Para uso veterinario, se administra una combinación conforme a la presente invención como una formulación adecuadamente aceptable conforme a la práctica veterinaria normal. El cirujano veterinario determinará el régimen de dosificación y la vía de administración, que será la más apropiada para un animal particular.

La combinación de la invención se puede administrar sola pero uno o ambos elementos se administrarán generalmente en una mezcla conjunta con un(os) excipiente(s), diluyente(s) o vehículo(s) farmacéuticos adecuados seleccionados con respecto a la vía de administración pretendida y a la práctica farmacéutica estándar. Si es apropiado, se pueden añadir sustancias auxiliares. Sustancias auxiliares son conservantes, antioxidantes, aromatizantes o colorantes. Los compuestos de la invención pueden ser del tipo de liberación inmediata, tardía, modificada, prolongada, por pulsos o controlada.

Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico se pueden administrar como productos amorfos o cristalinos. Se pueden obtener, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos, o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, secado por congelación, o secado por pulverización, o secado por evaporación. Se puede usar para este propósito el secado por microondas o por radiofrecuencia.

En general, se pueden administrar como una formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en la presente memoria para describir cualquier ingrediente distinto del(de los) compuesto(s) de la invención. La elección de excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad, y de la naturaleza de la forma farmacéutica.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para la liberación de compuestos de la presente invención u métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Tales composiciones y métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Los métodos mediante los cuales se pueden administrar los compuestos inclu-

yen la administración por vía oral, mediante cápsula, píldora, píldora gruesa oblonga, comprimido, comprimido masticable, polvos, pastillas para chupar, masticables, multi y nanopartículas, geles, disolución sólida, películas, pulverizadores, o formulación líquida. Las formas líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes, pociones y elixires.

- 5 Tales formulaciones se pueden emplear como materiales de carga en cápsulas blandas o duras y comprenden por regla general un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o antisedimentación. Las formulaciones líquidas se pueden preparar también por la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sobrecito. Las pociones
10 orales se preparan normalmente disolviendo o suspendiendo el principio activo en un medio adecuado.

Como una alternativa los compuestos se pueden administrar con el pienso y para este propósito se puede preparar un aditivo de pienso concentrado o premezcla para mezclar con el pienso normal del animal.

- 15 Se pueden usar otras composiciones farmacéuticas de tipos especiales adecuadas para administración por vía oral a animales de compañía, e incluyen, pero no están limitadas a artículos tales como una pasta oral para ser administrada en la parte de atrás de la lengua del animal de compañía a ser tratado, una forma granular para ser administrada a través de la incorporación en la comida de los animales de compa-
20 ñía, y una forma masticable en la que el ingrediente activo se consume junto con el masticable de sabor agradable, o una forma masticable que puede suministrar el ingrediente activo lixiviándolo del cuerpo del masticable que no se consume, durante la masticación por el animal de compañía a ser tratado. Como se sabe en la técnica, la formulación de tales composiciones de sabor agradable tiene en cuenta el comportamiento
25 del animal de compañía respecto al grado de masticación que tendrá lugar de la forma farmacéutica, y el nivel de dosificación resultante.

- De esta forma, se pueden preparar composiciones útiles para administración por vía oral mezclando el ingrediente activo con un diluyente finamente dividido y/o agente de disgregación y/o agregante, y/o lubricante, etc. adecuados. Otros posibles
30 ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascarantes del sabor.

- Para las formas de dosificación oral, dependiendo de la dosis, el fármaco puede formar desde 1% en peso a 80% en peso de la forma farmacéutica, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma farmacéutica. Ejemplos de disgregantes inclu-
35 yen almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcico

ca, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. En general, el disgregante comprenderá de 1% en peso a 25% en peso de la forma farmacéutica.

- 5 Los agregantes se usan generalmente para conferir cualidades cohesivas a la formulación de comprimido. Agregantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los ejemplos de diluyentes incluyen lactosa (monohidrato, monohidrato secada por pulverización, 10 anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

- Las formulaciones para administración por vía oral pueden comprender también opcionalmente agentes activos superficiales, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y agentes de deslizamiento tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están 15 presentes, los agentes activos superficiales pueden comprender de 0,2% en peso a 5% en peso del comprimido, y los agentes de deslizamiento pueden comprender de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.

- Los lubricantes incluyen estearato magnésico, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil-fumarato sódico, y mezclas de estearato magnésico y laurilsulfato sódico. 20 Los lubricantes comprenden generalmente de 0,25% en peso a 10% en peso, preferentemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

- Comprimidos de ejemplo contienen hasta aproximadamente 80% de fármaco, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de agregante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso de diluyente, de 25 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.

La formulación de comprimidos se discute 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).

