



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Rec
Dra. Alix

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

08-20312

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO FORMULACIONES TOPICAS CON CONTENIDO
DE O-DESMETILVENIAFAXINA (ODV) O SUS SALES

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K31/135 // A61K9/00 // A61P15/12
A61P25/00

71. SOLICITANTE WETH

DOMICILIO NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA DE ROSA
T.P. 20.281

22. BOGOTÁ, D. C., FEBRERO 27, 2008

SS

25

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-020312-00000-0000

Fecha: 2008-02-27 16:31:40 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 150

licación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono: Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500 Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de
Usaquén

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: TATAPUDY, Rao y SHAH Syed, M.

Dirección: 69 Lonergan Drive, Suffern, NY 10901, Estados Unidos de América y 1 Ora Court, East Hanover, NJ 07936, Estados Unidos de América, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/034712

Fecha 06-SEP-06

Publicación Internacional No. WO/2007/030537

Fecha 15-MAR-07

6

Título (54)

FORMULACIONES TÓPICAS CON CONTENIDO DE O-DESMETILVENLAFAXINA (ODV) O SUS SALES

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/135, A61K 9/00, A61P 15/12, A61P 25/00

8

Prioridad

SI

☒ X

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

07-SEP-05

(31) Número de Solicitud

60/715,400

9

Comprobante de pago No. 08-9260

Fecha 01-FEB-08

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
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros: **Extractos, Reporte de Búsqueda y Opinión escrita y notificación de documento de prioridad.**

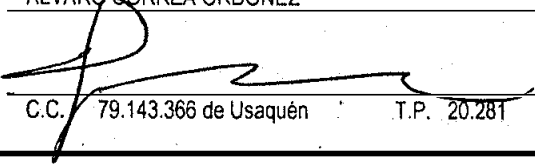
11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA: 

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

P2008/000071 - DMS # 104566

2008/003

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 9,260
FECHA : FEBRERO 1 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-020312- -00000-0000

Fecha: 2008-02-27 16:31:40 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 150

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	533781	01/02/2008	45,800,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

N: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 089/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 20 de febrero de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Poder otorgado por WYETH respecto de la solicitud de patente titulada "FORMULACIONES TÓPICAS CON CONTENIDO DE O-DESMETILVENLAFAXINA (ODV) O SUS SALES". Certificación notarial suscrita por Michelle L. McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER Y LA CERTIFICACIÓN NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION DE 01016
DE 1998

(Fdo.) Michelle L. McGowan

[Sello] MICHELLE L. MCGOWAN
Notario Público, Estado de Nueva Jersey
No. 2108903
Habilitada en el Condado de Morris
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

(Sello notarial
en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 22 de enero de 2008
- 7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A314994
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) R. David Rousseau

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

RIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

Maria Teresa Lara R.

María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 22ND DAY OF JANUARY. 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A314994
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.068.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

all members of the law firm Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda, with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient power of attorney with respect to Colombian patent application(s) based on PCT/US2006/034712 and entitled "TOPICAL FORMULATIONS CONTAINING O-DESMETHYL VENLAFAXINE (ODV) OR ITS SALTS" and to obtain patent protection thereof, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of a patent(s) based upon said patent application(s), including filing of assignments, change of name or address, voluntary cancellation; and defending oppositions, cancellations, nullity, writ mandamus, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights.

I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 18th day of January 2008

Signature of the person issuing the Power

WYETH


William H. Calnan
Assistant Secretary

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

Todos miembros de la firma de abogados Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder especial amplio y suficiente con respecto a la solicitud(es) de patente en Colombia basada(s) en PCT/US2006/034712 y titulada "FORMULACIONES TOPICAS CON CONTENIDO DE O-DES-METILVENLAFAXINA (ODV) O SUS SALES"

y para obtener la protección de patente de la misma, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de la(s) patente(s) de invención basada(s) en la mencionada solicitud de patente, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección, cancelación voluntaria; y defensa en oposiciones, cancelaciones, nulidades, la tutela, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 18 días del mes de enero de 2008

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 18th day of January
2008, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **William H. Calnan**

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**
having its home office in
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Minutes of the Board of Directors Meeting held on April 26, 2007.

Michelle L. McGowan
Notary Public

MICHELLE L. MCGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 18 días del mes de enero
de 2008, el suscrito Notario

- 1 Que **William H. Calnan** ^{DA FE}

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

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

de la persona jurídica **WYETH**

4. Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Actas de la reunión de la Junta Directiva celebrada el 26 de abril de 2007!

El Notario Público

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 090/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 20 de febrero de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Cesión del invento "FORMULACIONES TÓPICAS CON CONTENIDO DE O-DESMETILVENLAFAXINA (ODV) O SUS SALES" a WYETH. Certificación notarial suscrita por Winifred A. Ventura, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

AM101941 L1

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, Michelle L. McGowan, Asociada para Legalizaciones, Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para la U.S.S.N. 60/715,400, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "FORMULACIONES TÓPICAS CON CONTENIDO DE O-DESMETILVENLAFAXINA (ODV) O SUS SALES") fechada el 14 de noviembre de 2005 de Syed M. Shah; y fechada el 15 de noviembre de 2005 de Rao Tatapudy a Wyeth y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 14 días del mes de enero de 2008, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth

(Fdo.) Michelle L. McGowan
Michelle L. McGowan
Asociada para Legalizaciones

PARA USO EN COLOMBIA

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
)
 Condado de Morris)

A los 14 días del mes de enero de 2008, ante mi personalmente compareció Michelle L. McGowan, Asociada para Legalizaciones de Wyeth, a quien conozco y de quien me consta que es la persona descrita en el instrumento anterior y quien lo suscribió, y reconoció ante mi haber suscrito el mismo.

(Fdo.) Winifred A. Ventura
 Notario Público

(Sello notarial
 en relieve)

[Sello] WINIFRED A. VENTURA
 NOTARIO PÚBLICO, Estado de Nueva Jersey
 No. 2334651
 Habilitada en el Condado de Union
 La comisión expira el 19 de septiembre de 2010

RIA TERESA LARA R.
 TRADUCTORA OFICIAL
 RESOLUCION DE FIDEL
 DE MINISTROS

Expediente No: 2004658-0031 (AM101941 L1)
 Patente

Cesión de Invento

En virtud del pago por la CESIONARIA al CEDENTE de contraprestación válida, el recibo de la cual se reconoce por la presente, el CEDENTE:

- (1) Nombre Completo del Inventor: Rao Tatapudy
 Residencia: 69 Lonergan Drive, Suffern, NY 10901
 Ciudadanía: Estados Unidos

-
- (2) Nombre Completo del Inventor: Syed M. Shah
 Residencia: 1 Ora Court, East Hanover, NJ 07936
 Ciudadanía: Estados Unidos

por la presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

**Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940**

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

FORMULACIONES TÓPICAS CON CONTENIDO DE O-DESMETIL-ENLAFAXINA (ODV) O SUS SALES

e inventado por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, en caso de haberlos:

y el cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. **60/715,400** presentada el: **7 de septiembre de 2005**

☐ Yo, el suscrito CEDENTE, por la presente autorizo y solicito la inserción anterior del número de solicitud y la fecha de presentación, una vez se conozcan,

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

☒ y cualquier equivalente legal de las mismas en un país extranjero,

incluyendo el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reemisión o reexamen de las mismas.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01516
DE MINISTERIO

El CEDENTE pacta por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de dichos países en su propio nombre, o en nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE pacta y acuerda suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda expedirse para el mismo, en cualquier momento, y a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con el mismo y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para el mismo en la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y que, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA suscribirá cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, renovación o sustituta de la misma, y en cuanto a Patentes y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualesquiera Patentes que se expidan en virtud de las mismas son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y hará todo los juramentos o declaraciones lícitos, y realizará todo los actos lícitos requeridos para adquirir las mismas, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para dicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes, a su CESIONARIA.

(Fdo.) Rao Tatapudy
 Rao Tatapudy

15 Nov. 2005
 Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
 ss:
 Condado de Rockland }

A los 15 días del mes de noviembre de 2005, compareció personalmente ante mí Rao Tatapudy, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
 Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
 NOTARIO PÚBLICO – ESTADO DE NUEVA YORK
 NO. 01-WH6052608
 HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
 MI COMISIÓN EXPIRA 12-26-2006

RIA TERESA LARA R.
 TRADUCTORA OFICIAL
 RESOLUCION 100-01-01
 DE MINISTROS

(Fdo.) Syed M. Shah
 Syed M. Shah

Nov. 14, 2005
 Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
 ss:
 Condado de Rockland }

A los 14 días del mes de noviembre de 2005, compareció personalmente ante mí Syed M. Shah, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Rose Ann D. Jastrow
 Notario Público

[Sello] ROSEANN D. JASTROW
 NO. 01JA6085816
 HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
 MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-2007

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por: Winifred A. Ventura
- 3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
- 4. lleva el sello/timbre de: Winifred A. Ventura, Notario

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 24 de enero de 2008
- 7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY

8. No. A315337

9. Sello/Timbre:

10. Firma

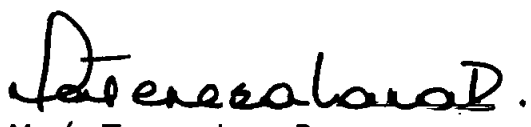
(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) R. David Rousseau

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE 2 DE OCTUBRE DE 1998

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.


María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

15

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
WINIFRED A VENTURA
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
WINIFRED A VENTURA, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 24TH DAY OF JANUARY 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A315337
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Teresa Lara R.
MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION RA-0781
DE MINISTERIO 090/08

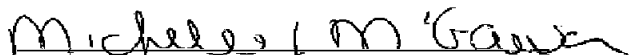
AM101941 L1

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, Legalization Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/715,400 and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "TOPICAL FORMULATIONS CONTAINING O-DESMETHYL VENLAFAXINE (ODV) OR ITS SALTS") dated November 14, 2005 from Syed M. Shah; and dated November 15, 2005 from Rao Tatapudy to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 14th day of January 2008, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

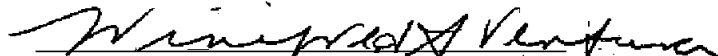

Michelle L. McGowan
Legalization Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

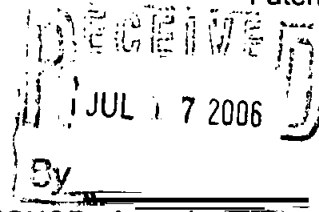
State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 14th day of January, 2008, before me personally appeared Michelle L. McGowan, Legalization Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.


Notary Public

WINIFRED A. VENTURA
NOTARY PUBLIC, State of New Jersey
No. 2334651
Qualified in Union County
Commission Expires September 19, 2010

Commission Expires September 18, 2010
Qualified in Union County
Notary Public, State of New Jersey
No. 1234567
WINTER L. A. CLIFURA



Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: **Rao Tatapudy**
Residence: **69 Loneragan Drive, Suffern, NY 10901**
Citizenship: **United States**

(2) Full Name of Inventor: **Syed M. Shah**
Residence: **1 Ora Court, East Hanover, NJ 07936**
Citizenship: **United States**

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

TOPICAL FORMULATIONS CONTAINING O-DESMETHYL VENLAFAXINE (ODV) OR ITS SALTS

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. **60/715,400** filed on: **September 7, 2005**

☐ I/we the ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request insertion above of the application number and filing date, when they become known,

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

Rao Tatapudy 15 Nov 2005
Rao Tatapudy Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 15 day of November 2005, Rao Tatapudy personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH6052604
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-2006

Janice A. White
Notary Public

Syed M Shah Nov. 14, 2005
Syed M, Shah Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 14th day of November 2005, Syed M, Shah personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-2007

Rose Ann D. Jastrow
Notary Public

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 March 2007 (15.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/030537 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/135 (2006.01) A61P 15/12 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/034712

(22) International Filing Date:

6 September 2006 (06.09.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/715,400 7 September 2005 (07.09.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): TATAPUDY, Rao
[US/US]; 69 Lonergan Drive, Suffern, NY 10901 (US).
SHAH, Syed, M. [US/US]; 1 Ora Court, East Hanover, NJ
07936 (US).

(74) Agent: JARRELL, Brenda, Herschbach; Choate, Hall &
Stewart, Two International Place, Boston, MA 02110 (US).

(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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

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

WO 2007/030537 A1

(54) Title: TOPICAL FORMULATIONS CONTAINING O-DESMETHYL VENLAFAXINE (ODV) OR ITS SALTS

(57) Abstract: The present invention provides topical compositions comprising O-desmethylvenlafaxine (ODV), a selective sero-
tonin and norepinephrine re-uptake inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In certain embodiments, the inventive
topical formulations contain one or more percutaneous/per mucosal absorption enhancers. Also provided are methods of preparing
and using these compositions for the treatment of various diseases or conditions such as vasomotor symptoms and pain.

Topical Formulations Containing O-Desmethyl Venlafaxine (ODV) or Its Salts

Related Applications

[1] The present application claims priority from Provisional Application No. 60/715,400 filed on September 7, 2005 and entitled "Topical Formulations Containing O-Desmethyl Venlafaxine (ODV) or Its Salts". The Provisional Application is incorporated herein by reference in its entirety.

Background of the Invention

[2] Venlafaxine (or $(\pm)$ -1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-cyclohexanol) belongs to a relatively new class of anti-depressants (U.S. Pat. No. 4,761,501; J.T. Pento, *Drugs of the future*, 1988, 13: 839-840). Its hydrochloride salt is commercially available in the U.S. under the trade name Effexor® and is currently indicated for the treatment of depression and anxiety disorders.

[3] *In vivo*, venlafaxine is extensively transformed by a saturable metabolic pathway into two minor metabolites, N-desmethylvenlafaxine and N,O-didesmethylvenlafaxine, and one major, biologically active metabolite, O-desmethylvenlafaxine (K.J. Klammer *et al.*, *J. Clin. Pharmacol.*, 1992, 32: 716-724). Venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine (ODV) are structurally unrelated to other anti-depressant drugs including tricyclic anti-depressants (TCAs), selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) and reversible inhibitors of monoamine oxidase (RIMAs). The mechanism of anti-depressant action of venlafaxine and ODV in humans is associated with their potentiation of neurotransmitter activity in the central nervous system. Venlafaxine and ODV have been shown to be potent inhibitors of neuronal serotonin and norepinephrine re-uptake and weak inhibitors of dopamine re-uptake. Selective serotonin and norepinephrine re-uptake inhibitors, or "SSNRIs", *i.e.*, compounds that exert their anti-depressant effect through the same mechanism as venlafaxine, have, in general, a quicker onset of therapeutic action and are usually more effective than other anti-depressants (J.S. Olver *et al.*, *CNS Drugs*, 2001, 15: 941-954; M.E. Thase, *J. Clin. Psychiatry*, 64: 3-7; D.E. Stewart, *J. Clin. Psychiatry*, 2003, 64: 12-16).

Furthermore, since Venlafaxine and ODV exhibit no significant affinity for muscarinic, H1-histaminergic or α 1-adrenergic receptors, they are not associated with the various anticholinergic, sedative, and cardiovascular effects seen with other anti-depressant drugs.

[4] Compared to venlafaxine, ODV possesses several advantageous properties. In addition to being more soluble than venlafaxine, ODV has been reported to have a half-life of about 10 hours, which is approximately 2.5 times as long as that of the parent compound (K.J. Klamerus *et al.*, J. Clin. Pharmacol., 1992, 32: 716-724). *In vitro* studies suggest that ODV is also a more potent inhibitor of norepinephrine and serotonin re-uptake than venlafaxine (E.A. Muth *et al.*, Drug Develop. Res., 1991, 23: 191-199). These advantages are all the more important given that ODV, like venlafaxine, can find applications in the treatment of other conditions than major depression.

[5] For example, venlafaxine is known to be effective in treating obsessive-compulsive conditions, post-traumatic stress disorder, panic disorder, and other anxiety disorders (T.T. Pleak and L.J. Gormly, Am. J. Psychiatry, 1995, 152: 1099; T.D. Geraciotti, J. Clin. Psychiatry, 1995, 56: 408-410; J.A. Yaryura-Tobias and F.A. Neziroglu, Arch. Gen. Psychiatry, 1996, 53: 653-654; D. Denys *et al.*, J. Clin. Psychopharmacol., 2003, 23: 568-575; R.H. Bradley *et al.*, Am. J. Ther., 2003, 10: 318-323; M. Katzman, Expert Rev. Neurother., 2004, 4: 371-381). Anti-depressants, such as venlafaxine, that block re-uptake of both serotonin and norepinephrine, have also been used to treat pain syndromes including, but not limited to, pain associated with major depression or an anxiety disorder (R.H. Bradley *et al.*, Am. J. Ther., 2003, 10: 318-323); peripheral neuropathic pain (J.E. Sumpton and D.E. Moulin, Ann. Pharmacother., 2001, 35: 557-559; T. Tasmuth *et al.*, Eur. J. Pain, 2002, 6: 17-24; S. Guldiken *et al.*, Diabetes Nutr. Metab., 2004, 17: 247-249); chronic pain (K. Taylor and M. Rowbowtham, West. J. Med., 1996, 165: 147-148; D.A. Songer and H. Schulte, Am. J. Psychiatry, 1996, 153: 737; P.T. Ninan, Depress. Anxiety, 2000, 12: 90-94); cancer-related pain (J.P. Durand and F. Goldwasser, Anticancer Drugs, 2002, 13: 777-780; J.P. Durand *et al.*, Anticancer Drugs, 2003, 14: 423-425; S.S. Reuben *et al.*, J. Pain Symptom Manag., 2004, 27: 133-139), and fibromyalgia (M.M. Dwight *et al.*, Psychosomatics, 1998, 39: 14-17; K. Sayar *et al.*, Ann. Pharmacother., 2003, 37: 1561-1565). Venlafaxine is also considered as a promising non-hormonal alternative

for relief of vasomotor symptoms (VMS) including hot flashes (C.L. Loprinzi *et al.*, J. Clin. Oncol., 1998, 16: 2377-2381; S.K. Quella *et al.*, J. Urol., 1999, 162L 98-102; D.H. Barlow, Lancet, 2000, 356: 2025-2026; C.L. Loprinzi *et al.*, Lancet, 2000, 356: 2059-2063; D. Barton *et al.*, Oncol. Nurs. Forum, 2002, 29: 33-40; A.N. Wymenga and D.T. Sleijfer, Acta Oncol., 2002, 41: 269-275; C.E. Schober and N.T. Ansani, Ann. Pharmacother., 2003, 37: 1703-1707), and ODV succinate is currently in Phase III clinical trials for VMS.

[6] However, oral administration of venlafaxine is associated with adverse side effects including sustained hypertension, headache, asthenia, sweating, somnolence, dry mouth, dizziness, insomnia, nervousness, anxiety, blurred or blurry vision, sexual dysfunction (Physician's Desk Reference, 1999, 53rd Ed, pp. 3293-3302; J. Sinclair *et al.*, Rev. Contemp. Pharmacother., 1998, 9: 333-344), and, most commonly, gastrointestinal side effects such as nausea and vomiting (R. Entsuah and R. Chitra, Psychopharmacol. Bull., 1997, 33: 671-676). These adverse effects can significantly limit the dose level, frequency, and duration of treatment, and can even prevent the potential of such drugs from being fully realized.

[7] There clearly exists a need for novel strategies for the administration of selective serotonin and norepinephrine re-uptake inhibitors such as ODV. Particularly desirable are delivery systems that would allow administration of therapeutically effective amounts of SSNRIs while avoiding or reducing the incidence, severity or duration of the undesired side effects generally associated with oral administration.

Summary of the Invention

[8] The present invention is directed to systems and methods for the simple, convenient and non-invasive administration of ODV or its salts for the treatment of various diseases or conditions. More specifically, the present invention provides ODV topical compositions which offer the advantage of avoiding the gastrointestinal tract and hepatic first-pass biotransformation and metabolism. In particular, the inventive compositions allow for the rapid delivery of high concentrations of the drug, which results in fewer adverse side effects or drug-drug interactions than oral administration. The topical ODV compositions of the invention are particularly useful for the prevention, treatment or management of vasomotor symptoms and pain.

[9] In one aspect, the present invention provides a topical composition comprising a therapeutically effective amount of ODV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one physiologically acceptable carrier or excipient. The topical composition may be formulated as an ointment, a cream, a lotion, a paste, a gel, a spray, an aerosol, or an oil. In certain embodiments, the topical composition is formulated as a cream or a gel.

[10] In certain embodiments, the at least one physiologically acceptable carrier or excipient is selected from the group consisting of tromethane ethanol, polyethylene glycol, glycerin, propylene glycol, acrylates, Carbopol, purified water, benzyl alcohol, cetyl alcohol, citric acid, monoglycerides, diglycerides, triglycerides, oleyl alcohol, sodium cetostearylsulphate, sodium hydroxide, stearyl alcohol, white petrolatum, mineral oil, propylene carbonate, white wax, paraffin, and any combination thereof.

[11] In some embodiments, the topical composition further comprises at least one absorption enhancer, such as pentadecalactone, 1,3-dioxalanes, 1,3-dioxanes, or any combination thereof.

