

Opes



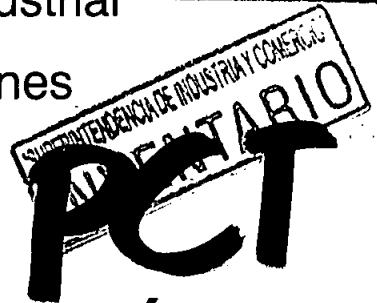
QF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

08-105545

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "Combinación farmacéutica que
comprende 3-(3-dimetilamino - 1 etil - 2 - metil -
propil) - fenol y Paracetamol"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

GRÜNENTHAL GmbH

DOMICILIO

AACHEN, ALEMANIA

74. APODERADO

HUMBERTO RUBIO CANACHO
COD 4134

22. BOGOTÁ, D. C.,

3 DE OCTUBRE / 2008



No. 08-105545- -00000-0000

Fecha: 2008-10-03 14:18:50 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 27

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

Capítulo II

SOLICITANTE Nombre y **GRÜNENTHAL GmbH**
(71) Dirección: **Zieglerstrasse 6, 52078**
AACHEN, ALEMANIA.
Lugar de
Constitución: **AACHEN, ALEMANIA.**

REPRESENTANTE Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**
O APODERADO Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506**
(74) Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**

IDENTIFICACIÓN
C.C. 17'192.062
T.P. 50.007 CSJ

INVENTOR(ES) Nombre y **1) Petra BLOMS-FUNKE**
(72) Dirección: **Gerhart-Hauptmann-Strasse 36,**
52146 Würselen, Alemania
2) Klaus SCHIENE
Mindener Strasse 13,
40227 Düsseldorf, Alemania

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2007/003632** Fecha **25 DE ABRIL DE 2007**
Publicación Internacional No. **WO 2007/128413** Fecha **15 DE NOVIEMBRE DE 2007**

TÍTULO (54) **“Combinación Farmacéutica que comprende 3-(3-dimetilamino-1etil-2-metil-propil)-fenol y Paracetamol”**

Clasificación Internacional (51) _____

Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de solicitud
SI ☒ NO	EUROPA	28/04/2006	06008851.5

Comprobante de pago No. **08-77,051** Fecha: **29 DE SEPTIEMBRE DE 2008**

Bap

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

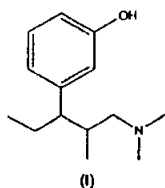
(21) No. SOLICITUD: (51) INT. CL.:
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE: **GRÜNENTHAL GmbH**
(30) PRIORIDAD: **ALEMANA**
(31) No. DE SOLICITUD: **06008851.5** (72) INVENTORES: **Petra BLOMS-FUNKE
Klaus SCHIENE**
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: **28 DE ABRIL DE 2006**
(33) PAÍS: (74) APODERADO: **Humberto RUBIO CAMACHO**
Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/003632 Fecha 25 DE ABRIL DE 2007
Publicación Internacional No. WO 2007/128413 Fecha 15 DE NOVIEMBRE DE 2007
FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

(54) TITULO: **“Combinación Farmacéutica que comprende 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y Paracetamol”**

RESUMEN:

Lo reivindicado es, CARACTERIZADO por, una combinación que abarca como componentes.

a) al menos un 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, de la formula (I)



Opcionalmente en forma de un de sus estero isómeros puros, en particular un enantiomero o un distomero, un racimato o en forma de una mezcla de estero isómeros, en particular enantiomeros y/o disteroisomeros en cualquier proporción de mezcla o cualquier adición de sal de acido correspondiente a ello o cualquier solvente del mismo y

(b) Paracetamol o un derivado del mismo.

ANEXOS

- X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- X Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. *Copia autentica reposa en el Exp No 02-113541*
- X Poderes, si fuere el caso. *Copia autentica reposa en el Exp No 02-113.541*
- Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- Declaraciones
- X Copia de la publicación PCT
- X Copia informe búsqueda internacional.
- Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- Copia del informe del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional (IPEA). (Incluye anexos)
- X Traducción de los anexos del examen preliminar internacional.
- Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 28 PCT en Fase Nacional.
- De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- 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

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA



C.C.

17'192.062 de Bogotá

T.P.