- 30 Los compuestos se pueden administrar de forma tópica sobre la piel o mucosa, es decir de forma dérmica, epidérmica, subepidérmica o transdérmica. Formulaciones típicas para este propósito incluyen unción, salpicado, pasta, pulverizado, crema espumosa, champú, formulación en polvo, geles, hidrogeles, lociones, disoluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, 35 obleas, implantes, depósitos, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. Se pueden



usar también liposomas. Vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, aceite de vaselina, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol, y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 por Finnin y Morgan (octubre, 1999). Las formulaciones para unción y salpicado se pueden preparar disolviendo el ingrediente activo en un vehículo líquido aceptable tal como butildigol, aceite de parafina o un éster no volátil, opcionalmente con la adición de un componente volátil tal como propan-2-ol. Alternativamente, las formulaciones para unción, salpicado o pulverizado se pueden preparar por encapsulado, para dejar un residuo de agente activo en la superficie del animal. Las formulaciones inyectables se pueden preparar en forma de una disolución estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo sales o glucosa suficientes para hacer la disolución isotónica con la sangre. Los vehículos líquidos aceptables incluyen aceites vegetales tales como aceite de sésamo, glicéridos tales como triacetina, ésteres tales como benzoato de bencilo, miristato de isopropilo y ácidos grasos derivados de propilenglicol, así como disolventes orgánicos tales como pirrolidin-2-ona y glicerol formal. Las formulaciones se preparan disolviendo o suspendiendo el ingrediente activo en el vehículo líquido tal que la formulación final contiene de 0,01 a 10% en peso del ingrediente activo.

Alternativamente, los compuestos se pueden administrar de forma parenteral, mediante inyección directa en el torrente sanguíneo, músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyector de aguja (que incluyen las microagujas), inyector sin aguja y técnicas de infusión. Las formulaciones parenterales son por regla general disoluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, hidratos de carbono y agentes de tamponamiento (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular de forma más adecuada en forma de una disolución estéril no acuosa o como una forma seca en polvo para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril libre de pirógenos. La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, se puede conseguir fácilmente usando técnicas farmacéuticas normalizadas muy conocidas para los expertos en la técnica. La solubilidad de compuestos de fórmula (I), (II) o (III) usados en la preparación de disoluciones parenterales se puede aumentar mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tal como la incorporación de agentes que aumentan la solubilidad.

Se pueden requerir formas en sal de los compuestos de la combinación de la presente invención para una solubilidad acuosa razonablemente buena. Si no es posible obtener una forma de los compuestos de la presente combinación que tengan el grado requerido de solubilidad acuosa, está dentro de la capacidad del experto preparar una emulsión, que es una dispersión de glóbulos pequeños de un líquido, la fase discontinua o interna, por todo un segundo líquido, la fase continua o externa, con la que es miscible. Los dos líquidos se mantienen en un estado emulsionado mediante el uso de emulsionantes que son farmacéuticamente aceptables. De esta forma, si un compuesto de la combinación de la presente invención es un aceite insoluble en agua, se puede administrar en una emulsión de la que él es la fase discontinua. También se puede usar una emulsión en el caso de que el compuesto sea insoluble en agua pero se pueda disolver en un disolvente que sea inmisible con el agua. Aunque el compuesto de fórmula (III) se podría usar normalmente como la fase discontinua o interna de lo que se ha denominado emulsión aceite-en-agua, se podría usar también como la fase discontinua o interna de una emulsión inversa, que normalmente se denomina emulsión agua-en-aceite. En este caso el compuesto de fórmula (III) es soluble en agua y se podría administrar como una simple disolución acuosa.

Sin embargo, las emulsiones inversas se invierten tras la inyección o infusión en un medio acuoso tal como la sangre, y ofrecen la ventaja de proporcionar una dispersión más rápida y eficaz de dicho compuesto en ese medio acuoso de la que se puede obtener usando una disolución acuosa. Las emulsiones inversas se preparan usando agentes emulsionantes adecuados, farmacéuticamente aceptables muy conocidos en la técnica. En el caso del que el compuesto de la combinación de la presente invención tenga una solubilidad en agua limitada, también se puede administrar como un sólido suspendido en forma de un coloide o de micropartículas en una suspensión preparada usando agentes antisedimentación adecuados, farmacéuticamente aceptables. Los sólidos en suspensión que contienen dicho compuesto se pueden formular también como composiciones de liberación tardía, prolongada, y/o controlada.

Existen muchas situaciones en las que será ventajoso o incluso necesario suministrar la combinación de la presente invención como un sólido. La administración sistémica de sólidos se realiza mediante la instilación de una composición farmacéutica en una forma sólida adecuada que contiene dicho compuesto. La instilación de dicho compuesto puede suponer instalar una composición de implante sólido en tejidos o cavidades corporales adecuadas. El implante puede comprender una matriz de sustancias biocompatibles y bioerosionables en la que se dispersan partículas de la combina-

ción de la presente invención, o en la que, posiblemente, quedan atrapados glóbulos o células aisladas de una mezcla líquida de la presente combinación. De forma ideal, la matriz se destruirá y será completamente absorbida por el cuerpo. La composición de la matriz se selecciona también preferentemente para proporcionar una liberación controlada, prolongada, y/o tardía de la combinación de la presente invención a lo largo de periodos de tiempo que se prolongan 30 veces, incluso tanto como varios meses.

Tales formulaciones se pueden preparar de una forma convencional conforme con la práctica veterinaria estándar.