[12] In some embodiments, the topical composition further comprises a therapeutically effective amount of at least one pharmacologically active agent. The pharmacologically active agent may be selected from the group consisting of analgesics, anesthetics, muscle relaxants, neurotransmitter regulating agents, nociceptive agents, pre-menstrual medications, anti-menopausal agents, anti-aging agents, anti-anxiolytic agents, mood disorder agents, anti-depressants, anti-bipolar agents, anti-schizophrenic agents, tranquilizers, soporific agents, anti-migraine agents, skin temperature lowering products, anti-cancer agents, alkaloids, anti-metastatic agents, blood pressure controlling agents, hormones, steroids, anti-inflammatory agents, anti-ischemic agents, anti-arrhythmic agents, vitamins, minerals, anti-angiogenic agents, wound healing agents, cytokines, growth factors, anti-histaminic agents, anti-bacterial agents, anti-viral agents, antibiotics, counteracting appetite suppressants, dermatological agents such as skin renewal agents, sun screen and emollients, libido altering agents, laxatives, anti-diarrheic agents, antipruritic agents, antipyretic agents, immunostimulating agents, agents suitable for the treatment of prophylaxis diseases and conditions associated or accompanied with pain and/or inflammation, and any combination thereof.

[13] The therapeutically effective amount of ODV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, present in a topical composition of the present invention is preferably between about 5 mg and about 500 mg, or between about 25 mg and about 250 mg, or between about 50 mg and about 200 mg, wherein the amount is calculated based on the amount of ODV free base. For example, in certain embodiments, the therapeutically effective amount of ODV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is about 100 mg.

[14] In another aspect, the present invention provides a method of treating vasomotor symptoms in a subject, the method comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a topical composition described herein.

[15] In certain embodiments, the subject suffering from vasomotor symptoms experiences hot flashes, and administering the topical composition to the subject comprises applying a therapeutically effective amount of the composition to one or more skin surface areas of the subject's body experiencing hot flashes.

[16] The method of the invention may be used to treat a female patient experiencing vasomotor symptoms associated with natural menopause, chemically-induced menopause or surgically-induced menopause. Alternatively or additionally, the inventive method may be used to treat a female patient who is receiving or has received breast cancer treatment, such as for example a treatment comprising administration of tamoxifen. The inventive method may also be used to treat a male patient who is naturally, chemically or surgically andropausal. Alternatively or additionally, the method may be used to treat a male patient who is being or has been treated for prostate cancer.

[17] In still another aspect, the present invention provides a method of treating pain in a subject, the method comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of an inventive topical composition. In certain embodiments, administering the topical composition to the subject comprises applying a therapeutically effective amount of the composition to one or more areas of the subject's body experiencing pain. The pain may be nociceptive pain or neuropathic pain.

[18] These and other objects, advantages and features of the present invention will become apparent to those of ordinary skill in the art having read the following detailed description of the preferred embodiments.

Definitions

[19] Throughout the specification, several terms are employed that are defined in the following paragraphs.

[20] The terms "*individual*", "*subject*" and "*patient*" are used herein interchangeably. They refer to a higher vertebrate, preferably a human or another mammal (e.g., mice, rats, other rodents, rabbits, dogs, cats, cattle, swine, sheep, horses, or primates).

[21] The terms "*topical formulation*" and "*topical composition*" are used herein interchangeably. They refer to a composition formulated such that the active ingredient(s) of the composition may be placed for direct application to a skin surface and from which an effective amount of the active ingredient(s) is released. Examples of topical formulations include, but are not limited to, ointments, creams, gels, lotions, sprays, pastes, and the like. In certain embodiments of the present invention, the compositions are formulated as creams or gels.

[22] The terms "*skin*" and "*skin surface*" are used herein interchangeably. They encompass the skin surface of a subject comprising the epidermis as well as mucosal surfaces to which a composition of the present invention may be applied. Examples of mucosal surfaces include the mucosa of the respiratory, oral, vaginal, introital, labial, and rectal surfaces.

[23] The term "*transdermal*" refers to the route of administration that facilitates transfer of the active ingredient(s) of a composition through a skin or mucosal surface and into the bloodstream.

[24] The terms "*penetration enhancer*", "*permeation enhancer*" and "*absorption enhancer*" are used herein interchangeably. They refer to compounds or substances that increase the permeability of skin or mucosa to a pharmacologically active agent so as to increase the rate at which the agent permeates through the skin or

mucosa and enters the bloodstream. Absorption enhancers and their use in topical formulations are well known in the art.

[25] A "*pharmaceutical composition*" is herein defined as comprising at least one physiologically acceptable carrier or excipient and an effective amount of ODV or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[26] The term "*ODV*" refers to O-desmethylvenlafaxine (or 1-[2-(dimethyl-amino)-1-(4-phenyl)ethyl]-cyclohexanol), the major metabolite of venlafaxine.

[27] As used herein, the term "*pharmaceutically acceptable salt of ODV*" refers to any salt of ODV derived from organic or inorganic acids, such as, for example, acetic, lactic, citric, cinnamic, succinic, fumaric, maleic, malonic, mandelic, malic, oxalic, propionic, hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, nitric, sulfuric, glycolic, pyruvic, methanesulfonic, ethanesulfonic, toluenesulfonic, salicylic, benzoic acid, and the like, that is not toxic to the host at the concentrations at which it is administered. Preferably, a pharmaceutically acceptable salt of ODV has similar or superior biological activity than ODV and/or venlafaxine. Alternatively or additionally, a pharmaceutically acceptable salt of ODV exhibits desirable properties for topical administration (*e.g.*, improved percutaneous/permucosal penetration). The term "pharmaceutically acceptable salt of ODV" also encompasses pharmaceutically acceptable salt hydrates of ODV (*i.e.*, salts of ODV associated with molecules of water).

[28] As used herein, the term "*physiologically acceptable carrier or excipient*" refers to a carrier medium or an excipient which does not interfere with the effectiveness of the biological activity of the active ingredient(s) of the composition and which is not excessively toxic to the host at the concentrations at which it is administered. In the context of the present invention, a physiologically acceptable carrier or excipient is preferably suitable for topical formulation. The term includes, but is not limited to, solvents, dispersion media, isotonic agents, percutaneous/permucosal absorption enhancers, and the like. The use of such media and agents for the formulation of pharmaceutically active substances is well known in the art (see, for example, "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", E.W. Martin, 18th Ed., 1990, Mack Publishing Co.: Easton, PA, which is incorporated herein by reference in its entirety).

28

[29] The term "*treatment*" is used herein to characterize a method that is aimed at (1) delaying or preventing the onset of a medical condition, disease or disorder; (2) slowing down or stopping the progression, aggravation, or deterioration of the symptoms of the condition; (3) bringing about ameliorations of the symptoms of the condition; and/or (4) curing the condition. The treatment may be administered prior to the onset of the condition, for a prophylactic or preventive action, or it may be administered after initiation of the condition, for a therapeutic action.

[30] As used herein, the term "*therapeutically effective amount*" refers to an amount sufficient to achieve (in principle, for a subject of comparable characteristics, such as species, body type, size, extent of disease or disorder, degree or type of symptoms, history of responsiveness, and/or overall health) an intended biological or medical response or therapeutic benefit in a tissue, system or subject. For example, a desirable response may include one or more of: delaying or preventing the onset of a medical condition, disease or disorder, slowing down or stopping the progression, aggravation, or deterioration of the symptoms of the condition, bringing about ameliorations of the symptoms of the condition, and curing the condition. As will be appreciated by one skilled in the art, a therapeutically effective amount of ODV, or a pharmaceutically salt thereof, may be different depending on the desired response. For instance, an amount of ODV effective to treat pain may be different from an amount of ODV effective to treat vasomotor symptoms. Similarly, an amount of ODV effective to prevent vasomotor symptoms may be different from an amount of ODV effective to treat vasomotor symptoms, and either may be different from amounts to prevent or treat pain. It will also be appreciated that an amount of ODV effective to treat a local condition (*e.g.*, pain) may be different from an amount of ODV effective to treat a condition where systemic drug distribution is desired (*e.g.*, vasomotor symptoms).

[31] Furthermore, when a combination of the present invention comprises ODV and other therapeutic agents, the amount of any individual agent required in the combination may be different from the amount required of that agent to achieve its therapeutic effect alone. In some cases, synergies between or among therapeutic agents used in a combination may reduce amounts required; in other cases, inhibitory interactions may increase amounts required. Thus, in general, therapeutically effective amounts of a combination of agents may utilize different absolute amounts

29

of the agents than what constitute therapeutically effective amounts of the agents individually.

[32] As used herein, the term "*co-administration*" refers to administration of multiple biologically active substances to one subject, either simultaneously or sequentially. The term also refers to the simultaneous or sequential administration of a single biologically active substance to one subject using different administration routes (*e.g.*, orally and topically).

[33] The term "*about*" is used herein to mean within 10%, preferably within 5%, and more preferably within 1% of a given value or range. Alternatively, the term "about" means within an acceptable standard error of the mean, when considered by one of ordinary skill in the art.

[34] The term "*hot flash*" has herein its art understood meaning and refers to an episodic disturbance in body temperature typically consisting of a sudden skin flushing, usually accompanied with perspiration.

[35] The terms "*vasomotor symptoms*", "*vasomotor instability symptoms*" and "*vasomotor disturbances*" are used herein interchangeably and include, but are not limited to, hot flashes, insomnia, sleep disturbances, mood disorders, irritability, excessive perspiration, night sweats, fatigue, and the like, caused by thermoregulatory dysfunction.

[36] As used herein, the term "*pain*" refers to any type of nociceptive pain or neuropathic pain, whether centralized or localized.

Detailed Description of Certain Preferred Embodiments

[37] As mentioned above, the present invention provides topical compositions comprising ODV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which can be useful for the prevention, treatment or management of vasomotor symptoms and/or pain.

I - ODV and Pharmaceutically Acceptable Salts

[38] In certain embodiments, the topical compositions of the present invention comprise ODV as active ingredient. ODV free base is a colorless solid; its

preparation and physicochemical characteristics have been described in International Patent Applications WO 00/32555 and WO 00/59851 (each of which is incorporated herein by reference in its entirety).

[39] ODV contains an asymmetric carbon atom. Accordingly, in the topical compositions of the present invention, ODV may be present as the racemic mixture, as a non-equimolar mixture of the (+) and (-) enantiomeric forms of ODV, as the stereoisomerically pure (+) enantiomer or as the stereoisomerically pure (-) enantiomer. The term "*stereoisomerically pure*", as used herein, refers to compounds which are comprised of a greater proportion of the desired isomer than the racemic mixture. A stereoisomerically pure compound is preferably made up of at least about 90% of the desired isomer, more preferably of at least 95% of the desired isomer, even more preferably of more than 97% of the desired isomer.

[40] In certain topical compositions of the present invention, the active ingredient is a pharmaceutically acceptable salt of ODV. Preferred salts for use in the preparation of topical compositions according to the present invention are pharmaceutically acceptable acid addition salts of ODV. These salts may be prepared by conventional methods which are well known in the art, for example, by reacting ODV free base with an equivalent amount of any acid that leads to the formation of a non-toxic salt. Suitable acids include organic and inorganic acids, such as, for example, acetic, lactic, citric, cinnamic, succinic, fumaric, maleric, malonic, mandelic, malic, oxalic, propionic, hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, nitric, sulfuric, glycolic, pyruvic, methanesulfonic, ethanesulfonic, toluenesulfonic, salicylic, benzoic acid, and the like.

[41] ODV salts used in the preparation of topical compositions of the present invention may be crystalline or under a polymorphic or amorphous form. Hydrates as well as anhydrous forms of the salts are also encompassed by the present invention.

[42] Several salts of ODV have been prepared, including the fumarate (U.S. Pat. No. 4,535,186) and succinates (U.S. Pat. No. 6,673,838), that have different physicochemical (e.g., solubility, stability and hygroscopy) and biological characteristics than ODV free base. For example, ODV succinate has been shown to exhibit improved solubility, permeability and bioavailability, and its oral administration has been found to result in a lower incidence of nausea, vomiting,

31

diarrhea, abdominal pain, headache, vaso-vagal malaise, and/or trismus than oral administration of venlafaxine, ODV or other salts of ODV.

[43] Selecting a pharmaceutically acceptable salt of ODV for the preparation of a topical composition of the present invention may readily be performed by one of ordinary skill in the art.

II - Formulation of ODV Topical Compositions

[44] ODV topical compositions according to the present invention may be in the form of liquid or semi-solid dosage preparations. For example, inventive ODV compositions may be formulated as solutions, dispersions, suspensions, emulsions, mixtures, lotions, liniments, jellies, ointments, creams, pastes, gels, hydrogels, aerosols, sprays, plasters, bandages, sheets, foams, films, sponges, dressings, drenches, bioadsorbable patches, and sticks. In certain preferred embodiments of the present invention, ODV compositions are formulated as creams or gels.

[45] The inventive topical compositions may be prepared according to general pharmaceutical practice (see, for example, "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", E.W. Martin, 18th Ed., 1990, Mack Publishing Co.: Easton, PA and "*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*", 1988, J. Swarbrick, and J.C. Boylan (Eds.), Marcel Dekker, Inc: New York, each of which is incorporated herein by reference in its entirety).

[46] ODV topical compositions of the present invention preferably comprise a therapeutically effective amount of ODV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one physiologically acceptable carrier, vehicle or excipient. Physiologically acceptable carriers, vehicles, and/or excipients suitable for incorporation into topical compositions of the present invention can be routinely selected for a particular use by those skilled in the art. Such carriers, vehicles, and excipients include, but are not limited to, solvents, buffering agents, inert diluents or fillers, suspending agents, dispersing or wetting agents, preservatives, stabilizers, chelating agents, emulsifying agents, anti-foaming agents, gel-forming agents, ointment bases, penetration enhancers, humectants, emollients, and skin protecting agents.

[47] Examples of solvents are water or purified water, alcohols (*e.g.*, ethanol, benzyl alcohol), vegetable, marine and mineral oils, polyethylene glycols, propylene glycols, glycerol, and liquid polyalkylsiloxanes. Inert diluents or fillers may be sucrose, sorbitol, sugar, mannitol, microcrystalline cellulose, starches, calcium carbonate, sodium chloride, lactose, calcium phosphate, calcium sulfate, or sodium phosphate. Examples of buffering agents include citric acid, acetic acid, lactic acid, hydrogenophosphoric acid, diethylamine, sodium hydroxide and tromethane (*i.e.*, tris(hydroxymethyl)aminomethane hydrochloride). Suitable suspending agents are, for example, naturally occurring gums (*e.g.*, acacia, arabic, xanthan, and tragacanth gum), celluloses (*e.g.*, carboxymethyl-, hydroxyethyl-, hydroxypropyl-, and hydroxypropylmethyl-cellulose), alginates and chitosans. Examples of dispersing or wetting agents are naturally occurring phosphatides (*e.g.*, lecithin or soybean lecithin), condensation products of ethylene oxide with fatty acids or with long chain aliphatic alcohols (*e.g.*, polyoxyethylene stearate, polyoxyethylene sorbitol monooleate, and polyoxyethylene sorbitan monooleate).

[48] Preservatives may be added to a topical composition of the invention to prevent microbial contamination that can affect the stability of the formulation and/or cause infection in the patient. Suitable examples of preservatives include parabens (such as methyl, ethyl, propyl, *p*-hydroxybenzoate, butyl, isobutyl, and isopropylparaben), potassium sorbate, sorbic acid, benzoic acid, methyl benzoate, phenoxyethanol, bronopol, bronidox, MDM hydantoin, iodopropynyl butylcarbamate, benzalconium chloride, cetrimide, and benzylalcohol. Examples of chelating agents include sodium EDTA and citric acid.

[49] Examples of emulsifying agents are naturally occurring gums, naturally occurring phosphatides (*e.g.*, soybean lecithin, sorbitan mono-oleate derivatives), sorbitan esters, mono glycerides, fatty alcohols (*e.g.*, cetyl alcohol, oleyl alcohol), and fatty acid esters (*e.g.*, triglycerides of fatty acids, sodium cetostearyl sulfate). Anti-foaming agents usually facilitate manufacture of pharmaceutical compositions, they dissipate foam by destabilizing the air-liquid interface and allow liquid to drain away from air pockets. Examples of anti-foaming agents include simethicone, dimethicone, ethanol, and ether.

[50] Examples of gel bases or viscosity-increasing agents are liquid paraffin, polyethylene, fatty oils, colloidal silica or aluminum, glycerol, propylene glycol, propylene carbonate, carboxyvinyl polymers, magnesium-aluminum silicates, hydrophilic polymers (such as, for example, starch or cellulose derivatives), water-swallowable hydrocolloids, carragenans, hyaluronates, alginates, and acrylates. Ointment bases suitable for use in the compositions of the present invention may be hydrophobic or hydrophilic, and include paraffin, lanolin, liquid polyalkylsiloxanes, cetanol, cetyl palmitate, vegetal oils, sorbitan esters of fatty acids, polyethylene glycols, and condensation products between sorbitan esters of fatty acids, ethylene oxide (e.g., polyoxyethylene sorbitan monooleate), polysorbates, white petrolatum and white wax.

[51] Examples of humectants are ethanol, isopropanol glycerin, propylene glycol, sorbitol, lactic acid, and urea. Suitable emollients include cholesterol and glycerol. Examples of skin protectants include vitamin E, allantoin, glycerin, zinc oxide, vitamins, and sunscreen agents.

[52] Alternatively or additionally, ODV topical compositions of the present invention may further comprise other types of excipients including thickening agents, bioadhesive polymers, and permeation enhancing agents.

[53] Thickening agents are generally used to increase viscosity and improve bioadhesive properties of pharmaceutical or cosmetic compositions. Examples of thickening agents include, but are not limited to, celluloses, polyethylene glycol, polyethylene oxide, naturally occurring gums, gelatin, karaya, pectin, alginic acid, povidone, and Carbopol® polymers. Particularly interesting are thickening agents with thixotropic properties (i.e., agents whose viscosity is decreased by shaking or stirring). The presence of such an agent in a composition allows the viscosity of the composition to be reduced at the time of administration to facilitate its application to the skin and, to increase after application so that the composition remains at the site of administration.

[54] Bioadhesive polymers are useful to hydrate the skin and enhance its permeability. Bioadhesive polymers can also function as thickening agents. Examples of bioadhesive polymers include, but are not limited to, pectin, alginic acid,

chitosan, polysorbates, poly(ethyleneglycol), oligosaccharides and polysaccharides, cellulose esters and cellulose ethers, and modified cellulose polymers.

[55] Permeation enhancing agents are vehicles containing specific agents that affect the delivery of active components through the skin. Permeation enhancing agents are generally divided into two classes: solvents and surface active compounds (amphiphilic molecules). Examples of solvent permeation enhancing agents include alcohols (*e.g.*, ethyl alcohol, isopropyl alcohol), dimethyl formamide, dimethyl acetamide, dimethyl sulfoxide, 1-dodecylazocycloheptan-2-one, N-decyl-methylsulfoxide, lactic acid, N,N-diethyl-m-toluamide, N-methyl pyrrolidone, nonane, oleic acid, petrolatum, polyethylene glycol, propylene glycol, salicylic acid, urea, terpenes, and trichloroethanol. Surfactant permeation enhancing agents may be nonionic, amphoteric, cationic, or zwitterionic. Suitable nonionic surfactants include poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene) block copolymers, commercially known as poloxamers; ethoxylated hydrogenated castor oils; polysorbates, such as Tween 20 or Tween 80. Amphoteric surfactants include quaternized imidazole derivatives, cationic surfactants include cetylpyridinium chloride, and zwitterionic surfactants include the betaines and sulfobetaines. Other examples of suitable permeation enhancers include pentadecalactone, 2-pyrrolidine, 1-dodecyl-azacycloheptan-2-one, calcium thioglycolate, hexanol, derivatives of 1,3-dioxanes (*i.e.*, 1,3-dioxacyclohexanes) and 1,3-dioxalanes (*i.e.*, 1,3-dioxacyclopentanes), 1-N-dodecyl-2-pyrrolidone-5-carboxylic acid, 2-pentyl-2-oxo-pyrrolidineacetic acid, 2-dodecyl-2-oxo-1-pyrrolidineacetic acid, and 1-azacycloheptan-2-one-2-dodecylacetic acid among others.

[56] In certain embodiments of the present invention, ODV topical compositions are formulated to provide a local controlled release of one or more components of the composition. Any pharmaceutically acceptable carrier vehicle or formulation suitable for local administration may be employed. Examples of slow release formulation include coated-pellets, polymer formulations (such as vesicles or liposomes), microparticles (*e.g.*, microspheres or microcapsules).

[57] A wide variety of biodegradable materials may be used to provide controlled release of one or more components of the inventive compositions. The controlled release material should be biocompatible and be degraded, dissolved or

absorbed *in situ* in a safe and pharmaceutically acceptable manner so that the material is removed from the site of administration by natural tissue processes and in a suitable amount of time (e.g., less than one year, preferably less than six months, and most preferably less than one month). The controlled release carrier should not cause any unwanted local tissue reaction or induce systemic or local toxicity.

[58] Suitable controlled release biodegradable polymers for use in the formulation of topical compositions of the invention may comprise polylactides, polyglycolides, poly(lactide-co-glycolides), polyanhydrides, polyorthoesters, polycaprolactones, polysaccharides, polyphosphazenes, proteinaceous polymers and their soluble derivatives (such as gelation biodegradable synthetic polypeptides, alkylated collagen, and alkylated elastin), soluble derivatives of polysaccharides, polypeptides, polyesters, and polyorthoesters.