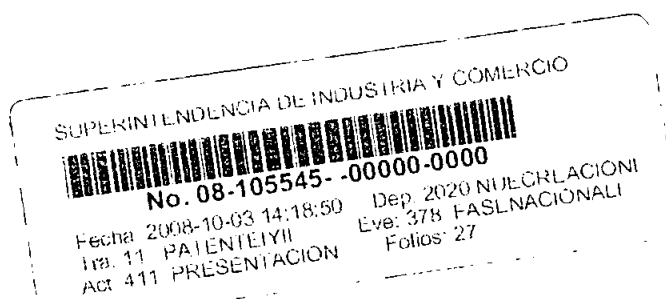
50.007 Consejo Superior de
La Judicatura

**PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 77,051
FECHA : SEPTIEMBRE 29 DE 2008



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO & CIA	ABOGCONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3257155	29/09/2008	2,167,000.00

***** 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

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 November 2007 (15.11.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/128413 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/137 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/003632

(22) International Filing Date: 25 April 2007 (25.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

06008851.5 28 April 2006 (28.04.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): GRÜ-
NENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, 52078
Aachen (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BLOMS-FUNKE,
Petra [DE/DE]; Gerhart-Hauptmann-Strasse 36, 52146
Würselen (DE). SCHIENE, Klaus [DE/DE]; Mindener
Strasse 13, 40227 Düsseldorf (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, 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, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMBINATION COMPRISING 3- (3-DIMETHYLAMINO-1-ETHYL-2-METHYL-
PROPYL) -PHENOL AND PARACETAMOL

(57) Abstract: The present invention relates to a combination comprising as components (a) the compound 3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, and (b) Paracetamol or a derivative thereof, a pharmaceutical formulation and a dosage form comprising said combination as well as a method of treating pain, e.g. chronic or acute pain, characterized in that components (a) and (b) are administered simultaneously or sequentially to a mammal, wherein component (a) may be administered before or after component (b) and wherein components (a) or (b) are administered to the mammal either via the same or a different pathway of administration.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/003632

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/137 A61P29/00 A61K31/167

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, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/047823 A (GRUENENTHAL GMBH; SCHIENE, KLAUS; HAASE, GUENTER; KOEGEL, BABETTE-YVON) 10 June 2004 (2004-06-10)	1-16
Y	page 31; claim 4 figures 1,2 tables 1,4	1-16
X	DE 44 26 245 A1 (GRUENENTHAL GMBH, 52078 AACHEN, DE) 22 February 1996 (1996-02-22)	1-16
Y	example 24 page 2, lines 31-33 page 5, lines 30-43	1-16
Y	"THE MERCK MANUAL OF DIAGNOSIS AND THERAPY; 17TH Edition" 1999, MERCK RESEARCH LABORATORIES, NEW JERSEY, USA, XP002401271 pages 1363-1365 Ch. 167 "PAIN"	1-16

☐ 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.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 August 2007

Date of mailing of the international search report

20/08/2007

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

Herrera, Suzanne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/003632

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004047823 A	10-06-2004	AU 2003283410 A1 EP 1562567 A1 US 2005277687 A1	18-06-2004 17-08-2005 15-12-2005
DE 4426245 A1	22-02-1996	AT 163176 T AU 685644 B2 AU 2713895 A BR 9502390 A CA 2154424 A1 CN 1125221 A CZ 9501904 A3 DK 693475 T3 EP 0693475 A1 ES 2115298 T3 FI 953523 A GR 3026326 T3 HK 1005062 A1 HU 74100 A2 IL 113901 A JP 8099939 A JP 2007084574 A NZ 272623 A PL 309734 A1 RU 2150465 C1 US 6248737 B1 ZA 9506118 A	15-02-1998 22-01-1998 08-02-1996 27-02-1996 24-01-1996 26-06-1996 15-05-1996 23-09-1998 24-01-1996 16-06-1998 24-01-1996 30-06-1998 18-12-1998 28-11-1996 09-05-1999 16-04-1996 05-04-2007 27-02-1996 05-02-1996 10-06-2000 19-06-2001 31-05-1996

Combinación Farmacéutica que comprende 3-(3-dimetilamino-1 etil-2-metil-propil)-fenol y Paracetamol.

La presente invención se refiere a la combinación que comprende componentes como (a) el compuesto (3-(3-dimetilamino-1etil-2-metil-propil)-fenol y (b) Paracetamol o derivados de él, una formulación farmacéutica y una dosis que comprende dicha combinación así como un método de tratamiento del dolor, e.g. dolor crónico o agudo caracterizado en esos componentes (a) y (b) son administrados simultáneamente o secuencialmente a un mamífero, donde el componente (a) puede ser administrado antes o después que el componente (b) y donde los componentes (a) y (b) son administrados a un mamífero por la misma o diferente vía de administración.