Estas formulaciones pueden variar con respecto al peso de compuesto activo contenido en ellas, dependiendo de la especie de animal huésped a ser tratado, la gravedad y tipo de la infección y el peso corporal del huésped. Para administración por vías parenteral, tópica y oral, los intervalos de dosis típicos del ingrediente activo son de 0,1 a 100 mg por kg de peso corporal del animal. Preferentemente el intervalo es de 0,5 a 50 mg por kg. Una dosis adecuada para administración a un perro es 20 mg/kg de un ligando alfa-2-delta de fórmula (I) o (II), tal como gabapentina o pregabalina, con 2,2 mg/kg de un compuesto de fórmula (III), tal como carprofeno. En una realización, la combinación puede ser administrada adecuadamente dos veces al día durante 14 días.

Las formulaciones pueden ser de liberación inmediata y/o controlada modificada. Las formulaciones de liberación controlada incluyen formulaciones de liberación modificada que incluyen la liberación tardía, prolongada, por pulsos, controlada, localizada, o programada. Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención se describen en la patente de los EE.UU. nº 6.106.864. Detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como las dispersiones de alta energía y las partículas osmóticas y recubiertas se encuentran en Verma *et al*, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). El uso de un chicle para conseguir una liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298. Alternativamente, los compuestos de la invención se pueden formular como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis recubiertas con fármaco y microesferas de PGLA (por sus siglas en inglés, ácido poliglicólico-poliláctico).

Como una alternativa los compuestos se pueden administrar con el pienso y para este propósito se puede preparar un aditivo de pienso concentrado o premezcla para mezclar con el pienso normal del animal. La administración sistémica se puede conseguir también por inhalación o insuflación de un polvo, es decir, composición de partícu-

las que contiene el inhibidor. Por ejemplo, el inhibidor en forma de polvo se puede inhalar en los pulmones usando dispositivos convencionales para formulaciones de partículas que se pueden usar en aerosoles. El inhibidor como una formulación en partículas se puede administrar también por insuflación, es decir, soplando o dispersando de otro modo en los tejidos o cavidades corporales adecuados simplemente espolvoreando o usando dispositivos convencionales para formulaciones de partículas que se pueden usar en aerosoles.

Los elementos de la combinación de la invención se pueden usar también en combinación con una ciclodextrina.

Es necesario para el experto, tal como un veterinario, determinar no sólo la vía de administración preferida y la forma farmacéutica y cantidad correspondientes, sino que dicho experto deber determinar también el régimen de dosis, es decir, la frecuencia de dosificación. En términos generales es más probable que la elección esté entre una dosificación una vez al día (q.d.) y una dosificación dos veces al día (b.i.d.), y que el primero proporcione un tratamiento más rápido e intenso, mientras que el último proporcionará un tratamiento menos intenso pero más prolongado. Sin embargo, esta generalización no tiene en cuenta variables tan importantes como el tipo específico de cartilago articular o degeneración o destrucción óseas subcondrales implicadas, el agente terapéutico específico implicado y sus farmacocinéticas y el paciente específico (animal de compañía) implicado. Para un producto aprobado en el mercado, se ha proporcionado ya mucha de esta información por los resultados de estudios clínicos realizados para obtener tal aprobación. En otros casos, tal información se puede obtener de una forma sencilla conforme a las enseñanzas y directrices contenidas en la descripción detallada presente tomando en consideración el conocimiento y capacidad del experto. Los resultados que se han obtenido se pueden correlacionar también con los datos de las evaluaciones correspondientes a un producto aprobado en los mismos ensayos.

Como un aspecto alternativo de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II) en combinación con un compuesto de fórmula (III), como se ha definido en la presente memoria, o una combinación de sus características preferidas, y un excipiente, diluyente o vehículo adecuado. La combinación puede ser sinérgica. Apropiadamente, la composición es adecuada para uso en el tratamiento de dolor y/o inflamación en mamíferos, en concreto un mamífero seleccionado de perros, gatos y caballos.

El elemento de la preparación farmacéutica está preferentemente en una forma

farmacéutica unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas envasadas y polvos envasados en viales o ampollas. La forma farmacéutica unitaria puede ser también una cápsula, comprimido, píldora, comprimido oblongo, masticable, estar en el pienso, en la bebida, o ser ella misma un comprimido para chupar, o puede ser un número apropiado de cualquiera de éstos en forma envasada. La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede ser variada o ajustada conforme a la aplicación particular y la potencia de los componentes activos. En general, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son menores que la dosis óptima de los compuestos. A partir de entonces, la dosificación se aumenta mediante incrementos pequeños hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. Por comodidad, la dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día, si se desea. Alternativamente, se puede valorar una dosis de partida para conseguir eficacia terapéutica hasta que se establece una dosis terapéutica mínima en el paciente individual.

La combinación conforme a la presente invención puede estar en forma de un kit. Por lo tanto, como un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo de dolor y/o inflamación en gatos, perros o caballos, que comprende:

- a) un ligando alfa-2-delta de fórmula (I) o fórmula (II), y
- b) un compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III), en el que cada uno de a) y b) están presentes en una cantidad eficaz, que comprende opcionalmente uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, y
- c) un envase para contener a) y b)

Ejemplos y datos biológicos

La actividad de la COX *in vitro* y *ex vivo* de compuestos de fórmula (III) se puede determinar usando los ensayos descritos en el documento WO 98/50033 y en otras referencias muy conocidas para los expertos en la técnica.