[59] The pharmacokinetic release profile of these formulations may be first order, zero order, bi- or multi-phasic, to provide the desired therapeutic effect (e.g., pain relief) over the desired period of time. A desired release profile can be achieved by using a mixture of polymers having different release rates and/or different percent loadings of ODV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Methods for the manufacture of coated-pellets, liposomes, microspheres and microcapsules are well known in the art.

III - Additional Biologically Active or Therapeutic Agents

[60] As already mentioned above, ODV topical compositions of the present invention can be used to treat vasomotor symptoms and/or pain. In certain embodiments, ODV is combined with one or more additional pharmaceutically active agents. More specifically, topical compositions are provided herein that comprise ODV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, at least one physiologically acceptable carrier or excipient, and a therapeutically effective amount of at least one pharmacologically active agent. When applied to the skin or mucosa surface to be treated, the topical composition acts as a delivery system for the additional agent(s) it contains.

[61] In certain embodiments of the invention, the additional pharmacologically active agent has pain-relief activity. Alternatively or additionally, the

36

pharmacologically active agent may relieve one or more side effects associated with a pain-relieving agent contained in the composition, or may relieve one or more other symptoms or conditions associated with the pain or otherwise of concern to the subject suffering from or susceptible to pain. In other embodiments of the invention, the additional pharmacologically active agent is selected for its ability to directly or indirectly prevent, alleviate or reduce vasomotor symptoms.

[62] An ODV topical composition of the present invention may comprise a single additional pharmacologically active agent, or, alternatively, it may comprise more than one additional active agent. A pharmacologically active agent may exhibit a single desirable property or more than one desirable property. As will be appreciated by one of ordinary skill in the art, a large variety of ODV topical compositions may be produced according to the present invention. The design of such compositions will mainly depend on their intended purpose(s), as well as on the desired additional or enhanced therapeutic effect(s) of the composition (e.g., anti-inflammatory or anesthetic activity).

[63] Pharmacologically active agents suitable for incorporation into ODV topical compositions of the present invention include, but are not limited to, analgesics, anesthetics, muscle relaxants, neurotransmitter regulating agents, nociceptive agents, pre-menstrual medications, anti-menopausal agents, anti-aging agents, anti-anxiolytic agents, mood disorder agents, anti-depressants, anti-bipolar agents, anti-schizophrenic agents, tranquilizers, soporific agents, anti-migraine agents, skin temperature lowering products, anti-cancer agents, alkaloids, anti-metastatic agents, blood pressure controlling agents, hormones, steroids, anti-inflammatory agents, anti-ischemic agents, anti-arrhythmic agents, vitamins, minerals, anti-angiogenic agents, wound healing agents, cytokines, growth factors, anti-histaminic agents, anti-bacterial agents, anti-viral agents, antibiotics, appetite suppressants, dermatological agents such as skin renewal agents, sun screen and emollients, libido altering agents, laxatives, anti-diarrheic agents, antipruritic agents, antipyretic agents, immunostimulating agents, and other agents suitable for the treatment of prophylaxis diseases and conditions associated or accompanied with pain and/or inflammation. Specific examples of suitable pharmacologically active agents are provided and discussed below.

Pain Relieving Agents

[64] In those embodiments where an inventive ODV topical composition is to be used for the prevention, treatment or management of pain, the composition may further comprise a therapeutically effective amount of at least one pain-relieving agent.

[65] There are two types of pain: nociceptive pain and neuropathic pain. Nociceptive pain has been defined as an appropriate physiological response to a painful stimulus. It is caused by noxious stimulation of peripheral nerve endings (*i.e.*, nociceptors), which then transmit impulses over intact neural pathways to the spinal neurons and then to the brain. Nociceptive pain may occur as a result of inflammation, injury, disease or muscle spasm. Neuropathic pain has been defined as an inappropriate response caused by a primary lesion or dysfunction in the nervous system. It is generally caused by damage to neural structures, mainly to nociceptors, which become extremely sensitive and can generate impulses in the absence of stimulation. Nociceptor damage may be due to, for example, trauma, infection, metabolic disorder or cancer. Neuropathic pain is a major factor in the development of chronic pain, and may be associated with pathological states where there is a reduction in pain threshold (*i.e.*, allodynia), an increased response to noxious stimuli (hyperalgesia), or an increased response duration (persistent pain).

[66] The present invention provides ODV topical compositions, as described herein, that further comprise a therapeutically effective amount of at least one pain-relieving agent. Pain-relievers suitable for incorporation into ODV topical compositions include, but are not limited to, substances, molecules, agents or drugs which, when applied topically, have a temporary analgesic, anesthetic, numbing, paralyzing, relaxing, and/or calming effect.

[67] Analgesics suitable for use in the present invention include non-steroidal, anti-inflammatory drugs (NSAIDs). NSAIDs have analgesic, antipyretic and anti-inflammatory activity. They act peripherally to provide their analgesic effect by interfering with the synthesis of prostaglandin, through cyclooxygenase (COX) inhibition. There are many different types of NSAIDs, including aspirin and other salicylates. Examples include, but are not limited to, ibuprofen, naproxen, sulindac, diclofenac, piroxicam, ketoprofen, diflunisal, nabumetone, etodolac, oxaprozin, and

indomethacin. Aspirin acts as an anti-inflammatory agent when administered in high doses, otherwise it is just a pain killer like acetaminophen. Acetaminophen has similar analgesic and antipyretic effects to the NSAIDs, but does not provide an anti-inflammatory effect. Several of the more potent NSAIDs have been developed into topical products for local applications to painful areas of the body.

[68] Analgesics suitable for use in the present invention also include opioids. As used herein, the term "*opioid*" refers to any agonists or antagonists of opioid receptors such as the μ -, κ -, and δ -opioid receptors and different subtypes. Some opioids exhibit a high affinity for one of the opioid receptors, while others interact with more than one receptors.

[69] Opioid analgesics are classified as full agonists, partial agonists, or mixed agonists-antagonists, depending on the specific receptors to which they bind and their intrinsic activity at that receptor. Commonly used full agonists include morphine, hydromorphone, codeine, oxycodone, hydrocodone, methadone, levorphanol, and fentanyl. These opioids are classified as full agonists because they do not have a ceiling effect to their analgesic efficacy and do not reverse or antagonize the effects of other opioids within this class if given simultaneously. Buprenorphine is a partial agonist; it has a relatively low intrinsic efficacy at the opioid receptors in comparison to full opioid agonists and displays a ceiling effect to analgesia. Mixed agonist-antagonists in clinical use include pentazocine, butorphanol tartrate, dezoxine, and nalbuphine hydrochloride. In contrast to full agonists, these drugs have an analgesic ceiling and block opioid analgesia at one type of opioid receptor (μ) or are neutral at this receptor while simultaneously activating a different opioid receptor (κ).

[70] Opioids that can be used in the practice of the present invention include all agonists and antagonists with morphine-like activity; naturally occurring endogenous and synthetic opioid peptides; and opiates (*i.e.*, drugs which are derived from opium, such as morphine, codeine and a wide variety of semi-synthetic opioid congeners derived from these compounds and from thebaine, another component of opium).

[71] Examples of suitable opioids include, but are not limited to, alfentanil, allylprodine, alphaprodine, amiphenazole, anileridine, benzeneacetamine, benzoylhydrazone, benzylmorphine, benztiramide, nor-binaltorphimine, bromazocine, buprenorphine, butorphanol, clonitazene, codeine, cyclazocine, desomorphine,

3a

dextromoramide, dezocine, diampromide, dihydrocodeine, dihydrocodeine enol acetate, dihydromorphine, dimenoxadol, dimepheptanol, dimethyl-thiambutene, dioxaphetyl butyrate, dipipanone, diprenorphine, eptazocine, ethoheptazine, ethylketocyclazocine, ethylmethylthiambutene, etonitazene, etorphine, fentanyl, hydrocodone, hydromorphone, hydroxypethidine, isomethadone, ketobemidone, levallorphan, levorphanol, lofentanil, loperamide, meperidine, meptazinol, metazocaine, methadone, metopon, morphine, morphiceptin, myrophine, nalbuphine, nalmeferene, nalorphine, naltrindole, naloxone, naltrexone, narceine, nicomorphine, norlevorphanol, normethadone, normorphine, norpipanone, opium, oxycodone, oxymorphone, papaveretum, papaverine, pentazocine, phenadoxone, phenazocine, phenoperidine, piminodine, piperidine, pirtramide, proheptazine, promedol, propiram, propoxyphene, remifentanyl, spiradoline, sufentanyl, tilidine, trifluadom, and active derivatives, prodrugs, analogs, pharmaceutically acceptable salts, or mixtures thereof.

[72] Examples of suitable peptide opioids include, but are not limited to, [Leu⁵]enkephalin; [Met⁵]enkephalin, DynorphinA, Dynorphin B, α -Neoendorphin, β -Neoendorphin, β_h -Endorphin, Deltorphin II, Morphiceptin, and active derivatives, analogs, pharmaceutically acceptable salts, or mixtures thereof.

[73] Since synergy is known to occur between opioids of different classes (J.U. Adams *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1993, 266: 1261-1267; L. He and N.M. Lee, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, 285: 1181-1186; G.C. Rossi *et al.*, Brain Res., 1994, 665: 85-93), in certain embodiments, the topical compositions of the present invention comprise ODV, or a salt thereof, as described above and a therapeutically effective amount of two or more opioid analgesics.

[74] Opioids are also known to work in combination with other classes of drugs (see, for example, U.S. Pat. Nos. 5,840,731 and 5,869,498; and WO 97/10815). Adjuvant drugs may be used to enhance the analgesic efficacy of opioids, treat concurrent symptoms that exacerbate the pain, or provide independent analgesia for specific types of pain. Agents that may be used as adjuvant drugs include, but are not limited to, local anesthetics, antidepressants, anticonvulsants, and corticosteroids.

[75] Anesthetics, such as xylocaine, lidocaine or benzocaine (or other drugs such as those described below) may be added to inventive ODV topical compositions

to provide an immediate but short-term pain relief until ODV and/or another analgesic agent present in the compositions become(s) fully effective.

[76] Anesthetics that are suitable for use in the practice of the present invention include sodium-channel blockers. Sodium-channel blockers prevent the generation and conduction of nerve impulses by decreasing or preventing the large transient increase in the permeability of excitable membranes to sodium ions, Na^+ . Examples of sodium-channel blockers include, but are not limited to, ambucaine, amolanone, amylcaine, benoxinate, benzocaine, betoxycaine, biphenamine, bupivacaine, butacaine, butamben, butanilcaine, butethamine, butoxycaine, carticaine, chloroprocaine, cocaethylene, cocaine, cyclomethycaine, dibucaine, dimethisoquin, dimethocaine, diperodon, dyclonine, ecogonidine, ecogonine, etidocaine, euprocin, fenalcomine, formocaine, hexylcaine, hydroxytetracaine, isobutyl *p*-aminobenzoate, leucinocaine, levaxadol, lidocaine, mepivacaine, meprylcaine, metabutoxycaine, methyl chloride, myrtacaine, naepaine, octacaine, orthocaine, oxethazaine, parentroxycaine, phenacaine, phenol, piperocaine, piridocaine, polidocanol, pramoxine, prilocaine, procaine, propanocaine, proparacaine, propipocaine, propoxycaine, pseudococaine, pyrrocaine, ropivacaine, salicyl alcohol, tetracaine, tolycaine, trimecaine, zolamine, and active derivatives, prodrugs, analogs, pharmaceutically acceptable salts, or mixtures thereof.

[77] In order to improve the effectiveness and tolerance of an inventive ODV topical composition, local anesthetics with different pharmacodynamics and pharmacokinetics may be combined in the composition. Accordingly, in certain embodiments, the composition comprises ODV, or a salt thereof, as described above, and a therapeutically effective amount of two or more anesthetic agents. For example, a preferred combination of anesthetic agents is an eutectic mixture of lidocaine and prilocaine. Another preferred combination is a mixture of lidocaine and tetracaine.

[78] In other embodiments of the present invention, the ODV topical composition further comprises a therapeutically effective amount of an agent that can prolong the local anesthetic effect and/or enhance the effectiveness of the local anesthetic agent(s) contained in the composition.

21

[79] It has been reported (see, for example, U.S. Pat. Nos. 5,922,340 and 6,046,187) that the co-administration of a glucocorticosteroid may prolong or otherwise enhance the effect of local anesthetics. Glucocorticosteroids that may be used in the inventive compositions include dexamethazone, cortisone, hydrocortisone, prednisone, prednisolone, beclomethasone, betamethasone, flunisolide, fluocinolone, acetamide, fluocinonide, triamcinolone, and the like.

[80] Locally acting vasoconstrictive agents are also known to provide effective enhancement of local anesthesia, especially when administered through controlled release. Vasoconstrictor agents include, but are not limited to, catechol amines (e.g., epinephrine, norepinephrine and dopamine); metaraminol, phenylephrine, sumatriptan and analogs, α -1 and α -2 adrenergic agonists, such as, for example, clonidine, guanfacine, guanabenz, and dopa (i.e., dihydroxyphenylalanine), methyl dopa, ephedrine, amphetamine, methamphetamine, methylphenidate, ethylnorepinephrine, ritalin, pemoline, and other sympathomimetic agents.

[81] Other adjuvant drugs that can be used in the present invention include N-methyl-D-aspartate ("NMDA") receptor antagonists (such as ketamine), which are known to have local anesthetic properties. In addition to ketamine, NMDA-receptor antagonists include dextro-methorphan, dextrorphan, pyroloquinoline quinone, cis-4-(phosphonomethyl)-2-piperidine carboxylic acid, MK801, and memantine.

Anti-Inflammatory Agents

[82] Inflammation is a natural consequence of injury of adult tissues and the body's initial attempt at healing itself. While the inflammatory response is essential to healing, severe, prolonged inflammation can perpetuate pain. The present invention provides ODV topical compositions, as described herein, that further comprise a therapeutically effective amount of at least one anti-inflammatory agent. Anti-inflammatory agents suitable for use in the present invention are substances, molecules or drugs, which, when applied topically, have an anti-inflammatory activity (i.e., they can prevent or reduce the duration and/or severity of inflammation; prevent or reduce injury to cells or damage to tissue caused by inflammation; and/or provide relief from at least one of the manifestation of inflammation such as erythema, swelling, tissue ischemia, itching, fever, and the like).

[83] Anti-inflammatory agents suitable for use in the present invention may be selected from a wide variety of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory agents.

[84] Examples of NSAIDs can be found above. Examples of steroidal anti-inflammatory agents include, but are not limited to, aclomethasone dipropionate, flunisolide, fluticasone, budesonide, triamcinolone, triamcinoline acetate, beclomethasone dipropionate, betamethasone valerate, betamethasone dipropionate, hydrocortisone, cortisone, dexamethasone, mometasone furoate, prednisone, methylprednisolone aceponate, and prednisolone. Steroids are synthetic forms of naturally occurring hormones produced by the adrenal glands. They can provide rapid and powerful reduction of pain and inflammation by stopping the production of prostaglandins. Topical administration of steroids avoids the side effects which are generally associated with their systemic administration including blood sugar elevations, hypertension, osteoporosis, and weight gain.

[85] Alternatively or additionally, anti-inflammatory agents may be selected from the wide variety of substances, molecules, and drugs exhibiting antioxidant activity. Antioxidants are agents that can prevent or reduce oxidative damage caused to tissue by inflammatory processes that involve the production of reactive oxygen species (ROS). Antioxidants suitable for incorporation into ODV topical compositions of the present invention are substances, molecules, or drugs that can prevent, inhibit or suppress biological damage associated with reactive oxygen species. These include agents that can scavenge ROS; agents that can limit the production of ROS by activated neutrophils or macrophages, for example, by inhibiting the respiratory burst; agents that can reduce the number of neutrophils or macrophages attracted to the site of inflammation; and agents that effect their antioxidant activity by any combinations of these mechanisms of action.

[86] Examples of suitable antioxidants include, but are not limited to, vitamin A (retinal), vitamin B (3,4-didehydroretinol), vitamin C (D-ascorbic acid, L-ascorbic acid), α -carotene, β -carotene, γ -carotene, δ -carotene, vitamin E (α -tocopherol), β -tocopherol, γ -tocopherol, δ -tocopherol, tocoquinone, tocotrienol, butylated hydroxy anisole, cysteine, and active derivatives, analogs, precursors, prodrugs, pharmaceutically acceptable salts or mixtures thereof.

[87] An anti-inflammatory ODV topical composition of the invention may further comprise a topical antipruritic agent such as menthol, and/or a decongestant such as eucalyptus oil.

Anti-Cancer Agents

[88] As already mentioned above, cancer is often associated with pain. Accordingly, the present invention provides ODV topical compositions further comprising a therapeutically effective amount of at least one chemotherapeutic anti-cancer agent. These inventive compositions may, for example, be applied to a surgical site from which a tumor has been ablated to alleviate pain and prevent regrowth from any residual tumor cells, after closure of the surgical wound.

[89] The regional delivery of anti-cancer agents is not a new concept. Following the recognition in the 1950s that cytotoxic alkylating drugs could cause shrinkage of tumors in individuals with advanced ovarian cancer, these agents have been directly instilled into the peritoneal cavity in an effort to treat the malignancy (A.S. Weisberger *et al.*, JAMA, 1955, 159: 1701-1707). Since then, different therapeutic strategies including the intrathecal administration of methotrexate in the treatment and prevention of meningeal leukemia (W.A. Bleyer, Natl. Cancer Inst. Monogr., 1977, 46: 171-178), intravesical treatment of superficial bladder cancer (H.C. Jones *et al.*, Lancet, 1961, 2: 615-618), and direct administration of drugs into the blood vessels feeding a localized cancer tumor (D.B. Calvo *et al.*, Cancer, 1980, 45: 1278-1283) have been evaluated. One advantage of local delivery of antineoplastic agents is the possibility to increase the concentrations of drugs at the tumor site while limiting systemic toxicity.

[90] Chemotherapeutic anti-cancer agents suitable for incorporation in ODV topical compositions of the present invention are substances, molecules, or drugs which, when applied locally, can prevent or reduce cancer cell proliferation, destroy cancer cells, and/or prevent or reduce metastasis.

[91] Examples of chemotherapeutic anti-cancer agents include, but are not limited to, alitretinoin, altretamine, bexarotene, capecitabine, carmustine with Polifeprosan 20 Implant (Gliadel Wafer), cisplatin, cytarabine liposomal (DepoCyt), cyclophosphamide, daunorubicin liposomal, docetaxel, doxorubicin liposomal,

epirubin, etoposide phosphate, 5-fluorouracil, gemcitabine, gemtuzumab-ozogamicin, imatinib mesylate (Gleevec), irinotecan, oxaliplatin, levamisole, navelbine, mitoguazone, mitomycin, mitoxantrone, paclitaxel, temozolamide, topotecan, triapine, trimetrexate, somatuline, valrubicin, and vinblastine.

Other Pharmacologically Active Agents

[92] As already mentioned above, the inventive ODV topical compositions may be used for the prevention, treatment or management of vasomotor symptoms.

[93] Vasomotor symptoms (VMS), which include hot flashes and night sweats, are the most common symptoms associated with menopause, occurring in 60% to 80% of all women following natural, or chemically- or surgically-induced menopause (H.L. Judd *et al.*, *Obstet. Gynecol.*, 1981, 58: 267-275). A hot flash is characterized by a heat-dissipation response that consists of the sudden onset of sweating of the face, neck and chest, as well as peripheral withdrawal vasodilation (R.R. Freedman, *Am. J. Human Biol.*, 2001, 13: 453-464). Hot flashes can last up to 30 minutes and vary in their frequency from several times a week to multiple occurrences per day. Often dizziness, palpitations and diaphoresis accompany such episodes, which can lead to sleep disruption and interfere with the quality of life. Vasomotor symptoms are often even more severe in women treated for breast cancer, in particular in those patients who are given the anti-estrogen drug tamoxifen. Men also experience hot flashes following steroid hormone (androgen) withdrawal, in cases of age-associated androgen decline as well as in extreme cases of hormone deprivation associated with treatment for prostate cancer (H.H. Berendsen *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 2001, 419: 47-54). As many as one-third of these prostate cancer patients experience persistent and frequent symptoms severe enough to cause significant discomfort and inconvenience.

[94] In those embodiments where an ODV topical compositions of the present invention is to be used for the prevention, treatment or management of vasomotor symptoms or vasomotor instability, the composition may further comprise a therapeutically effective amount of at least one pharmacologically active agent selected for its ability to prevent, reduce or alleviate one or more vasomotor symptoms. Alternatively or additionally, a pharmacologically active agent may be

selected for its ability to relieve one or more other symptoms or conditions associated with VMS or otherwise of concern to the subject suffering from VMS.

[95] The most commonly used treatments for hot flashes are hormone-replacement therapy (HRT; estrogen and progesterone) and estrogen-replacement therapy (ERT). Accordingly, in certain embodiments, the ODV topical compositions of the present invention further comprise a therapeutically effective amount of at least one hormone known to be useful in the management of vasomotor symptoms. Suitable hormones include estrogens, progestins, and androgens.