El tratamiento de la condición de dolor crónico o agudo es extremadamente importante en medicina. Existe actualmente una demanda mundial adicional, no exclusivamente, bases opioides, pero altamente efectivas en el tratamiento del dolor. La urgente necesidad de acción orientada a pacientes y un tratamiento útil a la condición de dolor, esto se está tomando para entender el éxito y satisfactoriamente el tratamiento del dolor para el paciente, está documentado en un gran numero de papeles científicos que han aparecido recientemente en el campo de aplicación de analgésicos y un trabajo de investigación fundamental sobre nocicepción.

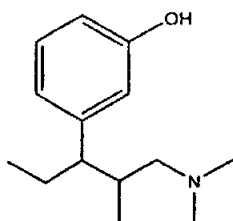
Incluso si los analgésicos que se usan actualmente para el tratamiento del dolor, por ejemplo opioides, NA- e inhibidores 5HT-reabsorbidos, NSAIDS e inhibidores COX, son analgesicamente efectivos, sin embargo los efectos secundarios a veces ocurren. WO 204/047823 describen una combinación de sustancias que comprenden ciertos analgésicos, incluyendo compuestos 1-fenil-3-dimetilaminopropano e inhibidores COX-II, que muestra efectos súper-aditivos sobre la administración. Debido al efecto súper-aditivo de la dosis total y en consecuencia del riesgo indeseado de efectos secundarios, se puede reducir.

Así, fue un objetivo de la presente invención encontrar más combinaciones que estén en acuerdo para el tratamiento del dolor y que preferiblemente una menor exposición a los indeseados efectos secundarios comparado con los componentes individuales, si es administrado es dosis efectiva.

Ha sido encontrado que una combinación que comprende (a) el compuesto 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y (b) Paracetamol o derivados de ellos exhiben un efecto analgésico. Si estos componentes están presentes en la composición, en una proporción tal de peso que un efecto sinérgico es observado después de la administración al paciente, la total administración de la dosis puede bajar, a fin de bajar el efecto secundario indeseado que puede ocurrir.

En consecuencia, la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende como componentes

(a) 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de formula (1)



(1).

Opcionalmente en forma de uno de estos estero isómeros puros, en particular un enantiomero o un diastereoisomero, en racimato o en forma de mezcla de estero isómeros, en enantiomeros particulares y/o diastomeros en cualquier proporción de mezcla o cualquier adición de sal de acido correspondiente a ello o cualquier solvente de ello y

(b) Paracetamol o derivado del mismo

En un entorno de combinación inactiva el componente (a) se selecciona de

(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
 (1S, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
 (1R, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
 (1S, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y cualquier mezcla del mismo

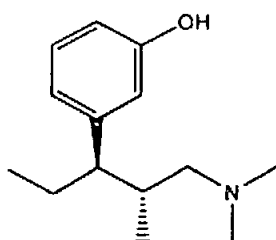
En otro entorno de combinación inactiva el componente (a) se selecciona

(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y

(1S, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y cualquier mezcla del mismo

Aún otro entorno de combinación inactiva comprende

(a) El componente (1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, de la formula (I')



(I')

O una adición de sal de ácido de ello y

(b) Paracetamol o derivado del mismo

El componente 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de formula (I), su estero isómero y correspondiente sal del mismo así como métodos para su preparación son bien conocidos por ejemplo US 6,248,737 B1. La parte respectiva de la descripción quedan incorporadas por referencia y forman parte de la presente divulgación.

La definición del componente (a) como se usa aquí incluye al compuesto 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y sus estero isómeros en cualquier forma posible, por lo tanto, particularmente incluye solventes, adición de sal de ácido y solventes correspondientes y polimorfos de ello.

Si el componente (a) está presente como mezcla de enantiómeros, tal mezcla puede contener los enantiómeros en forma de racimo o no-racimo. La forma de

no-racimo puede por ejemplo contener los enantimeros en una proporción de 60:40,70:30,80:20 ó 90:10.

5 El compuesto 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y sus estero isómeros en acuerdo con el componente (a) puede estar presente en la composición inventiva farmacéutica en forma de una adicción de sal de acido, según el cual cualquier acido apropiado capaz de formar sólo una adicción de sal puede ser usado.

10 La conversión del compuesto 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol en una correspondiente adicción de sal mediante reacción con un acido apropiado puede ser efectuada de la manera que saben los expertos en la materia. Ácidos apropiados se incluyen, pero no están limitados a acido hidrociorhidrico, acido hidrobromico, acido sulfúrico, acido metano sulfúrico, acido formico, acido
15 acético, acido oxálico, acido succínico, acido tartarico, acido madelico, acido fumarico, acido láctico. Acido cítrico, acido glutámico y/o acido aspartico. La formación de sal es preferiblemente efectuada en un solvente, por ejemplo dietil
20 eter, dosopropil eter, alquil acetato, acetona y/o 2-butanona, Má aún, trimetilclorosilano en solución acuosa es también apropiado para la preparación de hidrociorhidricos.