Evaluación de la actividad de alfa-2-delta

La actividad biológica de los ligandos alfa-2-delta de la invención se puede medir en un ensayo de unión de un radioligando usando [³H]gabapentina y la subunidad $\alpha 2\delta$ derivada de tejido celular porcino (Gee N.S., Brown J.P., Dissanayake V.U.K., Oford J., Thurlow R., Woodruff G.N., J. Biol. Chem., 1996; 271: 5879-5776). Los resultados se pueden expresar en forma μM o nM de afinidad de unión a $\alpha 2\delta$.

Existen numerosos modelos roedores citados en la bibliografía que demuestran el efecto de los compuestos analgésicos. Estos modelos se consideran que son representativos de diferentes tipos de dolor tales como el dolor por nocicepción, inflamatorio o neuropático, así como la hiperalgesia y la alodinia. Sin embargo, en enfermedades en perros, gatos y caballos, como la osteoartritis, o después de una cirugía, puede coexistir una combinación compleja de tipos de dolor y la contribución de los tipos individuales de dolor puede variar con el tiempo.

La determinación de una interacción sinérgica entre uno o más componentes, el intervalo óptimo para el efecto y los intervalos absolutos de dosis de cada componente para que el efecto se pueden medir definitivamente mediante la administración de los componentes en diferentes dosis a pacientes que lo necesitan.

Datos en rata:

20

Ejemplo 1

La intención de este experimento fue caracterizar los efectos antinociceptivos y antiinflamatorios de la gabapentina administrada en combinación con carprofeno en la rata. En este ejemplo, se evaluaron la gabapentina, el carprofeno, y la combinación de gabapentina y carprofeno en un ensayo de hiperalgesia térmica con carragenano en la pata de apoyo de una rata estándar. Este ensayo utiliza un extracto de algas (carragenano) que, cuando se inyecta en la pata de apoyo de los animales de prueba, causa una inflamación estéril, reduciendo de este modo el umbral de dolor. Los agentes anti-epilépticos que tienen propiedades analgésicas, tales como la gabapentina, elevan el umbral de dolor de vuelta a la normalidad, permitiendo de esta forma al animal tolerar una fuente externa de dolor durante un periodo de tiempo más largo con relación a los animales de control sin tratar.

Como se muestra en la Figura 1, gabapentina y carprofeno se administraron solos (gabapentina a 120 min después de la dosificación; carprofeno a 120 min después de la dosificación). Cada punto representa un dato de la media y el error típico de la media. Los datos para cada fármaco se ajustaron por regresión lineal por mínimos cua-

drados a una línea recta. La línea teórica dosis-aditiva para una relación de dosis 10:1 se determinó (línea punteada) como se ha descrito (Tallarida, 1992). Se realizó la determinación experimental de una relación de dosis 10:1 (mezcla 10:1 de gabapentina-carprofeno) y se encontró una desviación hacia la izquierda de la línea teórica dosis-aditiva. De esta forma, se determinó un efecto supra-aditivo para la combinación de los dos tratamientos administrados simultáneamente.

Para resumir, los datos muestran que tanto la gabapentina (10-100 mg/kg SC) como el carprofeno (1-10 mg/kg SC) causan acciones antihiperálgicas en el modelo de la pata de apoyo en rata con carragenano (prueba de Hargreaves). Las combinaciones en una relación fijada (10 mg de gabapentina/1 mg de carprofeno o relación 10:1) fueron antihiperálgicas, y produjeron un efecto considerablemente supra-aditivo (acción sinérgica). Por ejemplo, con una relación de dosis 10:1, dosificaciones de carprofeno (1 mg/kg) más gabapentina (10 mg/kg) que causaron ambos un efecto de aproximadamente 10% o menos que los respectivos compuestos solos, produjeron marcados efectos hiperálgicos de aproximadamente 65% cuando se administraron en combinación.

Los datos demuestran que la combinación de gabapentina y carprofeno es sinérgica en su capacidad de aliviar el dolor agudo y crónico. Los datos demuestran también que la combinación más preferida de gabapentina más carprofeno es en una combinación de relación fija preferentemente de 50:1 a 1:50, más preferentemente de 20:1 a 1:20.

Métodos

Animales

Se usaron ratas macho CD 1 (175-225 g, Charles River). Las ratas se aclimataron durante al menos 5 días con libre acceso a comida y agua. Las ratas recibieron sólo una dosis de un fármaco o combinación de fármacos. Todos los fármacos se administraron mediante inyección subcutánea.

Diseño experimental

Las curvas dosis-efecto se determinaron primero para (1) la gabapentina por si misma y (2) el carprofeno por si mismo. Se determinó el valor de ED50 de cada agente, ya que es el tiempo hasta el efecto pico. Después de la determinación de estos valores, se generaron las curvas dosis-efecto para la gabapentina administrada en una relación fijada de dosis con carprofeno; los fármacos se administraron para que sus efectos pico

CK

coincidieran.