[96] The term "*estrogen*", as used herein, refers to any substance, natural or synthetic, that exerts a biological or pharmacological action primarily by binding to estrogen receptors. Examples of suitable estrogens include, but are not limited to, 17- β -estradiol, 17- α -estradiol, estriol, estrone, and phytoestrogens. These substances may be derived or modified to form, for example, conjugated estrogens, esterified estrogens, ethinyl estradiol, etc. Also suitable are selective estrogen receptor modulators such as raloxifene and the like. Estrogenic hormones incorporated into an inventive ODV topical composition may be present as salts (e.g., sodium estrogen sulfate), isomers, or prodrugs. Examples of phytoestrogens (i.e., plant-derived estrogens) include isoflavones such as genistein, daidzein and equol.

[97] The term "*progestin*", as used herein, refers to any substance, natural or synthetic, that exerts a biological or pharmacological action primarily by binding to progestin receptors. Examples of suitable progestins for use in ODV topical compositions of the present invention include, but are not limited to, progesterone, medroxy-progesterone acetate, norethindrone, and norethindrone acetate, esters, derivatives, prodrugs, and isomers thereof.

[98] The term "*androgen*", as used herein, refers to a steroid, natural or synthetic, which exerts its biological or pharmacological action primarily by binding to androgen receptors. Examples of suitable androgens for incorporation into the inventive compositions include, but are not limited to, testosterone, methyltestosterone, androstenedione, adrenosterone, dehydroepiandrosterone, oxymetholone, fluoxymesterone, methandrostenolone, testolactone, pregnenolone, 17 α -methylnortestosterone, norethandrolone, dihydrotestosterone, danazol, androsterone, nandrolone, stanozolol, ethylestrenol, oxandrolone, bolasterone,

mesterolone, testosterone propionate, testosterone cypionate, testosterone phenylacetate, and testosterone enanthate, testosterone acetate, testosterone buciclate, testosterone heptanoate, testosterone decanoate, testosterone caprate, testosterone isocaproate, as well as esters, derivatives, prodrugs, and isomers thereof.

[99] Although hormonal treatments are very effective at alleviating VMS, they are not appropriate for all patients. In particular, hormone therapy is usually not recommended for patients with or at risk for hormonally sensitive cancers (*e.g.*, breast or prostate cancer). Furthermore, patients with history of clotting or severe migraines are averse to undergoing hormonal therapy because other estrogen-mediated side effects (*e.g.*, uterine cancer, vaginal bleeding, and vein thrombosis) may emerge. Accordingly, in certain embodiments of the present invention, ODV topical compositions to be used for the treatment of vasomotor symptoms further comprise one or more non-hormonal pharmacologically active agents. Examples of suitable non-hormonal agents include, but are not limited to, steroids, α -adrenergic agonists, and β -blockers. Specific examples include bellargal (*i.e.*, a combination of phenobarbital, ergotamine, and belladonna; T.B. Lebherz, *Obstet. Gynecol.*, 1969, 33: 795-799), clonidine (R.M. Goldberg *et al.*, *J. Clin. Onc.*, 1994, 12: 155-158; C.L. Loprinzin *et al.*, *J. Urol.*, 1994, 151: 634-636), mirtazapine (M.D. Waldinger *et al.*, *Maturitas*, 2000, 36: 165-168), trazadone (F. Pansini *et al.*, *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 1995, 22: 341-344), gabapentin (T.J. Guttuso, *Neurology*, 2000, 54: 2161-2163), veralipride (A. David, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1988, 158:1107-1115; P. Vercellini *et al.*, *Gynecol. Obstet. Invest.*, 1992, 34: 102-104), methyldopa (M.G. Hammond, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 58: 1158-1160; O. Andersen, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1986, 65: 405-409; B.I. Nesheim, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1981, 20: 413-416.), bromocryptine (B. Scoccia *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1988, 66: 868-871), and domperidone (L. Zichella *et al.*, *Maturitas*, 1986, 8: 229-237).

[100] Other pharmacologically active compounds and substances suitable for incorporation into ODV topical compositions of the present invention can be found in the "*Physicians' Desk Reference*", 55th Ed., 2001 Medical Economics Co., Inc.: Montvale, NJ, which is incorporated herein by reference in its entirety. For most or all of these agents, recommended effective dosages and regimes are known in the art.

IV - Uses of ODV Topical Compositions

[101] According to the present invention, ODV topical compositions are useful for treating a variety of diseases, disorders or conditions. In particular, the inventive compositions can be used for the prevention, treatment or management of vasomotor symptoms (VMS) and/or pain.

[102] In certain embodiments, an inventive ODV topical composition is used for treating female patients experiencing vasomotor instability associated with either natural menopause resulting from age-related declining ovarian function or premature or artificially-induced menopause secondary to an ovariectomy, breast cancer treatment, x-ray radiation, etc. In other embodiments, an inventive ODV topical composition is used for treating male patients experiencing vasomotor symptoms associated with either age-related androgen decline or hormone deprivation resulting from treatment for prostate cancer. In still other embodiments, an inventive ODV topical composition is used to treat any male or female individual experiencing VMS not associated with menopause or androgen decline.

[103] Alternatively or additionally, ODV topical compositions of the present invention may be used to treat any of a variety of different types of pain experienced by mammals, including humans. For example, the inventive compositions may be used to treat acute pain (short duration) or chronic pain (regularly reoccurring or persistent), whether centralized or peripheral.

[104] Examples of acute or chronic pain that can be treated in accordance with the methods of the present invention include inflammatory pain, musculoskeletal pain, bony pain, lumbosacral pain, neck or upper back pain, visceral pain, somatic pain, neuropathic pain, cancer pain, pain caused by injury or surgery such as burn pain, or headaches such as migraines or tension headaches, or combinations of these pains. One skilled in the art will recognize that these different types of pain may overlap one another. For example, a pain caused by inflammation may also be visceral or musculoskeletal in nature.

[105] In certain embodiments, ODV topical compositions of the present invention are used to treat or prevent pain related to or induced by any one of the following diseases, trauma or conditions: general neuropathic conditions, such as peripheral neuropathy, phantom pain, reflex-sympathetic, dystrophy, causalgia,

syringomyelia, and painful scar; specific neuralgias at any location of the body, back pain, diabetic neuropathy, alcoholic neuropathy, metabolic neuropathy; inflammatory neuropathy; chemotherapy-induced neuropathy, herpetic neuralgias, traumatic odontalgia; endodontic odontalgia; thoracic-outlet syndrome; cervical, thoracic or lumbar radiculopathies with nerve compression; cancer with nerve invasion; traumatic-avulsion injuries; mastectomy, thoracotomy pain; spinal-cord injury; stroke; abdominal-cutaneous nerve entrapments; tumors of neural tissues; arachnoiditis; stump pain; fibromyalgia; regional sprains or strains; myofascial pain; psoriatic arthropathy; polyarteritis nodosa; osteomyelitis; burns involving nerve damage; AIDS-related pain syndromes; connective tissue disorders, such as systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, polymyositis, and dermatomyositis; and inflammatory conditions, such as acute inflammation (*e.g.*, trauma, surgery and infection) or chronic inflammation (*e.g.*, arthritis and gout).

[106] As will be appreciated by one skilled in the art, the compositions of the present invention may be administered alone, or, alternatively, they may be administered serially or in combination with conventional therapeutics or therapeutic regimens used in the treatment of vasomotor symptoms or pain.

V - Dosage, Administration and Packaging

[107] A composition of the present invention may be applied to a skin or mucosal surface adjacent to a body area to be treated (*e.g.*, area experiencing pain) for local delivery of the ODV composition and minimal absorption of the active ingredient(s) of the composition into the subject's bloodstream (*e.g.*, to avoid or reduce systemic effect). Alternatively, topical administration of a composition of the present invention may result in absorption of at least one active ingredient of the ODV composition into the patient's bloodstream for systemic drug distribution.

Dosage

[108] Administration of a topical ODV composition of the present invention will be in a dosage such that the amount of ODV (or pharmaceutically acceptable salt thereof) delivered is effective for its intended purpose (*e.g.*, prevent, reduce or alleviate pain, or relieve vasomotor symptoms). As will be appreciated by one skilled in the art, the dosage will be dependent upon the nature of the condition to be treated

(vasomotor symptoms or pain), the severity of the condition, the age, weight, and general health condition of the patient as well as upon the potency, bioavailability, and *in vivo* half-life of the components of the inventive topical composition used. These factors are readily determinable by the attending physician in the course of therapy. Alternatively or additionally, the dosage to be administered can be determined from studies using animal models for the particular type of condition being treated, and/or from animal or human data obtained from agents which are known to exhibit similar pharmacological activities. The total dose required for each treatment may be administered by multiple doses or a single dose. Adjusting the dose to achieve maximal efficacy based on these or other methods are well known in the art and are within the capabilities of trained physicians. As studies are conducted, further information will emerge regarding the appropriate dosage levels and duration of treatment of vasomotor symptoms, different types of pain, and other conditions that can benefit from administration of the inventive topical compositions.

[109] In certain embodiments, the composition is formulated such that a unit dose contains about 5 mg to about 500 mg of ODV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the dose amount is calculated based on the amount of ODV free base. For example, the unit dose may be in the range of about 25 mg to about 250 mg, or about 50 mg to about 200 mg, or about 100 mg ODV or salt thereof, as calculated based on the amount of ODV free base.

[110] The amount of additional pharmacologically active agents (e.g., analgesic or anti-inflammatory agents) present in a topical ODV composition of the present invention may vary depending upon the dosage recommended or permitted for the particular agent, as well as the type of condition treated and the presence and nature of other active ingredients in the composition. In general, the amount of a pharmacologically active agent present in an inventive composition or a unit dose of an inventive composition is the ordinary dosage required to obtain the desired result through local administration. Such dosages are either known to or readily determined by the skilled practitioner in the pharmaceutical and/or medical arts.

Administration

[111] The mode of administration of a topical ODV composition of the invention will mainly depend on the form of the preparation chosen. For example, gels, lotions,

creams and ointments may be manually applied or sprayed (either with a manually-activated pump or with the aid of a suitable pharmaceutically acceptable propellant) onto the surface area to be treated. Alternatively, a brush, syringe, spatula or a specifically designed container (such as tube with a narrow tip) can be used to apply an inventive composition (for example in the case of the treatment of pain resulting from a wound). Application of the composition may be performed by a medical professional or by the patient. In certain embodiments, for maximum effectiveness and increased absorption, the area to which the composition is to be administered is first cleansed, for example using an astringent, such as a standard commercial antiseptic or alcohol. The area is then allowed to dry for a few seconds, and the inventive composition is then rubbed onto the complete target area and massaged, for example, until all the composition has been absorbed.

[112] In certain embodiments, administration of a topical ODV composition of the present invention to a skin or mucosal surface area is followed by application of a dressing or bandage to cover and protect the area (for example, in the case of a surgical wound or other types of wound) or to increase penetration of the composition. The term "*dressing*", as used herein, refers to any covering designed to protect a skin area. The term includes porous and non-porous coverings, woven and non-woven coverings, absorbent coverings and occlusive coverings. In some embodiments, administration of an ODV topical composition to an open wound is followed by the use of sutures, staples, adhesive strips, or tissue adhesives to close the wound and hold the tissue together during the healing process. Alternatively, an ODV topical composition may be applied after closure of a wound.

[113] In still other embodiments, components of the composition that are comprised in separate containers are mixed together before application to the skin surface. In yet other embodiments, components of the composition that are comprised in separate containers are applied successively to the skin or mucosa surface to be treated.

Packaging

[114] In certain embodiments, the topical compositions of the present invention are packaged as kits. A kit according to the present invention may comprise a container (*e.g.*, a jar, tube, or other type of recipient) comprising the composition and

instructions for using the composition for the treatment of vasomotor symptoms and/or pain. Alternatively, the kit may comprise a container containing a composition of the present invention, and at least one dressing, wherein the dressing is to be applied to cover the area following local administration of the composition. In certain embodiments, pharmacologically active agents may be incorporated into or coated onto the dressing. Incorporation of pharmacologically active agents into a dressing or coating of a dressing with pharmacologically active agents may be performed by any suitable method (for example, by dipping the dressing in or spraying the dressing with a solution or dispersion of the agent(s) or by applying the agent(s) in the form of a powder to the dressing). Alternatively, a kit according to the present invention may comprise two separate containers, with the first container comprising the inventive composition or some components of the inventive composition admixed with one or more physiologically acceptable carriers or excipients, and the second container comprising other components of the composition and/or a suitable medium intended to be added to the first container before use in order to obtain a ready-to-use composition.

Other Embodiments

[115] Other embodiments of the invention will be apparent to those skilled in the art from a consideration of the specification or practice of the invention disclosed herein. It is intended that the specification and examples be considered as exemplary only, with the true scope of the invention being indicated by the following claims.

Claims

What is claimed is:

1. A topical composition comprising a therapeutically effective amount of ODV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one physiologically acceptable carrier or excipient.
2. The topical composition of claim 1, wherein the composition is a formulation selected from the group consisting of ointment, cream, lotion, paste, gel, spray, aerosol, and oil.
3. The topical composition of claim 1, wherein the composition is a cream or a gel.
4. The topical composition of any one of claims 1 to 3, wherein the at least one physiologically acceptable carrier or excipient is selected from the group consisting of tromethane ethanol, polyethylene glycol, glycerin, propylene glycol, acrylates, Carbopol, purified water, benzyl alcohol, cetyl alcohol, citric acid, monoglycerides, diglycerides, triglycerides, oleyl alcohol, sodium cetostearylsulphate, sodium hydroxide, stearyl alcohol, white petrolatum, mineral oil, propylene carbonate, white wax, paraffin, and any combination thereof.
5. The topical composition of any one of claims 1 to 4 further comprising at least one absorption enhancer.
6. The topical composition of claim 5, wherein the at least one absorption enhancer is selected from the group consisting of pentadecalactone, 1,3-dioxalanes, 1,3-dioxanes, and any combination thereof.
7. The topical composition of any one of claims 1 to 6 further comprising a therapeutically effective amount of at least one pharmacologically active agent.
8. The topical composition of claim 7, wherein the at least one pharmacologically active agent is selected from the group consisting of analgesics, anesthetics, muscle relaxants, neurotransmitter regulating agents, nociceptive agents, pre-menstrual medications, anti-menopausal agents, anti-aging agents, anti-anxiolytic agents, mood disorder agents, anti-depressants, anti-bipolar agents, anti-schizophrenic

agents, tranquilizers, soporific agents, anti-migraine agents, skin temperature lowering products, anti-cancer agents, alkaloids, anti-metastatic agents, blood pressure controlling agents, hormones, steroids, anti-inflammatory agents, anti-ischemic agents, anti-arrhythmic agents, vitamins, minerals, anti-angiogenic agents, wound healing agents, cytokines, growth factors, anti-histaminic agents, anti-bacterial agents, anti-viral agents, antibiotics, counteracting appetite suppressants, dermatological agents such as skin renewal agents, sun screen and emollients, libido altering agents, laxatives, anti-diarrheic agents, antipruritic agents, antipyretic agents, immunostimulating agents, agents suitable for the treatment of prophylaxis diseases and conditions associated or accompanied with pain and inflammation, and any combination thereof.

9. The topical composition of any one of claims 1 to 8, wherein the therapeutically effective amount of ODV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is between about 5 mg and about 500 mg, between about 25 mg and about 250 mg, or between about 50 mg and about 200 mg, wherein the amount is calculated based on the amount of ODV free base.

10. The topical composition any one of claims 1 to 8, wherein the therapeutically effective amount of ODV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is about 100 mg, wherein the amount is calculated based on the amount of ODV free base.

11. A method of treating vasomotor symptoms in a subject, the method comprising administering to the subject a composition of any one of claims 1 to 7.

12. The method of claim 11, wherein the vasomotor symptoms include hot flashes.

13. The method of claim 12, wherein administering the composition to the subject comprises applying the composition to one or more skin surface areas of the subject's body experiencing hot flashes.

14. The method of claim 12, wherein the subject is human.

15. The method of claim 14, wherein the subject is a female patient, and the vasomotor symptoms are associated with natural menopause, chemically-induced menopause, or surgically-induced menopause.

16. The method of claim 14, wherein the subject is a female patient who is receiving or has received breast cancer treatment.
17. The method of claim 16, wherein the breast cancer treatment comprises administration of tamoxifen.
18. The method of claim 14, wherein the subject is a male patient who is naturally, chemically or surgically andropausal.
19. The method of claim 18, wherein the male patient is or has been treated for prostate cancer.
20. A method of treating pain in a subject, the method comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of the composition of any one of claims 1 to 10.
21. The method of claim 20, wherein administering the composition to the subject comprises applying a therapeutically effective amount of the composition to one or more areas of the subject's body experiencing pain.
22. The method of claim 21, wherein the pain experienced by the subject is nociceptive pain.
23. The method of claim 21, wherein the pain experienced by the subject is neuropathic pain.
24. The method of any one of claims 21 to 23, wherein the subject is human.
25. Use of ODV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one physiologically acceptable carrier or excipient in the preparation of a topical composition for treating vasomotor symptoms or pain in a subject.

FORMULACIONES TÓPICAS CON CONTENIDO DE O-DESMETILVENLAFAXINA (ODV) O SUS SALES

Solicitudes Relacionadas

La presente invención reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisoria No. 60/715.400 presentada el 7 de septiembre de 2005 y titulada "Topical Formulations Containing O-Desmethyl Venlafaxine (ODV) or Its Salts (FORMULACIONES TÓPICAS CON CONTENIDO DE O-DESMETILVENLAFAXINA (ODV) O SUS SALES). La Solicitud Provisoria se incorpora a la presente como referencia en toda su extensión.

Antecedentes de la invención

La Venlafaxina (o $(\pm)$ -1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil]-ciclohexanol) pertenece a una clase relativamente nueva de antidepresivos (patente de los Estados Unidos No. 4.761.501; J.T. Pento, *Drugs of the future*, 1988, 13: 839-840). Su sal de clorhidrato está disponible en el mercado de los Estados Unidos bajo la denominación comercial Effexor® y actualmente se la indica para el tratamiento de la depresión y los trastornos de ansiedad.

In vivo, la venlafaxina es extensamente transformada por una vía metabólica saturable, en dos metabolitos menores, N-desmetilvenlafaxina y N,O-didesmetilvenlafaxina y un metabolito principal, con actividad biológica, O-desmetilvenlafaxina ((K.J. Klamerus *et al.*, *J. Clin. Pharmacol.*, 1992, 32: 716-724). La venlafaxina y la O-desmetilvenlafaxina (ODV) no están estructuralmente relacionadas con otros fármacos antidepresivos, incluyen los antidepresivos tricíclicos (ATC), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS), los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) y los inhibidores reversibles de la monoamino oxidasa (IRMAO). El mecanismo de acción antidepresiva de venlafaxina y ODV en humanos está asociado con su potenciación de la actividad de los neurotransmisores en el sistema nervioso

central; se ha demostrado que son potentes inhibidores de la recaptación neuronal de la serotonina y norepinefrina e inhibidores débiles de la recaptación de la dopamina. Los inhibidores de la recaptación de la serotonina y norepinefrina o "IRSN", es decir, los compuestos que ejercen su efecto antidepressivo por medio del mismo mecanismo que la venlafaxina tienen, en general, un advenimiento más rápido de la acción terapéutica que otros antidepressivos (J.S. Olver *et al.*, CNS Drugs, 2001, 15: 941-954; M.E. Thase, J. Clin. Psychiatry, 64: 3-7; D.E. Stewart, J. Clin. Psychiatry, 2003, 64: 12-16). Más aun, como la venlafaxina y la ODV no exhiben afinidad significativa por los receptores muscarínicos, H1-histaminérgicos ni α 1-adrenérgicos, no están asociadas con los diversos efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares vistos con otras drogas antidepressivas.

En comparación con la venlafaxina, la ODV posee varias propiedades ventajosas. Además de ser más soluble que la venlafaxina, se ha informado que la ODV tiene una vida media de aproximadamente 10 horas, que es aproximadamente 2,5 veces más prolongada que la del compuesto progenitor (K.J. Klamerus *et al.*, J. Clin. Pharmacol., 1992, 32: 716-724). Los estudios in Vitro sugieren que la ODV también es un inhibidor más potente de la recaptación de la norepinefrina y serotonina que la venlafaxina (E.A. Muth *et al.*, Drug Develop. Res., 1991, 23: 191-199). Estas ventajas son tanto más importantes puesto que la ODV, como la venlafaxina, puede encontrar aplicaciones en el tratamiento de otros trastornos que no son la depresión mayor.