Es sabido para aquellos expertos en la materia que la acción analgésica de los las drogas antiinflamatorias no-esteroidales (NSAIDs) es debido a la inhibición de la producción enzimático en la conversión de acido ara clorhídrico derivado de
25 lípidos de la membrana celular de las prostaglandinas y otros eicosanoides. COX existe en dos isoformas diferentes caracterizadas por diferentes expresiones de patrones. COX-I es constitutivamente expresado en muchas células del cuerpo y
30 principalmente responsable para la producción de eicosanoides al servicio de las funciones fisiológicas normales. La expresión COX- II es inducida durante la inflamación y también COX-II se expresa en el sistema nervioso central.

Paracetamol y sus derivados no muestra ninguna actividad antiinflamatoria significativa y por lo tanto no son considerados para ser NSAIDs.

El termino paracetamol, es también conocido como acetaminofen y sus derivados, tal como se utilizan en este documento incluyen estos componentes en cualquier forma posible, así incluye solventes y polimorfos de ello.

- 5 El termino derivado como es usado en este documento particularmente incluye pro-drogas, tales como éteres y esteres de Paracetamol. métodos apropiados para seleccionar y preparar pro-drogas de una sustancia dada son por ejemplo descritas en "Textbook of Drug Desing and Discovery", 3ra edition, 2002, capitulo 14, paginas 410-458, Editores: Krogsgaard - Laser et al, Taylor y
- 10 Francis. Las respectivas partes de dicha descripción literaria es incorporada como referencia y forma parte de la presente divulgación.

- Paracetamol y sus derivados así como Paracetamol y Penidina así como los procesos para su preparación son bien conocidos en la materia por ejemplo de
- 15 E. Friderichs et al, "Analgesics and Antipyretics", Ullmann's of Industrial Chemistry, sexta edición, Wiley-VCH Verlag GMBH, Alemania 2000, paginas 1-22 y H.Buschmann, T. Christoph, E. Friderichs, C. Maul, B. Sundermann, "Analgesics From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application", 2002, Parte II, Wiley-VCH Verlag, Alemania. Las respectivas partes de dicha
- 20 descripción literaria es incorporada como referencia y forma parte de la presente divulgación.

- En un entorno de combinación inventiva el derivado del Paracetamol en acuerdo con el componente (b) es seleccionado de un grupo conformado por el Pro
- 25 paracetamol y Penidina.

En un entorno específico de la presente invención es la combinación que comprende

- 30 (a) (1 R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol o el hidrociorhidrico además la adición de sal del mismo y (b) Paracetamol

- Ambos componentes (a) y (b) como parte de la combinación inventiva puede ser administrada en su dosis diaria. La dosis diaria de paracetamol, preferiblemente
- 35 no debería exceder 4g para adultos. Para lactantes y niños la dosis diaria, preferiblemente no debería exceder 90 mg/kg. Preferiblemente el compuesto (1

R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol puede ser administrado a un paciente en dosis diaria de 25 a 1000 mg., particularmente preferible en una dosis de 50 a 800 mg más particularmente preferible en una dosis de 100 a 600 mg.

5

En otro entorno de la presente invención la combinación puede contener componentes (a) y (b) esencialmente en una proporción equiefectiva.

Aún en un nuevo entorno de la combinación inventiva de componentes (a) y (b) están presentes en una proporción de peso que la composición resultante podrá ejercer un efecto sinérgico sobre la administración al paciente. Una proporción de peso apropiada puede ser determinada por métodos bien conocidos por los expertos en la materia, e.g. mediante el test Randall-Selitto, descrito más abajo.

15 Ambos componentes (a) y (b) también pueden ser presentados en la combinación inventiva en proporciones desviadas de la proporción equiefectiva, Por ejemplo cada componente puede ser presentado en un rango de 1/5 de cantidad equiefectiva a 5 veces de cantidad equiefectiva, preferiblemente 1/4 a 4, más preferiblemente 1/3 a 3, aún más preferiblemente 1/2 a 2 de la cantidad equiefectiva.