Medidas de antinocicepción

Hiperalgesia térmica inducida por carragenano: Las ratas se aclimataron a una cámara de prueba cuyo suelo de cristal se mantuvo a 25°C. Una hora después, se enfocó un haz de luz de elevada intensidad a través del cristal en la superficie ventral de cada pata trasera, y se midió la latencia del reflejo de retirada de la pata del haz de luz lo más cercano a 0,1 segundo. Esta latencia se denominó latencia de retirada de la pata (PWL, por sus siglas en inglés). Se realizaron dos medidas de PWL espaciadas 20 minutos para cada pata, y la segunda medida se tomó como la línea base de latencia de respuesta. Después de la determinación de la línea base de PWL, se inyectaron 100 µL de carragenano con una concentración de 20 mg/ml en la superficie plantar de la pata trasera y se devolvió el animal a la cámara de prueba. Dos horas después, cuando la hiperalgesia del animal era máxima y estable, cualquiera de los dos vehículos, gabapentina, carprofeno, o gabapentina y carprofeno se administraron mediante alimentación forzada. Se volvieron a determinar entonces las latencias de respuesta para las patas traseras ipsilateral y contralateral, 60, 120 y 180 minutos más tarde. Los datos para análisis adicionales se tomaron 60 minutos después de la dosificación subcutánea.

20

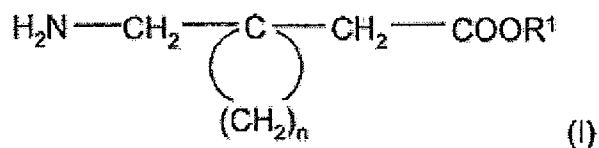
Análisis estadístico

Los datos se expresaron como la media $\pm$ SEM (por sus siglas en inglés, error típico de la media). Se usaron análisis de varianza de dos vías para medidas repetidas para comparar los efectos del fármaco respecto al vehículo. Las líneas dosis-efecto para la gabapentina y el AINE se construyeron usando datos individuales y ajustados con un análisis de regresión lineal por mínimos cuadrados para determinar los valores de ED50. Se realizó un análisis similar para los fármacos en combinación usando la dosis total administrada. Ya que se obtuvieron líneas dosis-efecto paralelas para la gabapentina y el carprofeno, entonces se compararon la posición de la dosis-efecto derivada experimentalmente con la posición de la línea dosis-aditiva teórica. Una desviación hacia la izquierda o la derecha de la línea dosis-aditiva teórica indicaba que los fármacos interactuaban de una forma supra-aditiva (sinérgica) o infra-aditiva (antagónica), respectivamente.

30

REIVINDICACIONES

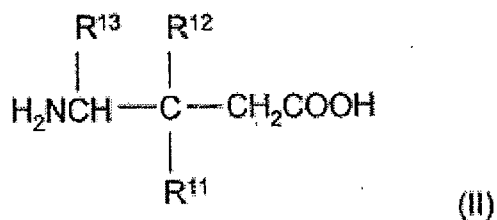
1. El uso de un ligando alfa-2-delta de fórmula (I)



5

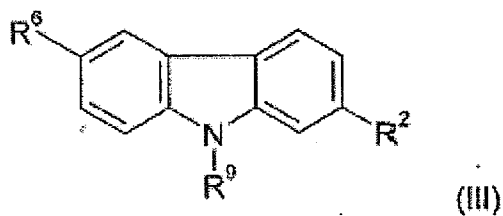
en la que R^1 es hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$); n es un número entero de 4 a 6; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un ligando alfa-2-delta de fórmula (II)

10



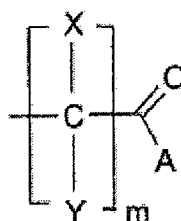
- en la que R^{11} es un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) lineal o ramificado, fenilo, o cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$); R^{12} es hidrógeno o metilo; y R^{13} es hidrógeno, metilo, o carboxilo; o un isómero diastereomérico o enantiomérico individual del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo; y
un compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III)

15



20

en la que R^2 es



en la que A es hidroxil, alcoxi(C₁-C₄), amino, hidroxiamino, monoalquilamino(C₁-C₂), dialquilamino(C₁-C₂);

5 X e Y son independientemente H o alquilo(C₁-C₂);

m es 1 ó 2

R⁶ es halógeno, alquilo(C₁-C₃), trifluorometilo, o nitro;

R⁹ es H, alquilo(C₁-C₂), fenilo o fenilalquilo(C₁-C₂), (en el que el fenilo, o el grupo fenilo en el fenilalquilo(C₁-C₂), está opcionalmente monosustituido con fluoro o cloro),

10 -C(=O)R (en el que R es alquilo(C₁-C₂) o fenilo, grupo R que está opcionalmente monosustituido con fluoro o cloro), -C(=O)OR⁷ (en el que R⁷ es alquilo(C₁-C₂));

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo,

en la fabricación de un medicamento para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo de dolor y/o inflamación en un mamífero seleccionado de gatos, perros y caballos.

15

2. El uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (III) es carprofeno.

20 3. El uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto de fórmula (I) es gabapentina.