Por ejemplo, se sabe que la venlafaxina es eficaz para el tratamiento de los trastornos obsesivo-compulsivos, el trastorno de stress post-traumático, trastorno de pánico y otros trastornos de ansiedad (T.T. Pleak y L.J. Gormly, Am. J. Psychiatry, 1995, 152: 1099; T.D. Geraciotti, J. Clin. Psychiatry, 1995, 56:

408-410; J.A. Yaryura-Tobias y F.A. Neziroglu, *Arch. Gen. Psychiatry*, 1996, 53: 653-654; D. Denys *et al.*, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2003, 23: 568-575; R.H. Bradley *et al.*, *Am. J. Ther.*, 2003, 10: 318-323; M. Katzman, *Expert Rev. Neurother.*, 2004, 4: 371-381). Los antidepresivos, tales como la venlafaxina, que bloquean la recaptación tanto de serotonina como de norepinefrina, también han sido utilizados para el tratamiento de los síndromes dolorosos incluyendo, aunque no a modo de limitación, el dolor asociado con la depresión mayor o un trastorno de ansiedad (R.H. Bradley *et al.*, *Am. J. Ther.*, 2003, 10: 318-323), el dolor neuropático periférico (J.E. Sumpton y D.E. Moulin, *Ann. Pharmacother.*, 2001, 35: 557-559; T. Tasmuth *et al.*, *Eur. J. Pain*, 2002, 6: 17-24; S. Guldiken *et al.*, *Diabetes Nutr. Metab.*, 2004, 17: 247-249), el dolor crónico (K. Taylor y M. Rowbowtham, *West. J. Med.*, 1996, 165: 147-148; D.A. Songer y H. Schulte, *Am. J. Psychiatry*, 1996, 153: 737; P.T. Ninan, *Depress. Anxiety*, 2000, 12: 90-94), dolor relacionado con el cáncer (J.P. Durand y F. Goldwasser, *Anticancer Drugs*, 2002, 13: 777-780; J.P. Durand *et al.*, *Anticancer Drugs*, 2003, 14: 423-425; S.S. Reuben *et al.*, *J. Pain Symptom Manag.*, 2004, 27: 133-139) y la fibromialgia (M.M. Dwight *et al.*, *Psychosomatics*, 1998, 39: 14-17; K. Sayar *et al.*, *Ann. Pharmacother.*, 2003, 37: 1561-1565). También se considera que la venlafaxina constituyen una alternativa no hormonal para el alivio de los síntomas vasomotores (SVM) incluyendo los sofocos (C.L. Loprinzi *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 1998, 16: 2377-2381; S.K. Quella *et al.*, *J. Urol.*, 1999, 162L 98-102; D.H. Barlow, *Lancet*, 2000, 356: 2025-2026; C.L. Loprinzi *et al.*, *Lancet*, 2000, 356: 2059-2063; D. Barton *et al.*, *Oncol. Nurs. Forum*, 2002, 29: 33-40; A.N. Wymenga y D.T. Sleijfer, *Acta Oncol.*, 2002, 41: 269-275; C.E. Schober y N.T. Ansani, *Ann. Pharmacother.*, 2003, 37: 1703-1707) y el ODV succinato está actualmente en etapa de ensayos de Fase Clínica III en cuanto a los SVM.

Sin embargo, la administración oral de venlafaxina está asociado a efectos colaterales adversos que incluyen hipertensión sostenida, cefalea, astenia, sudor, somnolencia, boca seca, mareos, insomnio, nerviosismo, ansiedad, visión borrosa o confusa, disfunción sexual (Physician's Desk Reference, 1999, 53^a Ed, pp. 3293-3302; J. Sinclair *et al.*, Rev. Contemp. Pharmacother., 1998, 9: 333-344) y, muy comúnmente, efectos colaterales gastrointestinales tales como náusea y vómitos (R. Entsuaah y R. Chitra, Psychopharmacol. Bull., 1997, 33: 671-676). Estos efectos adversos pueden limitar significativamente el nivel de dosificación, frecuencia y duración del tratamiento e incluso pueden impedir el potencial de los mencionados fármacos para actuar por completo.

Existe claramente una necesidad de estrategias novedosas para la administración inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina tales como la ODV. Son especialmente convenientes los sistemas de administración que den lugar a la administración de cantidades terapéuticamente efectivas de ISRSN y eliminen o reduzcan la incidencia, severidad o duración de los efectos colaterales adversos generalmente asociados con su administración oral.

Síntesis de la Invención

La presente invención se refiere a disposiciones y métodos para la administración sencilla, conveniente y no invasiva de ODV o sus sales para el tratamiento de diversas enfermedades o trastornos. Más específicamente, la presente invención presenta composiciones tópicas de ODV que ofrecen la ventaja de evitar la biotransformación y metabolismo de la primera etapa en el tracto gastrointestinal y hepático. Específicamente, los parches transdérmicos de la presente invención dan lugar a la rápida administración de concentraciones elevadas de la droga a los tejidos afectados, que da lugar a

menor cantidad de efectos colaterales adversos o interacciones fármaco-fármaco que con la administración oral. Las composiciones tópicas de ODV de acuerdo con la presente invención son especialmente ventajosas para la prevención, tratamiento o control de los síntomas vasomotores y el dolor.

En un aspecto, la presente invención presenta una composición tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de ODV o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y por lo menos un vehículo o excipiente fisiológicamente aceptable. La composición tópica puede estar formulada en forma de ungüento, crema, loción, pomada, gel, atomización, aerosol o aceite. En ciertas realizaciones, la composición tópica está formulada en forma de crema o gel.

En ciertas realizaciones, el vehículo o excipiente fisiológicamente aceptable es seleccionado del grupo constituido por trometanetanol, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol, acrilatos, Carbopol, agua purificada, alcohol bencílico, alcohol cetílico, ácido cítrico, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, alcohol oleílico, cetoestearilsulfato de sodio, hidróxido de sodio, alcohol estearílico, vaselina blanca, aceite mineral, carbonato de propileno, cera blanca, parafina y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la composición tópica comprende, además, por lo menos un potenciador de la absorción tal como pentadecalactona, 1,3-dioxolanos, 1,3-dioxanos o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la composición tópica comprende además una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un agente con actividad farmacológica. El agente con actividad farmacológica puede ser seleccionado del grupo constituido por analgésicos, anestésicos, relajantes musculares, agentes reguladores de los neurotransmisores, agentes nociceptivos, medicaciones premenstruales, agentes antimenopáusicos, agentes

antienvejecimiento, agentes antiansiolíticos, agentes para los trastornos del ánimo, antidepresivos, agentes antibipolares, agentes antiesquizofrénicos, tranquilizantes, agentes soporíficos, agentes antimigrañosos, productos para reducir la temperatura de la piel, agentes anticancerosos, alcaloides, agentes antimetastásicos, agentes para el control de la presión sanguínea, hormonas, esteroides, agentes antiinflamatorios, agentes antiisquémicos, agentes antiarrítmicos, vitaminas, minerales, agentes antiangiogénicos, agentes cicatrizantes de heridas, citoquinas, factores de crecimiento, agentes antihistamínicos, agentes antibacterianos, agentes antivirales, antibióticos, supresores del apetito contrarrestantes, agentes dermatológicos tales como agentes de regeneración cutánea, pantalla solar y emolientes, agentes para alterar la libido, laxantes, agentes antidiarreicos, agentes antipruríticos, agentes antipiréticos, agentes inmunoestimulantes, agentes adecuados para el tratamiento de la profilaxis de enfermedades y trastornos asociados o acompañados por dolor e inflamación, así como cualquier combinación de los mismos.

La cantidad terapéuticamente efectiva de ODV o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en una composición tópica de la presente invención es preferentemente de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 250 mg o entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 200 mg, donde la cantidad se calcula basándose en la cantidad de la base libre de ODV. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la cantidad terapéuticamente efectiva de ODV o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es de aproximadamente 100 mg.

En otro aspecto, la presente invención presenta un método para el tratamiento de los síntomas vasomotores en un sujeto, método que comprende

administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición tópica aquí descrita.

En ciertas realizaciones, el sujeto que padece síntomas vasomotores experimenta sofocos y la administración de la composición tópica al sujeto comprende la aplicación de una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición a una o más áreas de la superficie cutánea del cuerpo del sujeto que experimenta los sofocos.

El método de la presente invención para tratar a un paciente de sexo femenino que experimenta los síntomas vasomotores asociados con la menopausia natural, la menopausia inducida químicamente o la menopausia inducida por cirugía. Por otro lado, o además, el método de la presente invención se puede utilizar para tratar a una paciente de sexo femenino que está recibiendo, o ha recibido, tratamiento para el cáncer de mama, como por ejemplo un tratamiento que comprende la administración de tamoxifeno. También se puede utilizar el método de la presente invención para tratar a un paciente de sexo masculino que está naturalmente, química o quirúrgicamente andropáusico. Por otro lado, o además, se puede utilizar el método de la presente invención para tratar a un paciente de sexo masculino que está en tratamiento o ha recibido tratamiento para el cáncer de próstata.

En otro de sus aspectos, la presente invención da a conocer un método para el tratamiento del dolor en un sujeto, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición tópica de la presente invención. En ciertas realizaciones, la administración de la composición tópica al sujeto comprende la aplicación de una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición a una o más áreas del cuerpo del sujeto que experimentan dolor. El dolor puede ser dolor nociceptivo o dolor neuropático.

Estos y otros objetivos, ventajas y características de la presente invención se pondrán de manifiesto a los expertos en la técnica una vez leída la siguiente descripción de las realizaciones preferidas.

Definiciones

En toda la memoria descriptiva, se emplean varios términos que se definen en los párrafos siguientes:

Los términos "individuo", "sujeto" y "paciente" se utilizan en la presente en forma intercambiable. Se refieren a un vertebrado superior, preferentemente un humano u otro mamífero (por ejemplo ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, ganado vacuno, cerdos, ovejas, caballos o primates).

Los términos "formulación tópica" y "composición tópica" se utilizan en la presente en forma intercambiable. Se refieren a una composición formulada de tal manera que el o los ingredientes activos de la composición pueda ser colocada por aplicación directa a la superficie de la piel y de la cual se libera una cantidad efectiva del o los ingredientes activos. Entre los ejemplos de formulaciones tópicas se incluyen, aunque no a modo de limitación, ungüentos, cremas, geles, lociones, aerosoles, pomadas y demás. En ciertas realizaciones de la presente invención, las composiciones están formuladas en forma de cremas o geles.

Los términos "piel" y "superficie cutánea" se utilizan en la presente en forma intercambiable. Abarcan la superficie cutánea de un sujeto que comprende la epidermis, así como las superficies mucosales a las cuales se puede aplicar una composición de acuerdo con la presente invención. Entre los ejemplos de superficies mucosales se cuentan las mucosas de las superficies respiratoria, oral, vaginal, introital, labial y rectal.

El término "transdérmico" se refiere a la vía de administración que facilita la transferencia del ingrediente o ingredientes activos de una composición a través de la piel o la superficie de las mucosas y al torrente sanguíneo.

Los términos "potenciador de la penetración", "mejorador de la penetración" y "potenciador de la absorción" se utilizan en la presente en forma intercambiable. Se refieren a compuestos o sustancias que aumentan la permeabilidad de la piel o las mucosas a un agente farmacéuticamente activo a fin de incrementar la velocidad a la cual el agente penetra a través de la piel o las mucosas e ingresa al torrente sanguíneo. Los potenciadores de la absorción y su uso en formulaciones tópicas son conocidos en la técnica.

Una "composición farmacéutica" se define, en este contexto, como aquella que comprende por lo menos un vehículo o excipiente aceptable desde el punto de vista fisiológico y una cantidad efectiva de ODV o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

El término "ODV" se refiere a O-desmetilvenlafaxina (o 1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil]-ciclohexanol), el principal metabolito de la venlafaxina.

En el presente contexto, el término "sal farmacéuticamente aceptable de ODV" se refiere a cualquier sal de ODV derivada de ácidos orgánicos o inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, láctico, cítrico, cinnámico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, oxálico, propiónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico, pirúvico, metansulfónico, etansulfónico, toluensulfónico, salicílico, benzoico y demás, que no sea tóxico para el huésped en las concentraciones en las que se la administra. De preferencia, una sal farmacéuticamente aceptable de ODV tiene actividad biológica similar o superior a la de la ODV y/o venlafaxina. Por otro lado, o además, una sal farmacéuticamente aceptable de ODV exhibe

propiedades convenientes para la administración tópica (por ejemplo penetración percutánea/permucosal mejorada). El término "sal farmacéuticamente aceptable de ODV" abarca asimismo los hidratos de sales farmacéuticamente aceptables de ODV (es decir, las sales de ODV asociadas a moléculas de agua).

En el presente contexto, el término "vehículo o excipiente aceptable desde el punto de vista fisiológico" se refiere a un medio portador o un excipiente que no interfiera con la efectividad de la actividad biológica del ingrediente o ingredientes activos de la composición y que no sea excesivamente tóxico para el huésped en las concentraciones en las que se la administra. En el contexto de la presente invención, un vehículo o excipiente aceptable desde el punto de vista fisiológico es preferentemente adecuado para la formulación tópica. El término incluye, aunque no a modo de limitación, solventes, medios de dispersión, agentes isotónicos, mejoradores de la absorción percutánea/permucosal y demás. El uso de esos medios y agentes para la formulación de sustancias con actividad farmacéutica es muy conocido en la técnica (ver, por ejemplo, "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", E.W. Martin, 18ª Ed., 1990, Mack Publishing Co.: Easton, PA, que se incorpora a la presente como referencia en toda su extensión.

El término "tratamiento" se utiliza en la presente para caracterizar un método que tiene por fin (1) retardar o prevenir el advenimiento de un trastorno médico, enfermedad o trastorno, (2) demorar o detener el progreso, agravamiento o deterioro de los síntomas del trastorno; (3) causar mejorías de los síntomas del trastorno y/o (4) curar el trastorno. El tratamiento puede ser administrado con anterioridad al advenimiento del trastorno, para una acción profiláctica o preventiva, o puede ser administrado una vez iniciado el trastorno, para una acción terapéutica.

En el presente contexto, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad suficiente para obtener (en principio, para un sujeto de características comparables tales como especie, tipo de cuerpo, tamaño, gravedad de la enfermedad o trastorno, grado o tipo de síntomas, historia o capacidad de respuesta y/o salud en general) una respuesta biológica o médica o beneficio terapéutico pretendido en un tejido, sistema o sujeto. Por ejemplo, una respuesta conveniente puede incluir uno o más de los siguientes: retardar o prevenir el advenimiento de un trastorno médico, enfermedad o desorden, demorar o detener el progreso, agravamiento o deterioro de los síntomas del trastorno, causar mejorías de los síntomas del trastorno y curar el trastorno. Como sabrá apreciar la persona con capacitación en la técnica, una cantidad terapéuticamente efectiva de ODV o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser diferente según el tipo de respuesta pretendida. Por ejemplo, una cantidad de ODV efectiva para tratar el dolor puede ser diferente de una cantidad de ODV efectiva para tratar los síntomas vasomotores. Del mismo modo, una cantidad de ODV efectiva para prevenir los síntomas vasomotores pueden ser diferentes de una cantidad de ODV efectiva para tratar los síntomas vasomotores y cualquiera de éstas puede ser diferente de las cantidades necesarias para prevenir o tratar el dolor. También se apreciará que una cantidad de ODV efectiva para tratar una condición local (por ejemplo, el dolor) puede ser diferente de una cantidad de ODV efectiva para tratar una condición en la cual se busca la distribución sistémica del fármaco (por ejemplo, los síntomas vasomotores).

Más aun, cuando se administra una combinación de ODV y otros agentes terapéuticos, la cantidad del agente individual, necesaria para la combinación, puede ser diferente de la cantidad necesaria de ese agente para obtener su efecto terapéutico solo. En algunos casos, las sinergias entre agentes

terapéuticos utilizados en una combinación pueden reducir las cantidades necesarias; en otros casos, las interacciones inhibitorias pueden incrementar las cantidades necesarias. Por consiguiente, en general, las cantidades terapéuticamente efectivas de una combinación de agentes pueden utilizar diferentes cantidades absolutas de los agentes que las que constituyen cantidades terapéuticamente efectivas de los agentes en forma individual.

En el presente contexto, el término "coadministración" se refiere a la administración de múltiples sustancias con actividad biológica a un sujeto, ya sea en forma simultánea o sucesiva. El término también se refiere a la administración simultánea o sucesiva de una sustancia única con actividad biológica a un sujeto que utiliza diferentes vías de administración (por ejemplo, oral o tópica).

El término "aproximadamente" se utiliza en este contexto para referirse a una cantidad dentro del 10 %, preferentemente dentro del 5 % y más preferentemente dentro de 1 % de un valor o rango dado. Por otro lado, el término "aproximadamente" significa dentro de un error Standard aceptable con respecto a la media, como sabrá la persona con capacitación en la técnica.

El término "sofoco" tiene aquí su significado establecido en la técnica y se refiere a una perturbación episódica de la temperatura corporal que típicamente consiste en un súbito enrojecimiento de la piel, habitualmente acompañado por transpiración.

Los términos "síntomas vasomotores", "síntomas de inestabilidad vasomotora" y "perturbaciones vasomotoras" se utilizan en este contexto en forma intercambiable e incluyen, aunque no a modo de limitación, sofocos, insomnio, perturbaciones del sueño, trastornos del ánimo, irritabilidad, transpiración excesiva, sudores nocturnos, fatiga y demás, causados por una disfunción termorreguladora.

En el presente contexto, el término "dolor" se refiere a cualquier tipo de dolor nociceptivo o dolor neuropático, ya sea centralizado o localizado.

Descripción Detallada de Ciertas Realizaciones Preferidas

Como se mencionara anteriormente, la presente invención da a conocer composiciones tópicas que comprenden ODV o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que pueden ser ventajosos para la prevención, tratamiento o control de los síntomas vasomotores y/o el dolor.

I. ODV y Sales Farmacéuticamente Aceptables de la Misma

En ciertas realizaciones, las composiciones tópicas de acuerdo con la presente invención comprenden ODV como ingrediente activo. La base libre de ODV es un sólido incoloro; su preparación y características fisicoquímicas han sido descritas en las solicitudes de Patente Internacional WO 00/32555 y WO 00/59851 (cada una de las cuales se incorpora a la presente como referencia en toda su extensión).

La ODV contiene un átomo de carbono asimétrico. En consecuencia, en los parches transdérmicos de la presente invención, la ODV puede estar presente en forma de mezcla racémica, en forma de mezcla no equimolar de las formas enantioméricas (+) y (-) de ODV, en forma de enantiómero (+) estereoisoméricamente puro o en forma de enantiómero (-) estereoisoméricamente puro. El término "estereoisoméricamente puro" utilizado en la presente se refiere a compuestos que están constituidos por una mayor proporción del isómero deseado que de la mezcla racémica. Un compuesto estereoisoméricamente puro está constituido preferentemente por al menos aproximadamente 90 % del isómero deseado, más preferentemente por al menos 95 % del isómero deseado, aun más preferentemente más de 97 % del isómero deseado.

En ciertas composiciones tópicas de la presente invención, el ingrediente activo es una sal farmacéuticamente aceptable de ODV. Las sales preferidas para utilizar en la preparación de las composiciones tópicas de acuerdo con la presente invención son las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de ODV. Estas sales se pueden preparar por métodos convencionales que son muy conocidos en la técnica, por ejemplo mediante la reacción de la base libre de ODV con una cantidad equivalente de cualquier ácido que lleve a la formación de una sal no tóxica. Los ácidos adecuados incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, por ejemplo, el ácido acético, láctico, cítrico, cinnámico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, oxálico, propiónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico, pirúvico, metansulfónico, etansulfónico, etansulfónico, toluensulfónico, salicílico, benzoico y demás.

Las sales de ODV utilizadas en la preparación de las composiciones tópicas de la presente invención pueden ser cristalinas o en forma polimórfica o amorfa. Los hidratos, así como las formas anhidras de las sales, también están cubiertas en la presente invención.

Se han preparado varias sales de ODV, incluyendo el fumarato (patente de los Estados Unidos No. 4.535.186 y succinatos (patente de los Estados Unidos No. 6.673.838) que tienen características fisicoquímicas (por ejemplo, solubilidad, estabilidad e higroscopía) y biológicas diferentes a las de la base libre de ODV. Por ejemplo, se ha demostrado que la ODV succinato exhibe solubilidad, permeabilidad y biodisponibilidad mejoradas y se ha encontrado que su administración oral da lugar a una menor incidencia de náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, cefalea, malestar vasovagal y/o trismus que la administración oral de venlafaxina, ODV u otras sales de ODV.

Una persona con capacitación en la materia puede realizar fácilmente la selección de una sal farmacéuticamente aceptable de ODV para la preparación de una composición tópica de acuerdo con la presente invención.

II – Formulación de las Composiciones Tópicas de ODV

Las composiciones tópicas de ODV de acuerdo con la presente invención pueden presentarse en forma de preparaciones para la dosificación líquidas o semisólida. Por ejemplo, las composiciones de ODV de la presente invención pueden ser formuladas en forma de soluciones, dispersiones, suspensiones, emulsiones, mezclas, lociones, linimentos, jaleas, ungüentos, cremas, pomadas, geles, hidrogeles, aerosoles, atomizaciones, emplastos, ventajes, láminas, espumas, películas, esponjas, compresas, abluciones, parches bioabsorbibles y varillas. En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, las composiciones de ODV se formulan en forma de cremas o geles.

Las composiciones tópicas de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el uso farmacéutico general (ver, por ejemplo, "*Remington's Pharmaceutical Sciences*" E.W. Martin, 18^a Ed., 1990, Mack Publishing Co.: Easton, PA y "*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*", J. Swarbrick y J.C. Boylan (Eds.), Marcel Dekker, Inc: New York, 1988, cada una de las cuales se incorpora a la presente como referencia en toda su extensión).

Una composición tópica de ODV comprende generalmente una cantidad terapéuticamente efectiva de ODV o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y por lo menos un portador, vehículo o excipiente aceptable desde el punto de vista fisiológico. Los portadores, vehículos o excipientes aceptables desde el punto de vista fisiológico y adecuados para la incorporación a las composiciones de ODV pueden ser seleccionados de la manera habitual para un determinado uso por una persona con capacitación en la técnica. Dichos portadores, vehículos y/o excipientes incluyen, aunque no a modo de limitación,

solventes, agentes moduladores del pH, diluyentes inertes o materiales de carga, agentes de suspensión, agentes dispersantes o humectantes, estabilizadores, agentes quelantes, agentes emulsionantes, agentes antiespumantes, agentes formadores de geles, bases para ungüentos, potenciadores de la penetración, humectantes, emolientes y agentes de protección cutánea.