4. El uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que en la fórmula (II), R¹² y R¹³ son hidrógeno y R¹¹ es -(CH₂)₀₋₂-iC₄H₉.

25 5. El uso según la reivindicación 4, en el que el compuesto de fórmula (II) es pregabalina.

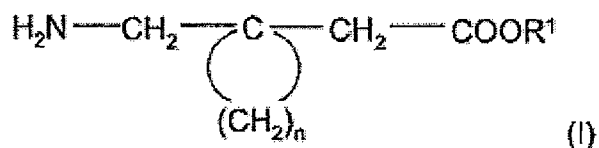
6. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el tratamiento es para perros.

30

7. Un método para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo de dolor



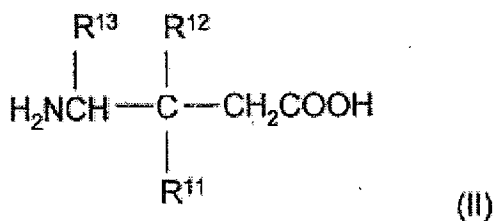
y/o inflamación en un mamífero seleccionado de gatos, perros y caballos, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un ligando alfa-2-delta de fórmula (I)



5

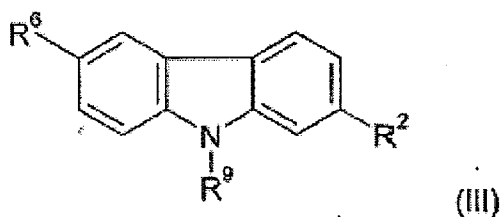
en la que R^1 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_4); n es un número entero de 4 a 6; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un ligando alfa-2-delta de fórmula (II)

10



en la que R^{11} es un alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, fenilo, o cicloalquilo(C_3-C_6); R^{12} es hidrógeno o metilo; y R^{13} es hidrógeno, metilo, o carboxilo; o un isómero diastereomérico o enantiomérico individual del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo; y un compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III)

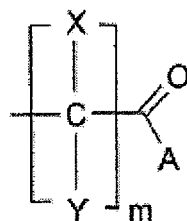
15



20

en la que R^2 es

C29



en la que A es hidroxí, alcoxi(C₁-C₄), amino, hidroxiamino, monoalquilamino(C₁-C₂), dialquilamino(C₁-C₂);

5 X e Y son independientemente H o alquilo(C₁-C₂);

m es 1 ó 2

R⁶ es halógeno, alquilo(C₁-C₃), trifluorometilo, o nitro;

R⁹ es H, alquilo(C₁-C₂), fenilo o fenilalquilo(C₁-C₂), (en el que el fenilo, o el grupo fenilo en el fenilalquilo(C₁-C₂), está opcionalmente monosustituido con fluoro o cloro),

10 -C(=O)R (en el que R es alquilo(C₁-C₂) o fenilo, grupo R que está opcionalmente monosustituido con fluoro o cloro), -C(=O)OR⁷ (en el que R⁷ es alquilo(C₁-C₂));

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

8. El método según la reivindicación 7, en el que el compuesto de fórmula
15 (III) es carprofeno.

9. El método según la reivindicación 7 u 8, en el que el compuesto de fórmula (I) es gabapentina.

20 10. El método según la reivindicación 7 u 8, en el que en la fórmula (II), R¹² y R¹³ son hidrógeno y R¹¹ es -(CH₂)₀₋₂-iC₄H₉.

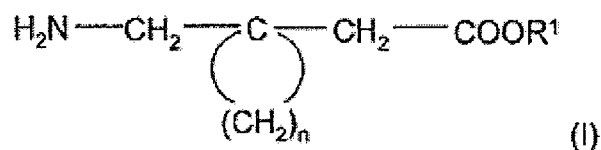
11. El método según la reivindicación 10, en el que el compuesto de fórmula (II) es pregabalina.

25

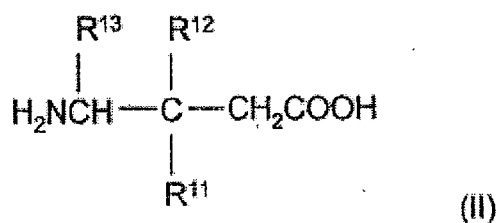
12. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el que el tratamiento es para perros.

13. Una composición farmacéutica que comprende un ligando alfa-2-delta
30 de fórmula (I)

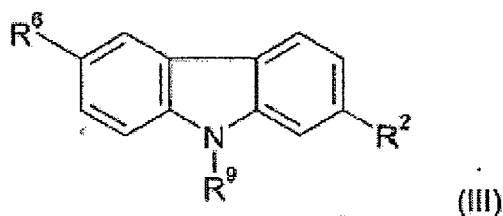
WC



5 en la que R^1 es hidrógeno o alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$); n es un número entero de 4 a 6; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un ligando alfa-2-delta de fórmula (II)

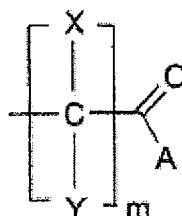


10 en la que R^{11} es un alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) lineal o ramificado, fenilo, o cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_6$); R^{12} es hidrógeno o metilo; y R^{13} es hidrógeno, metilo, o carboxilo; o un isómero diastereomérico o enantiomérico individual del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo; y
un compuesto antiinflamatorio no esteroideo de fórmula (III)



15

en la que R^2 es



20

en la que A es hidroxilo, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$), amino, hidroxiamino, monoalquilamino($\text{C}_1\text{-C}_2$),

dialquilamino(C₁-C₂);

X e Y son independientemente H o alquilo(C₁-C₂);

m es 1 ó 2

R⁶ es halógeno, alquilo(C₁-C₃), trifluorometilo, o nitro;

- 5 R⁹ es H, alquilo(C₁-C₂), fenilo o fenilalquilo(C₁-C₂), (en el que el fenilo, o el grupo fenilo en el fenilalquilo(C₁-C₂), está opcionalmente monosustituido con fluoro o cloro), -C(=O)R (en el que R es alquilo(C₁-C₂) o fenilo, grupo R que está opcionalmente monosustituido con fluoro o cloro), -C(=O)OR⁷ (en el que R⁷ es alquilo(C₁-C₂));
o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo,
10 junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que la relación de ligando alfa-2-delta de fórmula (I) o fórmula (II) respecto al compuesto anti-inflamatorio no esteroideo de fórmula (III) es de 100:1 a 1:1.

15

15. Una composición farmacéutica según la reivindicación 14, en la que la relación de ligando alfa-2-delta de fórmula (I) o fórmula (II) respecto al compuesto anti-inflamatorio no esteroideo de fórmula (III) es de 50:1 a 5:1.

- 20 16. Una composición farmacéutica según la reivindicación 15, en la que la relación de ligando alfa-2-delta de fórmula (I) o fórmula (II) respecto al compuesto anti-inflamatorio no esteroideo de fórmula (III) es 9:1.

- 25 17. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en la que el compuesto de fórmula (III) es carprofeno.

18. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en la que el compuesto de fórmula (I) es gabapentina.

- 30 19. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en la que en la fórmula (II), R¹² y R¹³ son hidrógeno y R¹¹ es -(CH₂)₀₋₂-iC₄H₉.

- 35 20. Una composición farmacéutica según la reivindicación 19, en la que el compuesto de fórmula (II) es pregabalina.

102

21. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, que comprende gabapentina y carprofeno.
- 5 22. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, que comprende pregabalina y carprofeno.

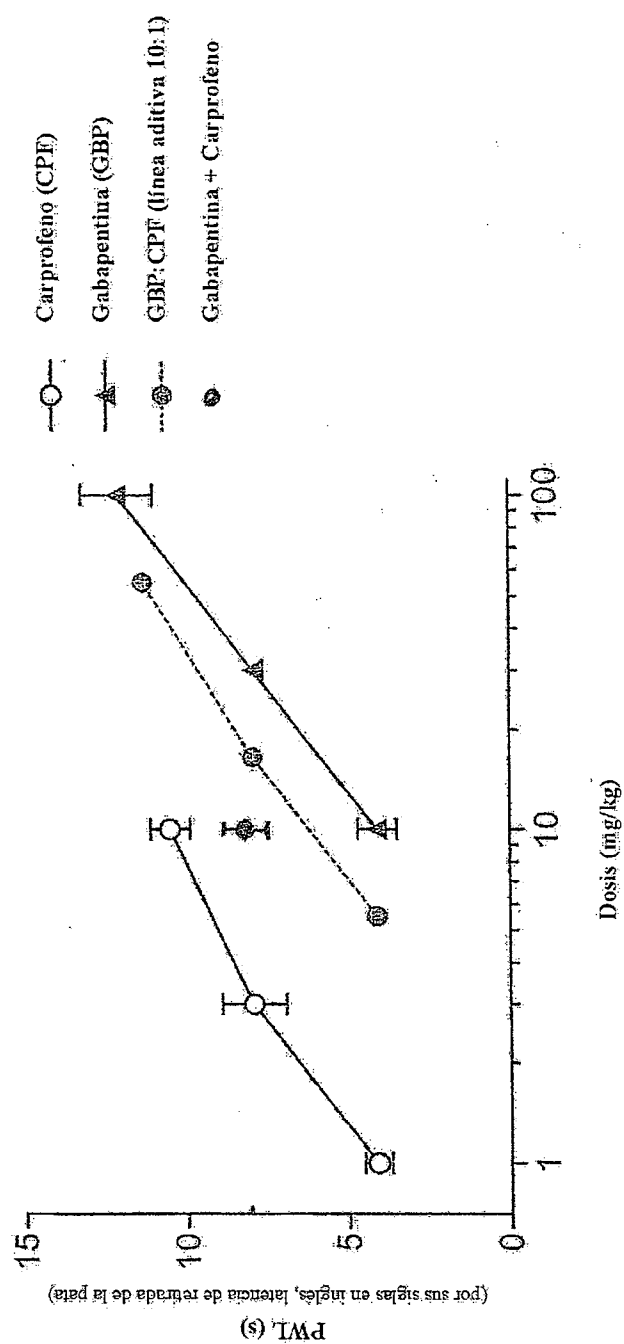


RESUMEN

COMBINACIONES SINÉRGICAS

- 5 Esta invención se refiere a combinaciones sinérgicas de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, especialmente carprofeno, con ligandos alfa-2-delta, tales como gabapentina o pregabalina, para tratamiento veterinario de dolor y/o inflamación, especialmente en perros, gatos y caballos.