Los ejemplos de solventes son agua o agua purificada, alcoholes (por ejemplo, etanol, alcohol bencílico), aceites vegetales, marinos y minerales, glicoles de polietileno, glicoles de propileno, glicerol y polialquilsiloxanos líquidos. Los diluyentes inertes o materiales de carga pueden ser sacarosa, sorbitol, azúcar, manitol, celulosa microcristalina, almidones, carbonato de calcio, cloruro de sodio, lactosa, fosfato de calcio, sulfato de calcio o fosfato de sodio. Entre los ejemplos de agentes moduladores del pH se incluyen el ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido hidrogenofosfórico, dietilamina, hidróxido de sodio y trometano (es decir, tris(hidroximetil)aminometano clorhidrato). Los agentes de suspensión adecuados son, por ejemplo, gomas de origen natural (por ejemplo goma acacia, arábica, de xántano y tragacanto), celulosas (por ejemplo, carboximetil-, hidroxietil-, hidroxipropil- e hidroxipropilmetil-celulosa), alginatos y quitosanas. Entre los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes se cuentan los fosfátidos de origen natural (por ejemplo, lecitina o lecitina de soja), productos de la condensación de óxido de etileno con ácidos grasos o con alcoholes alifáticos de cadena larga (por ejemplo, estearato de polioxietileno, monooleato de polioxietilen sorbitol y monooleato de polioxietilen sorbitán).

Se pueden agregar conservantes a una composición tópica a efectos de prevenir la contaminación microbiana que puede afectar la estabilidad de la formulación y causar infección en el paciente. Entre los ejemplos de

71

conservantes adecuados se incluyen los parabenos (tales como metil, etil, propil *p*-hidroxibenzoato, butil, isobutio, e isopropilparabeno), sorbato de potasio, ácido sórbico, ácido benzoico, benzoato de metilo, fenoxietanol, bronopol, bronidox, MDM hidantoína, butilcarbamato de iodopropinilo, cloruro de benzalconio, cetrimida y alcohol bencílico. Entre los ejemplos de agentes quelantes se incluyen EDTA sódico y ácido cítrico.

Entre los ejemplos de emulsionantes se cuentan las gomas de origen natural, los fosfátidos de origen natural (por ejemplo, lecitina de soja, derivados de monooleato de sorbitán), ésteres de sorbitán, monoglicéridos, alcoholes grasos (por ejemplo, alcohol cetílico, alcohol oleílico) y ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, triglicéridos de ácidos grasos, sulfato de sodio y cetoestearilo). Los agentes antiespumantes facilitan habitualmente la elaboración de las composiciones farmacéuticas, disipan la espuma mediante la desestabilización de la interfaz aire líquido y permiten el drenaje del líquido alejándolo de bolsillos de aire. Entre los ejemplos de agentes antiespumantes se incluyen simeticona, dimeticona, etanol y éter.

Entre los ejemplos de bases de gel o agentes para incrementar la viscosidad se cuentan la parafina líquida, polietileno, alcoholes grasos, sílice o aluminio coloidal, glicerol, propilenglicol, carbonato de propileno, polímeros de carboxivinilo, silicatos de magnesio y aluminio, polímeros hidrófilos (tales como, por ejemplo, almidón o derivados de celulosa), hidrocoloides hidroexpansibles, carrageeninas, hialuronatos, alginatos y acrilatos. Las bases de ungüentos adecuadas para usar en las composiciones de la presente invención pueden ser hidrófobas o hidrófilas e incluyen parafina, lanolina, polialquilsiloxanos, metanol, cetil palmitato, aceites vegetales, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, glicoles de polietileno, productos de la condensación de éteres de ácidos grasos de

sorbitán, óxido de etileno (por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitán), polisorbatos, vaselina blanca y cera blanca.

Entre los ejemplos de humectantes se cuentan etanol, isopropanol, glicerina, propilenglicol, sorbitol, ácido láctico y urea. Entre los emolientes adecuados se incluyen colesterol y glicerol. Los ejemplos de protectores cutáneos incluyen vitamina E, alantoína, glicerina, óxido de zinc, vitaminas y agentes de pantalla solar.

Por otro lado o además, las composiciones tópicas de ODV de la presente invención pueden comprender, además otros tipos de excipientes, incluyendo agentes espesantes, polímeros bioadhesivos y agentes mejoradores de la penetración.

Los agentes espesantes se utilizan, por lo general, para aumentar la viscosidad y mejorar las propiedades bioadhesivas de las composiciones farmacéuticas o cosméticas. Entre los ejemplos de agentes espesantes se incluyen, aunque no a modo de limitación, celulosas, polietilenglicol, óxido de polietileno, gomas de origen natural, gelatina, karaya, pectina, ácido algínico, povidona y polímeros Carbopol®. Son de especial interés los agentes espesantes con propiedades tixotrópicas (es decir, los agentes cuya viscosidad se reduce mediante zarandeo o agitación). La presencia de ese tipo de agente en una composición permite reducir la viscosidad de la composición en el momento de la administración para facilitar su aplicación a la piel y aumentarla después de la aplicación para que la composición se mantenga en el sitio de la administración.

Los polímeros bioadhesivos son ventajosos para hidratar la piel y potenciar su permeabilidad. Los polímeros bioadhesivos también pueden funcionar como agentes espesantes. Entre los ejemplos de polímeros bioadhesivos se incluyen, aunque no a modo de limitación, pectina, ácido

algínico, quitosana, polisorbatos, poli(etilenglicol), oligosacáridos y polisacáridos, ésteres de celulosa y éteres de celulosa y polímeros de celulosa modificados.

Los agentes mejoradores de la penetración son vehículos que contienen agentes específicos que afectan la administración de los componentes activos a través de la piel. Los agentes mejoradores de la penetración se dividen generalmente en dos clases: los solventes y los compuestos tensioactivos (moléculas anfífilas). Entre los ejemplos de agentes mejoradores de la penetración se incluyen los alcoholes (alcohol etílico, alcohol isopropílico) dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 1-dodecilazocicloheptan-2-ona, N-decil-metilsulfóxido, ácido láctico, N,N-diethyl-m-toluamida, N-metilpirrolidona, nonano, ácido oleico, vaselina, polietilenglicol, propilenglicol, ácido salicílico, urea, terpenos y tricloroetanol. Los agentes mejoradores de la penetración pueden ser no iónicos, anfotéricos, catiónicos o zwitteriónicos. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen los copolímeros de bloques de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno), comercialmente conocidos como poloxámeros, aceites de ricino hidrogenado etoxilados, polisorbatos tales como Tween 20 o Tween 80. Los tensioactivos anfotéricos incluyen derivados cuaternizados de imidazol, los tensioactivos catiónicos incluyen cetilpirinio y los tensioactivos zwitteriónicos incluyen las betaínas y sulfobetaínas. Otros ejemplos de mejoradores de la penetración adecuados incluyen pentadecalactona, 2-pirrolidina, 1-dodecil-azacicloheptan-2-ona, tioglicolato de calcio, hexanol, derivados de 1,3-dioxanos (es decir, 1,3-dioxaciclohexanos) y 1,3-dioxalanos (o sea, 1,3-dioxaciclopentanos), ácido 1-N-dodecil-2-pirrolidona-5-carboxílico, ácido 2-pentil-2-oxo-pirrolidinacético, ácido 2-dodecil-2-oxo-1-pirrolidinacético y ácido 1-azacicloheptan-2-on-2-dodecilacético, entre otros.

En ciertas realizaciones, se pueden formular composiciones tópicas de ODV para que produzcan la liberación local controlada de uno o más

74

componentes de la composición. Se puede emplear cualquier vehículo portador o formulación farmacéuticamente aceptable adecuada para la administración local. Entre las formulaciones de liberación lenta conocidas en la técnica se cuentan los pellets revestidos, formulaciones poliméricas (tales como vesículas o liposomas), micropartículas (por ejemplo microesferas o microcápsulas).

Se puede utilizar una amplia variedad de materiales biodegradables para producir la liberación controlada de uno o más componentes de las composiciones de la presente invención. El material de liberación controlada debe ser biocompatible y degradarse, disolverse o adsorberse in situ en forma segura y farmacéuticamente aceptable de manera que el material sea retirado del sitio de administración por procesos naturales de los tejidos y en un período de tiempo adecuado (por ejemplo, en menos de un año, preferentemente menos de seis meses y muy preferentemente menos de un mes). El vehículo de liberación controlada no debe causar ninguna reacción desagradable en el tejido local, ni tampoco debe inducir toxicidad sistémica o local.

Los polímeros biodegradables de liberación controlada adecuados para usar en la formulación de las composiciones tópicas de ODV pueden comprender poliláctidos, poliglicólidos, poli(láctido-co-glicólidos), polianhídridos, poliortoésteres, policaprolactonas, polisacáridos, polifosfazenos, polímeros proteicos y sus derivados solubles (tales como polipéptidos sintéticos biodegradables por gelación, colágeno alquilado y elastina alquilada), derivados solubles de polisacáridos, polipéptidos poliésteres y poliortoésteres.

El perfil farmacocinética de liberación de estas formulaciones pueden ser de primer orden de orden cero o multifásicos para producir el efecto terapéutico deseado (por ejemplo, alivio del dolor) en el curso de un período de tiempo pretendido. Se puede obtener un perfil de liberación conveniente mediante el uso de una mezcla de polímeros con diferentes velocidades de liberación y/o

25

diferentes porcentajes de carga de ODV, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y otros agentes adicionales con actividad farmacológica. Los métodos para la elaboración de pellets revestidos, liposomas, microesferas y microcápsulas son muy conocidos en la técnica.

III – Otros Agentes Biológicamente Activos o Terapéuticos

Como ya se mencionara anteriormente, las composiciones tópicas de ODV de la presente invención se pueden administrar solos para tratar los síntomas vasomotores y/o el dolor. En ciertas realizaciones, la ODV se combina con uno o más agentes farmacológicamente activos adicionales. Más específicamente, en este documento se presentan composiciones tópicas que comprenden ODV o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por lo menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un agente farmacológicamente activo. Cuando se la aplica a la superficie de la piel o de las mucosas a tratar, la composición tópica actúa como sistema de administración para el agente adicional (o agentes adicionales) que contiene.

En ciertas realizaciones de la presente invención, el agente farmacológicamente activo adicional tiene actividad analgésica. Por otro lado, o además, el agente farmacológicamente activo puede aliviar uno o más efectos colaterales asociados al agente analgésico contenido en la composición, o puede aliviar uno o más de otros síntomas o trastornos asociados con el dolor o que de otro modo constituyan una inquietud para el sujeto que padece, o es susceptible al dolor. En otras realizaciones de la presente invención, el agente farmacológicamente activo adicional es seleccionado por su aptitud para prevenir, aliviar o reducir, directa o indirectamente, los síntomas vasomotores.

Una composición tópica de ODV de la presente invención puede comprender un solo agente farmacológicamente activo adicional o, por otro lado,

puede comprender más de un agente farmacológicamente activo adicional. Un agente farmacológicamente activo puede exhibir una sola propiedad ventajosa o más de una propiedad ventajosa. Como sabrán apreciar las personas normalmente capacitadas en la materia, se puede producir una gran variedad de composiciones tópicas de ODV de acuerdo con la presente invención. El diseño de dichas composiciones dependerá fundamentalmente de su fin (o fines) pretendido, así como el efecto terapéutico adicional o potenciado (o efectos terapéuticos) de la composición (por ejemplo, actividad antiinflamatoria o anestésica).

Los agentes farmacológicamente activos adecuados para la incorporación a las composiciones tópicas de ODV de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no a modo de limitación, analgésicos, anestésicos, miorrelajantes, agentes reguladores de los neurotransmisores, agentes nociceptivos, medicamentos premenstruales, agentes antimenopáusicos, agentes antienviejecimiento, agentes antiansiolíticos, agentes para los trastornos del ánimo, antidepresivos, agentes antibipolares, agentes antiesquizofrénicos, tranquilizantes, agentes soporíficos, agentes antimigrañosos, productos para reducir la temperatura de la piel, agentes anticancerosos, alcaloides, agentes antimetastásicos, agentes para el control de la presión sanguínea, hormonas, esteroides, agentes antiinflamatorios, agentes antiisquémicos, agentes antiarrítmicos, vitaminas, minerales, agentes antiangiogénicos, agentes cicatrizantes de heridas, citoquinas, factores de crecimiento, agentes antihistamínicos, agentes antibacterianos, agentes antivirales, antibióticos, supresores del apetito, agentes dermatológicos tales como agentes de regeneración cutánea, pantalla solar y emolientes, agentes para alterar la libido, laxantes, agentes antidiarreicos, agentes antipruríticos, agentes antipiréticos, agentes inmunoestimulantes y otros agentes adecuados para el tratamiento de

la profilaxis de enfermedades y trastornos asociados o acompañados por dolor y/o inflamación. A continuación se presentan y describen ejemplos específicos de agentes farmacológicamente activos.

Agentes Para el Alivio del Dolor

En aquellas realizaciones en que se utiliza la composición tópica de ODV para la prevención, tratamiento o control del dolor, la composición puede comprender, además, una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un agente para mitigar el dolor.

Hay dos tipos de dolor: dolor nociceptivo y dolor neuropático. El dolor nociceptivo ha sido definido como una respuesta fisiológica apropiada a un estímulo doloroso. Es causado por la estimulación nociva de las terminaciones de los nervios periféricos (es decir, nociceptores), que luego transmiten impulsos por las vías neurales intactas a las neuronas espinales y de ahí al cerebro. El dolor nociceptivo puede tener lugar como resultado de una inflamación, lesión, enfermedad o espasmo muscular. El dolor neuropático ha sido definido como una respuesta inapropiada causada por una lesión o disfunción primaria del sistema nervioso. Generalmente es causado por el deterioro de las estructuras nerviosas, principalmente de los nociceptores, que se tornan sumamente sensibles y pueden generar impulsos en ausencia de estimulación. El daño de los nociceptores se puede deber, por ejemplo, a trauma, infección, trastorno metabólico o cáncer. El dolor neuropático es un factor fundamental en el desarrollo del dolor crónico y puede estar asociado a estados patológicos en los que hay una reducción del umbral de dolor (es decir, alodinia), una respuesta incrementada a los estímulos nocivos (hiperalgesia) o una duración aumentada de la respuesta (dolor persistente).

La presente invención da a conocer composiciones tópicas de ODV de acuerdo con lo descrito en este documento, que comprenden una cantidad

terapéuticamente efectiva de por lo menos un agente para aliviar el dolor. Los analgésicos adecuados para la incorporación a las composiciones tópicas de ODV incluyen, aunque no a modo de limitación, sustancias, moléculas, agentes o fármacos que, cuando se los aplica localmente, tienen un efecto analgésico, anestésico, entumecedor, paralizante, relajante y/o calmante.

Los analgésicos adecuados para usar en la presente invención incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs). Los AINEs tienen actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria. Actúan periféricamente confiriendo su efecto analgésico al interferir con la síntesis de la prostaglandina, por medio de la inhibición de la ciclooxigenasa (COX). Hay muchos tipos diferentes de AINEs, incluyendo aspirina y otros slicilatos. Entre los ejemplos se incluyen, aunque no a modo de limitación, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, diclofenac, piroxicam, ketoprofeno, diflunisal, nabumetona, etodolac, oxaprozina e indometacina. La aspirina actúa como agente antiinflamatorio cuando se la administra en dosis elevadas, de lo contrario es simplemente un analgésico como el acetaminofeno. El acetaminofeno tiene efectos analgésicos y antipiréticos similares a los de los AINEs, aunque no produce efecto antiinflamatorio alguno. Se han desarrollado productos tópicos con varios de los AINEs más potentes para la aplicación local a las áreas dolorosas del cuerpo.

Los analgésicos adecuados para usar en la presente invención incluyen también los opioides. En el presente contexto, "opioide" se refiere a cualquier agonista o antagonista de los receptores de opioides tales como los receptores de μ -, κ -y δ -opioides y diferentes subtipos. Algunos opiodes exhiben una elevada afinidad por uno de los receptores de opioides, en tanto que otros interactúan con más de un receptor.

Los analgésicos opioides se clasifican en agonistas totales, agonistas parciales o agonistas-antagonistas mixtos, dependiendo de los receptores

específicos a los cuales se unen y de su actividad intrínseca en ese receptor. Los agonistas totales utilizados comúnmente incluyen morfina, hidromorfona, codeína, oxicodona, hidrocodona, metadona, levorpfanol y fentanil. Estos opioides se clasifican como agonistas totales puesto que no tienen un efecto de techo con respecto a su eficacia analgésica y no revierten ni antagonizan los efectos de otros opioides dentro de esta clase, en caso de administrárselos simultáneamente. La bupermorfina es un agonista parcial; tiene eficacia intrínseca relativamente baja en los receptores de opioides en comparación con los agonistas totales de opioides y exhibe un efecto techo para la analgesia. Los agonistas-antagonistas mixtos en el uso clínico incluyen pentazocina, butrofanol tartrato, dezoxina y nalbufina clorhidrato. A diferencia de los agonistas totales, estos fármacos tienen un techo analgésico y bloquean la analgesia opioide en un tipo de receptor de opioides (μ) o son neutros en este receptor, en tanto que simultáneamente activan un receptor opioide diferente.

Los opioides que se pueden utilizar para poner en práctica la presente invención incluyen todos los agonistas y antagonistas con actividad semejante a la de la morfina; los péptidos opioides endógenos de origen natural y sintéticos y opiatos (es decir, fármacos que derivan del opio tales como morfina, codeína y una amplia variedad de congéneres opioides semisintéticos derivados de estos compuestos y de la tebaína, otro componente del opio).

Entre los ejemplos de opioides adecuados se incluyen, aunque no a modo de limitación, alfentanil, alilprodina, alfaprodina, amifenazol, anileridina, bencenoacetamina, benzoilhidrazona, bencilmorfina, bencitramida, norbinaltorfimina, bremazocina, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidrocodeína enolacetato, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetil-tiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, diprenorfina,

eptazocina, etoheptazina, etilcetociclazocina, etilmetiltiambuteno, etonitazeno, etorfina, fentanil, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levalorfan, levorfanol, lofentanil, loperamida, meperidina, meptazinol, metazocaina, metadona, metopon, morfina, morficeptin, mirofina, nalbufina, nalmefeno, nalorfina, naltrindole, naloxona, naltrexona, narceina, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, opium, oxycodona, oximorfona, papaveretum, papaverina, pentazocina, fenadoxona, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piperidina, pirtramida, proheptazina, promedol, propiram, propoxifeno, remifentanil, espiradolina, sufentanil, tilidina, trifluadom y derivados activos, profármacos, análogos, sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos.

Entre los ejemplos de opioides peptídicos adecuados se incluyen, aunque no a modo de limitación, [Leu⁵]encefalina, [Met⁵]encefalina, Dinorfina A, Dinorfina B, α -Neoendorfina, β -Neoendorfina, β_h -Endorfina, Deltorfina II, Morficeptina, y los derivados activos, análogos, sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos.

Dado que se sabe que existe sinergia entre los opioides de diferentes clases ((J.U. Adams *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1993, 266: 1261-1267; L. He y N.M. Lee, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, 285: 1181-1186; G.C. Rossi *et al.*, Brain Res., 1994, 665: 85-93), en ciertas realizaciones, las composiciones tópicas contenidas en los parches de la presente invención comprenden ODV o una sal de la misma de acuerdo con lo descrito anteriormente y una cantidad terapéuticamente efectiva de dos o más analgésicos opioides.

También se sabe que los opioides funcionan en combinación con otras clases de fármacos (ver, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.840.731 y 5.869.498 y WO 97/10815). Se pueden utilizar fármacos adyuvantes para potenciar la eficiencia analgésica de los opioides, tratar síntomas

81

simultáneos que exacerban el dolor u otorgar analgesia independiente para tipos específicos de dolor. Los agentes que se pueden utilizar como fármacos adyuvantes incluyen, aunque no a modo de limitación, anestésicos locales, antidepresivos, anticonvulsivantes y corticoesteroides.

Se pueden agregar anestésicos tales como xilocaína, lidocaína o benzocaína (u otros fármacos tales como los descritos a continuación) a las composiciones tópicas de ODV de la presente invención, con el fin de conferir un alivio del dolor inmediato pero a corto plazo hasta que la ODV y/u otro analgésico sea totalmente efectivo.

Los anestésicos que son adecuados para usar al poner en práctica la presente invención incluyen bloqueantes de los canales del sodio. Los bloqueantes de los canales del sodio impiden la generación y conducción de los impulsos nerviosos mediante la disminución o prevención de un gran aumento transitorio de la permeabilidad de las membranas excitables a los iones sodio, Na^+ . Entre los ejemplos de bloqueantes de los canales del sodio se incluyen, aunque no a modo de limitación, ambucaína, amolanona, amilcaína, benoxinato, benzocaína, betoxicaína, bifenamina, bupivacaína, butacaína, butamben, butanilcaína, butetamina, butoxicaína, carticaína, cloroprocaína, cocaetileno, cocaína, ciclometicaína, dibucaína, dimetisoquina, dimetocaína, diperodón, diclonina, ecogonidina, ecogonina, etidocaína, euprocina, fenalcomina, formocaína, hexilcaína, hidroxiteteracaína, isobutil *p*-aminobenzoato, leucinocaína, levoadrol, lidocaína, mepivacaína, meprilcaína, metabutoxicaína, metil cloruro, mirtecaína, naepaína, octacaína, ortocaína, oxetazaína, parentoxicaína, fenacaína, fenol, piperocaína, piridocaína, polidocanol, pramoxina, prilocaína, procaína, propanocaína, proparacaína, propipocaína, propoxicaína, pseudococaína, pirrocaína, ropivacaína, alcohol salicílico,

g2

tetracaína, tolicaína, trimecaína, zolamina, y los derivados activos, análogos, sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos.

Para mejorar la efectividad y la tolerancia de la composición tópica, se pueden combinar anestésicos locales con diferentes farmacodinámicos y farmacocinéticas en la composición. En consecuencia, en ciertas realizaciones, la composición comprende ODV o una sal de la misma, de acuerdo con lo descrito anteriormente, y una cantidad terapéuticamente efectiva de dos o más agentes anestésicos. Por ejemplo, una combinación preferida de agentes anestésicos es una mezcla eutéctica de lidocaína y prilocaína. Otra combinación preferida es una mezcla de lidocaína y tetracaína.

En otras realizaciones, la composición tópica de ODV comprende además una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente que puede prolongar el efecto anestésico local y/o mejorar la efectividad del agente (o agentes) anestésicos locales contenidos en la composición.

Se ha dado a conocer (por ejemplo, ver las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.922.340 y 6.046.187) que la coadministración de un glucocorticoesteroide puede prolongar, o de otro modo potenciar, el efecto de los anestésicos locales. Los glucocorticoesteroides que se pueden utilizar en las composiciones de ODV incluyen dexametasona, cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, beclometasona, betametasona, flunisolida, fluocinolona, acetonida, fluocinonida, triamcinolona y demás.

También se sabe que los agentes vasoconstrictores de acción local producen un aumento efectivo de la anestesia local, especialmente cuando se los administra por medio de administración controlada. Los agentes vasoconstrictores incluyen, aunque no a modo de limitación, catecolaminas (por ejemplo epinefrina, norepinefrina y dopamina); metaraminol, fenilefrina, sumatriptan y analogs, agonistas adrenérgicos α -1 y α -2, tales como, por

83

ejemplo, clonidina, guanfacina, guanabenz y dopa (es decir, dihidroxifenilalanina), metildopa, efedrina, amfetamina, metamfetamina, metilfenidato, etilnorepinefrina, ritalina, pemolina, y otros agentes simpaticomiméticos.

Otros fármacos adyuvantes que se pueden utilizar en la presente invención incluyen los antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato ("NMDA") (tales como ketamina) que son conocidos por sus propiedades anestésicas locales. Además de la ketamina, los antagonistas del receptor de NMDA incluyen el dextrometorfán, dextrorfán, piroloquinolina quinona, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico, MK801 y memantina.

Agentes Antiinflamatorios

La inflamación es una consecuencia natural de la injuria de los tejidos adultos y del intento inicial del cuerpo por curarse solo. Si bien la respuesta inflamatoria es esencial para la curación, la inflamación severa y prolongada puede perpetuar el dolor. La presente invención presenta composiciones tópicas de ODV de acuerdo con lo descrito, que además comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios para usar en la presente invención son sustancias, moléculas, agentes o fármacos que, una vez aplicados por vía tópica, tienen actividad antiinflamatoria (es decir, pueden prevenir o reducir la duración y/o severidad de la inflamación, prevenir o reducir la lesión de las células o de los tejidos causada por inflamación y/o conferir alivio de por lo menos una de las manifestaciones de la inflamación tales como eritema, hinchazón, isquemia de los tejidos, prurito, fiebre y demás).

Los agentes antiinflamatorios adecuados para usar en la presente invención pueden ser seleccionados entre una amplia variedad de agentes antiinflamatorios esteroides o no esteroides.

Se pueden encontrar ejemplos de AINEs en los párrafos anteriores. Entre los ejemplos de agentes antiinflamatorios esteroides se cuentan, aunque no a modo de limitación, aclometasona dipropionato, flunisolida, fluticasona, budesonida, triamcinolona, triamcinolona acetona, beclometasona dipropionato, betametasona valerato, betametasona dipropionato, hidrocortisona, cortisona, dexametason, mometasona furoato, prednisona, metilprednisolona aceponato y prednisolona. Los esteroides son formas sintéticas de hormonas de origen natural producidas por las glándulas adrenales. Pueden producir una reducción rápida y potente del dolor e inflamación deteniendo la producción de prostaglandinas. La administración tópica de esteroides evita los efectos colaterales generalmente asociados con su administración sistémica, incluyendo elevaciones del azúcar en sangre, hipertensión, osteoporosis y aumento de peso.

Por otro lado, o además, los agentes antiinflamatorios pueden ser seleccionados entre una amplia variedad de sustancias, moléculas, agentes o fármacos que exhiben actividad antioxidante. Los antioxidantes son agentes que pueden impedir o reducir el deterioro oxidativo causado a los tejidos por procesos inflamatorios que implican la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO). Los antioxidantes adecuados para la incorporación a las composiciones tópicas de ODV de acuerdo con la presente invención son sustancias, moléculas o fármacos que pueden prevenir, inhibir o suprimir el deterioro biológico asociado con las especies reactivas del oxígeno. Estos incluyen agentes que puedan depurar los ERO, agentes que puedan limitar la producción de ERO por los neutrófilos activados o macrófagos, por ejemplo inhibiendo el estallido respiratorio; agentes que pueden reducir el número de neutrófilos o macrófagos atraídos al sitio de inflamación y agentes que realicen

su actividad antioxidante mediante cualquier combinación de estos mecanismos de acción.

Entre los ejemplos de antioxidantes adecuados se incluyen, aunque no a modo de limitación, vitamina A (retinal), vitamina B (3,4-dideshidrorretinol), vitamina C (ácido D-ascórbico, ácido L-ascórbico), α -caroteno, β -caroteno, γ -caroteno, δ -caroteno, vitamina E (α -tocoferol), β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, tocoquinona, tocotrienol, hidroxianisol butilado, cisteína y derivados activos, análogos, precursores, profármacos, sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos.

Una composición tópica antiinflamatoria de ODV de acuerdo con la presente invención puede comprender además un agente antiprurítico tópico tal como mentol y/o un descongestivo tal como aceite de eucalipto.

Agentes Anticancerosos

Como ya se mencionara anteriormente, con frecuencia se asocia al cáncer con dolor. En consecuencia, la presente invención presenta composiciones tópicas de ODV que además comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un agente anticanceroso quimioterapéutico. Estos parches transdérmicos de la invención pueden ser aplicados, por ejemplo, a un sitio quirúrgico del cual se ha resecado un tumor para aliviar el dolor y prevenir el nuevo desarrollo de las posibles células tumorales residuales una vez cerrada la herida quirúrgica.

La administración regional de agentes anticancerosos no es un concepto novedoso. Tras el reconocimiento efectuado en la década del 50 de que las drogas alquilantes citotóxicas podrían causar la retracción de los tumores en individuos con cáncer ovárico avanzado, estos agentes se han estado instilando directamente en la cavidad peritoneal en un esfuerzo por tratar la malignidad (A.S. Weisberger *et al.*, JAMA, 1955, 159: 1701-1707). Desde entonces, se han

evaluado diferentes estrategias terapéuticas, incluyendo la administración intratecal de metotrexato en el tratamiento y prevención de la leucemia meníngea (W.A. Bleyer, Natl. Cancer Inst. Monogr., 1977, 46: 171-178), el tratamiento intravesical del cáncer de vejiga superficial (H.C. Jones *et al.*, Lancet, 1961, 2: 615-618), y la administración directa de drogas en los vasos sanguíneos que alimentan a un tumor canceroso localizado (D.B. Calvo *et al.*, Cancer, 1980, 45: 1278-1283). Una ventaja de la administración local de agentes antineoplásicos es la posibilidad de aumentar las concentraciones de fármacos en el sitio del tumor, limitando al mismo tiempo la toxicidad sistémica.

Los agentes anticancerosos quimioterapéuticos adecuados para la incorporación a las composiciones tópicas de ODV son sustancias, moléculas, agentes o fármacos que, una vez aplicados en forma tópica, pueden prevenir o reducir la proliferación de células cancerosas, destruir las células cancerosas y/o prevenir o reducir las metástasis.

Entre los ejemplos de agentes anticancerosos quimioterapéuticos se incluyen, aunque no a modo de limitación, alitretinoína, altretamina, bexaroteno, capecitabina, carmustina con implante de Polifeprosan 20 (Gliadel Wafer), cisplatino, citarabina liposomal (DepoCit), ciclofosfamida, daunorubicina liposomal, docetaxel, doxorubicina liposomal, epirubina, etopósido fosfato, 5-fluorouracilo, gemcitabina, gemtuzumab-ozogamicina, imatinib mesilato (Gleevec), irinotecan, oxaliplatino, levamisol, navelbina, mitoguazona, mitomicina, mitoxantrona, paclitaxel, temozolamida, topotecan, triapina, trimetrexato, somatulina, valrubicina y vinblastina.

Otros Agentes Farmacológicamente Activos

Como ya se mencionara, las composiciones tópicas de ODV de la presente invención se pueden utilizar para la prevención, tratamiento o control de los síntomas vasomotores.

Los síntomas vasomotores (SVM) que incluyen sofocos y sudores nocturnos, son los síntomas más comunes asociados con la menopausia, y ocurre en 60 % a 80 % de las mujeres después de la menopausia natural o inducida química o quirúrgicamente (H.L. Judd *et al.*, Obstet. Ginecol., 1981, 58: 267-275). Un sofoco se caracteriza por una respuesta de disipación térmica que consiste en el advenimiento repentino de sudor en el rostro, cuello y pecho, así como la vasodilatación periférica por eliminación (R.R. Freedman, Am. J. Human Biol., 2001, 13: 453-464). Los sofocos pueden durar hasta 30 minutos y variar en su frecuencia desde varias veces por semana a múltiples apariciones por día. Con frecuencia, esos episodios van acompañados por mareos, palpitaciones y diaforesis, que pueden llevar a la interrupción del sueño e interferir en la calidad de vida. Los síntomas vasomotores son frecuentemente más severos en las mujeres tratadas por cáncer de mamas, en especial las pacientes a quienes se administra el fármaco antiestrogénico tamoxifeno. Los hombres también experimentan sofocos después del retiro de la hormona esteroide (andrógeno), en casos de declinación de los andrógenos asociada a la edad, así como en casos extremos de privación hormonal asociados con el tratamiento para el cáncer de próstata (H.H. Berendsen *et al.*, Eur. J. Pharmacol., 2001, 419: 47-54). Hasta incluso un tercio de estos pacientes de cáncer prostático experimentan síntomas persistentes y frecuentes suficientemente severos para causar significativo malestar e incomodidad.

En aquellas realizaciones en las cuales se han de utilizar las composiciones de ODV de la presente invención en el control de los síntomas vasomotores o inestabilidad vasomotora, la composición de puede comprender además una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un agente farmacológicamente activo seleccionado por su capacidad de prevenir, reducir o aliviar uno o más síntomas vasomotores. Por otro lado, o además, un agente

farmacológicamente activo puede ser seleccionado por su capacidad de mitigar uno o más síntomas o condiciones adicionales asociados con los SVM o que por otro motivo sean de interés para el sujeto que padece SVM.

Los tratamientos más frecuentemente utilizados para los sofocos son la terapia de reemplazo hormonal (TRH, estrógeno y progesterona) y la terapia de reemplazo de estrógeno (TRE). En consecuencia, en ciertas realizaciones, las composiciones tópicas de ODV de acuerdo con la presente invención comprenden además una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos una hormona conocida por su utilidad en el control de los síntomas vasomotores. Entre las hormonas adecuadas se cuentan los estrógenos, progestinas y andrógenos.

El término "estrógeno" utilizado en este contexto, se refiere a cualquier sustancia, natural o sintética, que ejerce una acción biológica o farmacológica principalmente mediante la unión a los receptores de estrógenos. Entre los ejemplos de estrógenos adecuados se incluyen, aunque no a modo de limitación, 17- β -estradiol, 17- α -estradiol, estriol, estrona y fitoestrógenos. Estas sustancias pueden ser derivadas o modificadas para formar, por ejemplo, estrógenos conjuntados, estrógenos esterificados, etinilestradiol, etc. También son adecuados los moduladores selectivos del receptor de estrógeno tales como raloxifeno y demás. Las hormonas estrogénicas incorporadas a las composiciones tópicas de ODV de la presente invención pueden estar presentes en forma de sales (por ejemplo, estrógeno sulfato de sodio), isómeros o profármacos. Entre los ejemplos de fitoestrógenos (es decir, estrógenos derivados de plantas) se cuentan las isoflavonas tales como genisteína, diaszeína y equol.

El término "progestina" utilizado en este contexto se refiere a cualquier sustancia, natural o sintética, que ejerce una acción biológica o farmacológica

principalmente mediante la unión a los receptores de progestina. Entre los ejemplos de progestinas adecuadas para usar en las composiciones tópicas de ODV de la presente invención se cuentan, aunque no a modo de limitación, progesterona, acetato de medroxi-progesterona, noretindrona y noretindrona acetato, ésteres, derivados, profármacos e isómeros de los mismos.

El término "andrógeno" utilizado en el presente contexto, se refiere a cualquier esteroide, natural o sintético, que ejerce su acción biológica o farmacológica principalmente mediante la unión a los receptores de andrógeno. Entre los ejemplos de andrógenos adecuados para la incorporación a las composiciones tópicas de ODV se incluyen, aunque no a modo de limitación, testosterona, metiltestosterona, androstenodiona, adrenosterona, deshidroepiandrosterona, oximetolona, fluoximesterona, metandrostenolona, testolactona, pregnenolona, 17 α -metilnortestosterona, noretandrolona, dihidrotestosterona, danazol, androsterona, nandrolona, stanozolol, etilestrenol, oxandrolona, bolasterona, mesterolona, testosterona propionato, testosterona cipionato, testosterona fenilacetato, y testosterona enantato, testosterona acetato, testosterona buciclato, testosterona heptanoato, testosterona decanoato, testosterona caprato, testosterona isocaprato, así como los ésteres, derivados, profármacos e isómeros de los mismos.

Si bien los tratamientos hormonales son muy eficaces para aliviar los SVM, no son apropiados para todos los pacientes. Específicamente, no se recomienda habitualmente una terapia hormonal para pacientes con cánceres sensibles a las hormonas o en riesgo de serlo (por ejemplo cáncer de mama o de próstata). Más aun, la terapia hormonal no es adecuada para los pacientes con historia de coagulación o migrañas severas son puesto que pueden surgir otros efectos colaterales mediados por el estrógeno. En consecuencia, en ciertas realizaciones de la presente invención, las composiciones tópicas de

ODV para usar en el tratamiento de los síntomas vasomotores comprenden además uno o más agentes farmacológicamente activos no hormonales. Entre los ejemplos de agentes no hormonales se cuentan, aunque no a modo de limitación, esteroides, agonistas α -adrenérgicos y β -bloqueantes. Entre los ejemplos específicos se cuentan bellargal (es decir, una combinación de fenobarbital, ergotamina y belladona; T.B. Lebherz, *Obstet. Ginecol.*, 1969, 33: 795-799), clonidina (R.M. Goldberg *et al.*, *J. Clin. Onc.*, 1994, 12: 155-158; C.L. Lopprincin *et al.*, *J. Urol.*, 1994, 151: 634-636), mirtazapina (M.D. Waldinger *et al.*, *Maturitas*, 2000, 36: 165-168), trazadona (F. Pansini *et al.*, *Clin. Exp. Obstet. Ginecol.*, 1995, 22: 341-344), gabapentina (T.J. Guttuso, *Neurologi*, 2000, 54: 2161-2163), veraliprida (A. David, *Am J Obstet. Ginecol.*, 1988, 158:1107-1115; P. Vercellini *et al.*, *Ginecol. Obstet. Invest.*, 1992, 34: 102-104), metildopa (M.G. Hammond, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 58: 1158-1160; O. Andersen, *Acta Obstet. Ginecol. Scand.*, 1986, 65: 405-409; B.I. Nesheim, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1981, 20: 413-416.), bromocriptina (B. Scoccia *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1988, 66: 868-871) y domperidona (L. Zichella *et al.*, *Maturitas*, 1986, 8: 229-237).

Se pueden encontrar otros compuestos farmacológicamente activos y sustancias adecuadas para la incorporación a las composiciones tópicas de ODV de la presente invención en el "*Physicians' Desk Reference*", 55ª Ed., 2001 Medical Economics Co., Inc.: Montvale, NJ, que se incorpora a la presente como referencia en toda su extensión. En el caso de la mayoría o todos estos agentes, las dosis efectivas y regímenes recomendados son conocidos en la técnica.

IV – Usos de las Composiciones Tópicas de ODV

De acuerdo con la presente invención, las composiciones tópicas de ODV son de utilidad para el tratamiento de una variedad de enfermedades, trastornos o condiciones. Específicamente, las composiciones de la presente invención se

pueden utilizar para la prevención, tratamiento o el control de los síntomas vasomotores y/o el dolor.

En ciertas realizaciones, una composición tópica de ODV de la presente invención se utiliza para el tratamiento de pacientes de sexo femenino que experimentan los inestabilidad vasomotora asociada con la menopausia natural como resultado de la declinación relacionada con la edad de la función ovárica o la menopausia prematura o inducida artificialmente secundaria a una ovariectomía, el tratamiento del cáncer mamario, radiación con rayos X. etc. En otras realizaciones, la composición tópica de ODV de la invención se utiliza para el tratamiento de pacientes de sexo masculino que experimentan síntomas vasomotores asociados con una declinación relacionada con la edad del andrógeno o una privación hormonal como resultado del tratamiento del cáncer de próstata. En otras realizaciones, se utiliza una composición tópica de ODV de la presente invención para tratar cualquier individuo de sexo femenino o masculino que experimente SVM asociados con la menopausia o la declinación del andrógeno.

Por otro lado o además, las composiciones tópicas de ODV de la presente invención se pueden utilizar para tratar cualquiera de una variedad de tipos diferentes de dolor experimentado por mamíferos, incluyendo humanos. Por ejemplo, se pueden utilizar las composiciones de la presente invención para tratar el dolor agudo (corta duración) o el dolor crónico (que recurre regularmente o persistente), ya sea centralizado o periférico.

Entre los ejemplos de dolor que puede ser agudo o crónico y que se puede tratar de acuerdo con los métodos de la presente invención se cuenta el dolor inflamatorio, el dolor musculoesquelético, el dolor óseo, el dolor lumbosacro, el dolor de cuello o dorsal, dolor visceral, dolor somático, dolor neuropático, dolor canceroso, dolor causado por una lesión o cirugía tal como

dolor por quemadura, o bien cefaleas tales como migrañas o cefaleas por tensión o combinaciones de estos dolores. Una persona capacitada en la técnica reconocerá que estos dolores pueden superponerse entre sí. Por ejemplo, un dolor causado por inflamación también puede ser de naturaleza visceral o musculoesquelética.

En ciertas realizaciones, las composiciones tópicas de ODV de la presente invención se utilizan para tratar o prevenir el dolor relacionado o inducido por una de las siguientes enfermedades, traumas o trastornos: trastornos neuropáticos generales tales como neuropatía periférica, dolor fantasma, distrofia simpático-refleja, causalgia, siringomelia y cicatriz dolorosa, neuralgias específicas en cualquier punto del cuerpo, dolor de espalda, neuropatía diabética, neuropatía alcohólica, neuropatía metabólica, neuropatía inflamatoria, neuropatía inducida por quimioterapia, neuralgias herpéticas, odontalgia traumática, odontalgia endodóntica, síndrome del opérculo torácico, radiculopatías cervical, torácica o lumbar con compresión de los nervios, cáncer con invasión nerviosa, lesiones de avulsión traumática, dolor por mastectomía, toracotomía, lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, atrapamiento de los nervios abdominales-cutáneos, tumores de los tejidos nerviosos, aracnoiditis, dolor de muñón, fibromialgia, esguinces o distensiones; dolor miofascial, artropatía soriásica, poliarteritis nodosa, osteomielitis, quemaduras que implican lesiones nerviosas, síndromes dolorosos relacionados con el SIDA, trastornos de los tejidos conectivos tales como lupus eritematoso sistémico, esclerosis generalizada, polimiositis y dermatomiositis, así como trastornos inflamatorios tales como inflamación aguda (por ejemplo, trauma, cirugía e infección) o inflamación crónica (por ejemplo, artritis y gota).

Como será evidente para una persona capacitada en la técnica, las composiciones de la presente invención pueden ser administradas solas o, por

otro lado, se las puede administrar en serie o en combinación con terapias convencionales o con regímenes terapéuticos empleados en el tratamiento de los síntomas vasomotores o el dolor.

V – Dopaje, Administración y Envasado

Se puede aplicar una composición de la presente invención a una superficie cutánea o mucosal adyacente a un área del cuerpo a tratar (por ejemplo, una zona que experimenta dolor) para la administración local de la composición de ODV y mínima absorción del ingrediente o ingredientes activos en el torrente sanguíneo del sujeto (por ejemplo, para evitar o reducir el efecto sistémico). Por otro lado, la administración tópica de una composición de la presente invención puede dar lugar a la absorción de por lo menos un ingrediente activo de la composición de ODV al torrente sanguíneo del paciente para la distribución sistémica de fármacos.