Figura 1: Línea aditiva prevista para una relación fijada de dosis 10:1 de Gabapentina:Carprofeno



100

PATENT COOPERATION TREATY

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT

25 JUN 2007

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Drouin, Stéphane
Pfizer Global Research and Developm
Ramsgate Road
Kent
Sandwich CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 21.06.2007

Applicant's or agent's file reference
PC25928A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2006/001655

international filing date (day/month/year)
18.05.2006

Priority date (day/month/year)
20.05.2005

Applicant
Pfizer Limited

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.

DOCKETED

Due Date

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

LAFITTE DE JONG, S

Tel. +31 70 340 4827

Site: Sandwich



PATENT COOPERATION TREATY

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT

25 JUN 2007

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Drouin, Stéphane
Pfizer Global Research and Developm
Ramsgate Road
Kent
Sandwich CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 21.06.2007

Applicant's or agent's file reference
PC25928A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2006/001655

International filing date (day/month/year)
18.05.2006

Priority date (day/month/year)
20.05.2005

Applicant
Pfizer Limited

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.

DOCKETED

Date Dated _____

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

LAFITTE DE JONG, S

Tel. +31 70 340 4827

Site: Sandwich

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

106

Applicant's or agent's file reference PC25928A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/IB2006/001655		International filing date (day/month/year) 18.05.2006		Priority date (day/month/year) 20.05.2005
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/195				
Applicant Pfizer Limited				
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 <u>7</u> 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 2006-07-05		Date of completion of this report 21.06.2007		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer Leherte, Chantal Telephone No. +31 70 340-0 		

167

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2006/001655

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
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

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

1-38 as originally filed

Claims, Numbers

1-22 as originally filed

Drawings, Sheets

1/1 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/IB2006/001655

13

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. 7-12

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 7-12 (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 (*specify*).
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic 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/B2006/001655**

1009

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	<u>1-22</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-22</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>see separate sheet</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

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

International application No.

PCT/IB2006/001655

Re Item III

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

Claims 7-12 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 V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1) DOCUMENTS USED IN EXAMINATION

The following documents are referred to in this communication:

- D1: WO 98/50033 A (PFIZER [US]; LUNDY KRISTIN MARIE [US]; RICKETTS ANTHONY PAUL [US]) 12 November 1998 (1998-11-12) cited in the application
- D2: WO 98/03167 A (WARNER LAMBERT CO [US]; SINGH LAKHBIR [GB]) 29 January 1998 (1998-01-29) cited in the application
- D3: ROSE M A ET AL: "Gabapentin: Pharmacology and its use in pain management" ANAESTHESIA 2002 UNITED KINGDOM, vol. 57, no. 5, 2002, pages 451-462, XP002417922 ISSN: 0003-2409 cited in the application
- D4: ROBERTSON SHEILAH A: "Managing pain in feline patients" VETERINARY CLINICS OF NORTH AMERICA SMALL ANIMAL PRACTICE, vol. 35, no. 1, January 2005 (2005-01), pages 129-146, VI, V, XP008074469 ISSN: 0195-5616

Unless indicated otherwise reference is made to the passages considered relevant in the search report.

2) NOVELTY

The available prior art does not disclose any combinations of non-steroidal anti-inflammatory drugs, particularly carprofen, with alpha-2-delta ligands, such as gabapentin

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

International application No.

PCT/IB2006/001655

or pregabalin.

Claims 1-22 are therefore novel in terms of Art. 33 (2) PCT.

3) INVENTIVE STEP

The present application does not meet the requirements of Article 33(3) PCT, because the subject-matter of claims 1-22 does not involve an inventive step.

The problem to be solved by the present application is the provision of a medicament for the treatment of pain.

The solution proposed by the applicant is a combination containing a non-steroidal anti-inflammatory drug of formula III with an alpha-2-delta ligand of formula I or II.

Document D1 describes compositions for the treatment or prevention of pain comprising compounds of the formula III.

Documents D2 and D3 disclose the use of compounds of formula I and II in pain management.

Document D4 discusses the management of pain in feline patients, and in this context mentions the use of carprofen and gabapentin.

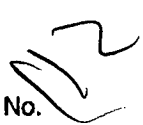
The use of a combination of two or more active ingredients with known identical therapeutic use can only be considered as inventive when a surprising effect, an unexpected high synergistic effect or reduced side effects for example, can be assigned in relation to the claimed therapeutic use.

In this respect, the present application only gives supportive evidence for the combination of gabapentin and carprofen.

4) INDUSTRIAL APPLICABILITY

Present claims 7-12 involve compositions or substances in a method of treatment of the

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

International application No. 

PCT/IB2006/001655

human/animal body. For the assessment of such claims on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 114

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	7 122610
	Solicitud internacional	PCT/IB2006/001655
	Fecha inicio fase nacional	20/12/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	5190
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

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

adpa11