Dosaje

La administración de una composición tópica de ODV de la presente invención ha de ser en una dosis tal que la cantidad de ODV (o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma) administrada sea efectiva para su fin pretendido (por ejemplo, prevenir, reducir o mitigar el dolor o aliviar los síntomas vasomotores). Como resultará evidente a una persona capacitada en la técnica, el dosaje dependerá de la naturaleza de la afección a tratar (síntomas vasomotores o dolor), la severidad de la afección, la edad, peso y estado de salud general del paciente, así como de la potencia, biodisponibilidad y vida media in vivo de los componentes de la composición tópica utilizada. Estos factores pueden ser fácilmente determinados por el médico a cargo en el curso de la terapia. Por otro lado, o además, se puede determinar el dosaje a administrar de los estudios que utilizan modelos animales para el tipo de trastorno específico en tratamiento y/o de los datos del animal o humano

24

obtenidos de los agentes conocidos por exhibir actividades farmacológicas similares. La dosis total necesaria para cada tratamiento puede ser administrada por múltiples dosis o una sola dosis. El ajuste de la dosis para obtener la máxima eficacia basándose en estos u otros métodos es muy conocido en la técnica y es de competencia de los médicos capacitados. Al llevar a cabo los estudios, emergen otros datos con respecto a los niveles de dosificación apropiados y a la duración del tratamiento de los síntomas vasomotores, diferentes tipos de dolor y otros trastornos que se pueden beneficiar con las composiciones tópicas de la presente invención.

En ciertas realizaciones, la composición se formula de tal manera que una dosis unitaria contenga de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de ODV o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde la cantidad se calcula basándose en la cantidad de base libre de ODV. Por ejemplo, la dosis unitaria puede estar en el rango de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de ODV o la sal de la misma o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg de ODV o la sal de la misma o de aproximadamente 100 mg de ODV o la sal de la misma, calculado sobre la base de la cantidad de la base libre de ODV.

La cantidad de agentes farmacológicamente activos adicionales (por ejemplo, agentes analgésicos o antiinflamatorios) presentes en una composición tópica de ODV de la presente invención puede variar dependiendo de la dosis recomendada o permitida para el agente específico, así como del tipo de trastorno a tratar y de la presencia y naturaleza de otros ingredientes activos en la composición. En general, la cantidad de agente farmacológicamente activo presente en la composición de la presente invención o en una dosis unitaria de la composición de la presente invención es la dosis corriente necesaria para obtener el resultado buscado por medio de la administración local. Dichas dosis

son conocidas o se pueden ser fácilmente determinadas por el profesional capacitado en la técnica farmacéutica y/o médico.

Administración

El modo de administración de una composición tópica de ODV de acuerdo con la presente invención depende fundamentalmente de la forma de preparación elegida. Por ejemplo, se pueden aplicar geles, lociones, cremas y ungüentos con la mano o rociar (ya sea mediante una bomba accionada manualmente o con el auxilio de un impelente farmacéuticamente aceptable adecuado) sobre el área de la superficie a tratar. Por otro lado, se puede utilizar un pincel, jeringa, espátula o un recipiente específicamente diseñado (tal como un pomo con punta delgada) para aplicar una composición de la presente invención (por ejemplo, en el caso del tratamiento del dolor producido por una herida). La aplicación de la composición puede ser efectuada por un profesional médico o por el paciente. En ciertas realizaciones, para una máxima efectividad y mayor absorción, en primer lugar se limpia el área a la cual se ha de administrar la composición, por ejemplo utilizando un astringente tal como un antiséptico comercial Standard o alcohol. Seguidamente se deja secar la zona por unos segundos, y luego se fricciona la composición de la presente invención sobre la totalidad del área blanco y se la masajea, por ejemplo, hasta que se haya absorbido toda la composición.

En ciertas realizaciones, la administración de una composición tópica de ODV de la presente invención al área superficial de la piel o las mucosas va seguida de la aplicación de una venda o vendaje para cubrir y proteger la zona (por ejemplo, en el caso de una herida quirúrgica u otros tipos de heridas) o para aumentar la penetración de la composición. El término "venda" utilizado en la presente se refiere a cualquier cubierta diseñada para proteger una superficie de la piel. El término incluye cubiertas porosas y no porosas, cubiertas tejidas y no

tejidas, cubiertas absorbentes y cubiertas oclusivas. En algunas realizaciones, la administración de una composición tópica de ODV a una herida abierta va seguida del uso de suturas, grapas, tiras adhesivas o adhesivos de tejidos para cerrar la herida y mantener a los tejidos unidos durante el proceso de cicatrización. Por otro lado, se puede aplicar una composición tópica de OV una vez cerrada la herida.

En otras realizaciones, los componentes de la composición que están contenidos en recipientes separados se mezclan con anterioridad a la aplicación a la superficie de la piel. En otras realizaciones, los componentes de la composición que están contenidos en recipientes separados se aplican sucesivamente a la superficie de la piel o las mucosas a tratar.

Envasado

En ciertas realizaciones, las composiciones tópicas de la presente invención se envasan en forma de kits. Un kit de acuerdo con la presente invención puede comprender un recipiente (por ejemplo, un pote, bote u otro tipo de recipiente) que comprende la composición e instrucciones para el uso de la composición para el tratamiento de los síntomas vasomotores y/o el dolor. Por otro lado, el kit puede comprender un envase que contiene una composición de la presente invención y por lo menos una venda, donde la venda es para ser aplicada a cubrir el área después de la administración local de la composición. En ciertas realizaciones, los agentes farmacológicamente activos pueden estar incorporados o aplicados al vendaje. La incorporación de agentes farmacológicamente activos a un vendaje o el revestimiento del vendaje con agentes farmacológicamente activos se puede realizar por cualquier método adecuado (por ejemplo, sumergiendo el vendaje o rociando el vendaje con una solución o dispersión del agente o agentes o mediante la aplicación del agente o agentes en forma de polvo al vendaje). Por otro lado, un kit de acuerdo con la

97

presente invención puede comprender dos envases separados, donde el primer envase contiene la composición de la presente invención o algunos componentes de la composición de la presente invención mezclados con uno o más vehículos o excipientes aceptable desde el punto de vista fisiológico y el segundo envase comprende otros componentes de la composición y/o un medio adecuado que se pretende agregar al primer envase antes de usar a fin de obtener la composición lista para usar.

Otras Realizaciones

Otras realizaciones de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras el estudio de la memoria descriptiva o de la práctica de la presente invención aquí descrita. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren sólo ilustrativos, y el verdadero alcance de la invención está indicado por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

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

1. Una composición tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de ODV o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y por lo menos un vehículo o excipiente aceptable desde el punto de vista fisiológico.

2. La composicióncomposición tópica de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la composición es una formulación seleccionada del grupo constituido por un ungüento, crema, loción, pomada, gel, atomización, aerosol y aceite.

3. La composicióncomposición tópica de acuerdo con la reivindicación 1, composición que es una crema o un gel.

4. La composicióncomposición tópica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual el por lo menos un vehículo o excipiente aceptable desde el punto de vista fisiológico es seleccionado del grupo constituido por trometanetanol, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol, acrilatos, Carbopol, agua purificada, alcohol bencílico, alcohol cetílico, ácido cítrico, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, alcohol oleílico, cetoestearilsulfato de sodio, hidróxido de sodio, alcohol estearílico, vaselina blanca, aceite mineral, carbonato de propileno, cera blanca, parafina y cualquier combinación de los mismos.

5. La composición tópica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que además comprende por lo menos un potenciador de la absorción.

6. La composición tópica de acuerdo con la reivindicación 5, en la cual el por lo menos un potenciador de la absorción es seleccionado del grupo

constituido por pentadecalactona, 1,3-dioxolanos, 1,3-dioxanos y cualquier combinación de los mismos.

7. La composición tópica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que además comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un agente farmacológicamente activo.

8. La composición tópica de acuerdo con la reivindicación 7, en la cual el por lo menos un agente farmacológicamente activo es seleccionado del grupo constituido por analgésicos, anestésicos, miorelajantes, agentes reguladores de los neurotransmisores, agentes de nocicepción, medicaciones premenstruales, agentes antimenopáusicos, agentes antienvjecimiento, agentes antiansiolíticos, agentes para los trastornos del ánimo, antidepresivos, agentes antibipolares, agentes antiesquizofrénicos, tranquilizantes, agentes soporíficos, agentes antimigrañosos, productos para reducir la temperatura de la piel, agentes anticancerosos, alcaloides, agentes antimetastásicos, agentes para el control de la presión sanguínea, hormonas, esteroides, agentes antiinflamatorios, agentes antiisquémicos, agentes antiarrítmicos, vitaminas, minerales, agentes antiangiogénicos, agentes cicatrizantes de heridas, citoquinas, factores de crecimiento, agentes antihistamínicos, agentes antibacterianos, agentes antivirales, antibióticos, supresores del apetito contrarrestantes, agentes dermatológicos tales como agentes de regeneración cutánea, pantalla solar y emolientes, agentes para alterar la libido, laxantes, agentes antidiarreicos, agentes antipruríticos, agentes antipiréticos, agentes inmunoestimulantes, agentes adecuados para el tratamiento de la profilaxis de enfermedades y trastornos asociados o acompañados por dolor e inflamación, así como cualquier combinación de los mismos.

9. La composición tópica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la cual la cantidad terapéuticamente efectiva de ODV

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 250 mg o entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 200 mg, donde la cantidad se calcula sobre la base de la cantidad de la base libre de ODV.

10. La composición tópica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la cual la cantidad terapéuticamente efectiva de ODV o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de aproximadamente 100 mg, donde la cantidad se calcula sobre la base de la cantidad de la base libre de ODV.

11. Un método para el tratamiento de los síntomas vasomotores en un sujeto, método que comprende la administración al sujeto de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual los síntomas vasomotores incluyen los sofocos.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en el cual la administración de la composición al sujeto comprende la aplicación de la composición a una o más áreas de la superficie cutánea del cuerpo del sujeto que experimenta sofocos.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en el cual el sujeto es humano.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual el sujeto es un paciente de sexo femenino y los síntomas vasomotores están asociados a la menopausia natural, la menopausia inducida por químicos o la menopausia inducida quirúrgicamente.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual el sujeto es un paciente de sexo femenino que está recibiendo o ha recibido tratamiento contra el cáncer de mama.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, en el cual el tratamiento contra el cáncer de mama comprende la administración de tamoxifeno.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual el sujeto es un paciente de sexo masculino que está natural, química o quirúrgicamente andropáusico.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en el cual el paciente de sexo masculino ha sido tratado para el cáncer de próstata.

20. Un método para el tratamiento del dolor en un sujeto, método que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en el cual la administración de la composición al sujeto comprende la aplicación de una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición a una o más áreas de la superficie cutánea del cuerpo del sujeto que experimenta sofocos.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en el cual el dolor experimentado por el sujeto es dolor nociceptivo.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en el cual el dolor experimentado por el sujeto es dolor neuropático.

24. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, en el cual el sujeto es humano.

25. El uso de ODV o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y por lo menos un vehículo o excipiente aceptable desde el punto de vista

fisiológico en la preparación de una composición tópica para el tratamiento de los síntomas vasomotores o el dolor en un sujeto

p.p.de: WYETH

Resumen

FORMULACIONES TÓPICAS CON CONTENIDO DE O-DESMETILVENLAFAXINA (ODV) O SUS SALES

La presente invención da a conocer composiciones tópicas que comprenden O-desmetilvenlafaxina (ODV), un inhibidor selectivo de la serotonina y norepinefrina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En ciertas realizaciones, las formulaciones tópicas de la presente invención contienen uno o más potenciadores de la absorción percutánea/ permucosal. También se presentan métodos para la preparación y uso de estas composiciones para el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos tales como los síntomas vasomotores y el dolor.

BAJI BAIUW

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

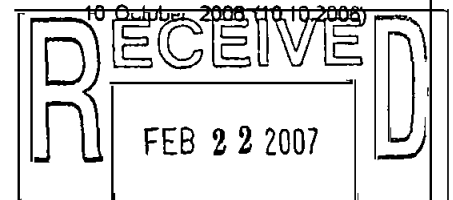
To:

JARRELL, Brenda, Herschbach
Choate, Hall & Stewart
Two International Place
Boston, MA 02110
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 07 February 2007 (07.02.2007)	
Applicant's or agent's file reference 20004658-0422 ✓	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/034712	International filing date (day/month/year) 06 September 2006 (06.09.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 07 September 2005 (07.09.2005)
Applicant WYETH et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
07 September 2005 (07.09.2005)	60/715,400	US	10 October 2006 (10.10.2006)



The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Athina Nickitas-Etienne	PATENT DEPARTMENT
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 90 84 Telephone No. +41 22 338 94 43	

PATENT COOPERATION TREATY

Docketed

PCT 7.07.07

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

CHOATE, HALL & STEWART
Attn: Jarrell, Brenda H.
Two International Place
Boston, Massachusetts 02110
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Amend Claims
Docketed
Due 3.04.07

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference

2004658-0422 /

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2006/034712

International filing date

(day/month/year)

06/09/2006

Applicant

WYETH

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until **30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within **20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

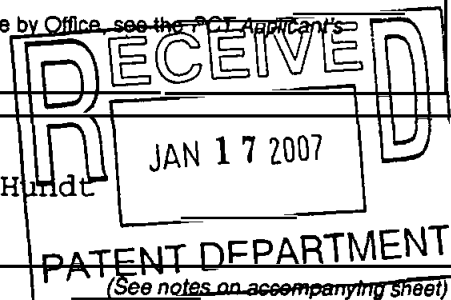
Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Dominique Hundt



NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 2004658-0422	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/034712	International filing date (day/month/year) 06/09/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/09/2005
Applicant WYETH		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ 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 (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/034712

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/135 A61K9/00 A61P15/12 A61P25/00

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 A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/32556 A (SEPRACOR INC [US]) 8 June 2000 (2000-06-08) page 8, lines 15-20 page 17, lines 14-31 claims 1-3,14	1-25
X	US 2003/018083 A1 (JERUSSI THOMAS P [US] ET AL) 23 January 2003 (2003-01-23) page 4, left-hand column, paragraph 3 page 8, right-hand column, paragraphs 2,3 page 12, left-hand column; example 5.2 claims 1,10,14	1-25

☒ 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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 December 2006

Date of mailing of the international search report

04/01/2007

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

Young, Astrid

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/034712

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/180952 A1 (JERUSSI THOMAS P [US] ET AL) 16 September 2004 (2004-09-16) page 4, left-hand column, paragraph 5 - right-hand column, paragraph 1 page 9, left-hand column, paragraphs 2,3 page 12, right-hand column; example 5.2 claims 1,10,14	1-25
X	US 2004/106576 A1 (JERUSSI THOMAS P [US] ET AL) 3 June 2004 (2004-06-03) page 3, right-hand column, paragraph 2 page 7, paragraphs 2,3 page 10, left-hand column; example 2 claims 1,9,13	1-25
X	EP 1 466 889 A (SEPRACOR INC [US]) 13 October 2004 (2004-10-13) page 5, lines 21-24 page 7; tables scheme, Ib page 10, lines 25-38 claims 1-4,9,13	1-25
X	US 2003/236309 A1 (HADFIELD ANTHONY FRANCIS [US] ET AL) 25 December 2003 (2003-12-25) page 1, left-hand column, paragraph 4 page 4, left-hand column, paragraph 4 page 4, right-hand column, paragraph 2 page 5, left-hand column, paragraph 2 claim 31	1-25
X	WO 2005/060968 A (SEPRACOR INC [US]; LALJI KARIM [US]; BARBERICH TIMOTHY J [US]; CARON J) 7 July 2005 (2005-07-07) page 201, line 27 - page 203, line 29 page 205, lines 12-15 page 206, lines 8-30 page 222, lines 17-28 page 234, line 27 - page 237, line 31 page 240, line 20 - page 241, line 8 page 244, lines 20-24	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/034712

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 11-24 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/US2006/034712

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0032556	A	08-06-2000	AU 774408 B2	24-06-2004
			AU 2474900 A	19-06-2000
			CA 2352324 A1	08-06-2000
			EP 1135359 A1	26-09-2001
			JP 2003524613 T	19-08-2003
			US 2002086904 A1	04-07-2002
			US 6342533 B1	29-01-2002
US 2003018083	A1	23-01-2003	NONE	
US 2004180952	A1	16-09-2004	NONE	
US 2004106576	A1	03-06-2004	NONE	
EP 1466889	A	13-10-2004	NONE	
US 2003236309	A1	25-12-2003	US 2006058552 A1	16-03-2006
WO 2005060968	A	07-07-2005	AU 2004305563 A1	07-07-2005
			CA 2548917 A1	07-07-2005
			EP 1691811 A1	23-08-2006

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing

(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2006/034712

International filing date (day/month/year)
06.09.2006

Priority date (day/month/year)
07.09.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/135 A61K9/00 A61P15/12 A61P25/00

Applicant
WYETH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
☐ 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 Rule 43bis.1(a)(i) 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

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



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

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Young, Astrid

Telephone No. +49 89 2399-7811



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

13
International application No.
PCT/US2006/034712

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ 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 (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

11A

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2006/034712

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

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. 11-24

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. with respect to Industrial Applicability relate to the following subject matter which does not require an international search (*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 whole application or for 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 Searching 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 Searching 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).

☐ 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 Searching 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 Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/034712

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	5-6
	No: Claims	1-4, 7-25
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-25
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10, 25
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III:

1. Claims 11-24 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:

2. The documents considered in the present processing are consecutively numbered D1-D7; this numbering results from the citations D1-D7 found in the International Search Report (ISR) of the corresponding PCT application. It will be adhered to in the rest of the procedure. The cited passage(s) for each citation will be considered unless otherwise specified.
3. The application refers to a topical formulation comprising a therapeutically effective amount of O-desmethylvenlafaxine (ODV) and at least one physiologically acceptable carrier or excipient. Further, the use of the claimed composition for the treatment of vasomotor symptoms such as hot flashes or pain is claimed.
4. Novelty, Article 33(2) PCT
Documents D1-D5 relate to derivatives of venlafaxine comprising ODV for the treatment of a variety of diseases inter alia pain.
As a suitable route of administration oral, transdermal or mucosal is described. Dosage forms included in the invention are e.g. ointments, pastes, creams, plasters and patches.
Document D6 discloses the use of ODV formate for the treatment of pain and vasomotor symptoms such as hot flashes. The document also relates to dosage forms including ointments, pastes, creams and patches.
Document D7 relates to a combination (see claim 154) of a sedative agent such as eszopiclone and a dopamine reuptake inhibitor such as ODV. Also the topical application of the combination is described e.g. creams, ointment, patch or spray.

In conclusion it is considered that the subject-matter of claims 1-4 and 7-25 is not novel over the disclosure of D1-D7 within the meaning of Article 33(2) PCT.

- 4.2 The subject-matter of claims 5-6 is considered novel over the cited prior art within the meaning of Article 33(2) PCT, since none of the documents discloses a topical formulation comprising an absorption enhancer.

5. Inventive Step, Article 33(3) PCT

The object underlying the present application can be seen as to provide an improved topical composition comprising ODV.

The posed solution is a topical formulation comprising an absorption enhancer, preferably pentadecalactone, 1,3-dioxalanes or 1,3 dioxanes or a combination thereof.

The use of an absorption enhancer for the preparation of a topical formulation is common technical knowledge for the skilled man.

Moreover, the application provides no data showing a surprising effect linked to the use of the absorption enhancer.

Thus, at present no inventive step can be acknowledged for the subject-matter of claims 1-25 within the meaning of Article 33(3) PCT

6. For the assessment of the present claims 11-24 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.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		118
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 31/135, A61K 9/00, A61P 15/12, A61P 25/00		
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) WYETH		
(30) Prioridad	(31) No. 60715,400	32) Fecha 07/09/05	(33) País US	(72) Inventor(es) TATAPUDY, Rao y SHAH Syed, M.
				(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 07/04/08		(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 15/03/07	
	Fecha de presentación de la solicitud: 06/09/06		N° publicación: WO/2007/030537	
	No. de solicitud PCT/US2006/034712			
(54) Titulo: FORMULACIONES TÓPICAS CON CONTENIDO DE O-DESMETILVENLAFAXINA (ODV) O SUS SALES				

Reivindicación (es)

1. Una composición tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de ODV o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y por lo menos un vehículo o excipiente aceptable desde el punto de vista fisiológico.

119



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-020312- -00000-0000

Fecha: 2008-02-27 16:31:40 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 150

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	☒	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	☒	()
-Descripción de la invención.	☒	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	☒	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	☒	()
COMPLETA ☒ INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Edson Naranjo

Fecha:

FEBRERO 27, 2008

120

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 152

2020
Bogotá D.C.,

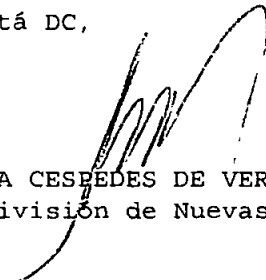
Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No.	8 20312
	Solicitud internacional	PCT/US2006/034712
	Fecha inicio fase nacional	07/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	5846
	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,

08 ABR. 2008


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

adpall