En otro entorno de la presente invención los componentes (a) y (b) pueden ser administrados en un régimen de dosis específica para tratar al dolor, por ejemplo dolor crónico o dolor agudo. Componentes (a) y (b) pueden ser administrados simultáneamente o secuencialmente una de la otra, en cada caso por vía de la misma o de diferentes vías administración. Otro aspecto de la presente invención es, por lo tanto, un método para tratar el dolor, e. g., dolor crónico o agudo, caracterizados en esos componentes (a) y (b) son administrados simultáneamente o secuencialmente a un mamífero, donde los componentes (a) o (b) son administrados a un mamífero ya sea la misma vía o por diferentes vías de administración. Las vías adecuadas de administración incluidas, pero no limitadas a administración oral, intravenosas, intraperitoneal, transdérmica, intratraqueal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutánea o rectal.

Las combinaciones inventivas son toxicológicamente seguras y son, por lo tanto, adecuadas para el tratamiento de mamíferos, particularmente humanos incluyendo lactantes, niños y adultos.

- 5 Así, en un nuevo aspecto la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una composición inventiva como es descrita en este documento y uno o más agentes auxiliares.

- En un nuevo aspecto la presente invención se refiere a una dosis farmacéutica
10 que comprende una composición inventiva como es descrita en este documento y uno o más agentes auxiliares.

- En un entorno, la forma de dosificación farmacéutica inventiva es adecuada para ser administrada oralmente, intravenosamente, itraperitonealmente,
15 intratraquealmente, intramuscularmente, intranasalmente, transmucosalmente, subcutáneamente o rectalmente.

- Las formulaciones inventivas y la forma de dosificación puede contener agentes auxiliares por ejemplo, transportadores, rellenos, solventes, diluyentes,
20 colorantes y/o aglutinantes. La selección de agentes auxiliares y la cantidad de ellos que serán usados depende por ejemplo, de la forma en que la droga será administrada, e. g., oralmente, intravenosamente, itraperitonealmente, intratradermicamente, intramuscularmente, intranasalmente o localmente, por ejemplo, para infecciones de la piel, de las membranas mucosas o de los ojos.

- 25 Agentes auxiliares adecuados en el contexto de esta invención son cualquier sustancia conocida por una persona experta en la materia, útiles para la preparación de formulaciones galénicas.

- Ejemplos de agentes auxiliares adecuados incluyen, pero no se limitan a agua,
30 etanol, propanol, glicerol, etileno glicol, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melasa, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metil celulosa, carboximetil celulosa, celulosa acetato, shellac, cetil alcohol, polivinil pirrolidone, parafinas, ceras, gomas naturales y sintéticas, goma acacia, alginatos, dextran, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido
35 esteárico, magnesio esterato, zinc esterato, sodio lauril sulfato, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de maní, aceite de soya,

lecitina, sodio lactato, polioxietileno y polipropileno de esteres de ácidos grasos, sorbitano de esteres de ácidos grasos, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido sórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de zinc, dióxido de

5 silicona, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc, sulfato de calcio, potasa, fosfato de calcio, fosfato de dicalcio, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolina, pectina, crosspovidona, agar y bentonita.

10 Formulaciones farmacéuticas (formas de dosificación) en la forma de tabletas, tabletas efervescentes, tabletas masticables, dulces, capsulas, gotas, pellets, esferas, cristales y los mismos opcionalmente comprimidos en una tableta, aglutinados en una capsula, aglutinados en un sachet o suspendidos en un medio líquido adecuado, Formulaciones farmacéuticas orales pueden también

15 estar recubiertas con una cubierta entérica.

Formulaciones farmacéuticas que son adecuadas para administración parenteral, tópica e inhalativa, incluyen, pero no se^s limitan a soluciones, suspensiones, preparaciones secas de fácil reconstitución y spray.

20

Supositorios son formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal. Formulaciones en un depósito, en forma disuelta, por ejemplo, en un parche opcionalmente con la adición de un agente que promueve la penetración en la piel, son ejemplos de formulaciones para la administración percutánea.

25

Uno o ambos componentes (a) y (b) pueden estar presente en la fórmula farmacéutica inventiva al menos parcialmente en la forma de liberación controlada.

Más aún, cualquier combinación de liberación controlada/liberación inmediata de dichos componentes también pueden estar presente en la formulación farmacéutica inventiva. Por ejemplo, uno o ambos componentes puede ser liberado de la formulación inventiva con cierta demora, e. g., si son administrados oralmente, rectalmente o percutáneamente. Tales formulaciones son particularmente útiles para preparaciones "una vez al día" o "dos veces al

30 día", que sólo deben ser tomadas una vez al día, respectivamente, dos veces al

35 día.

Materiales adecuados para una liberación controlada son bien sabidos por una persona experta en la materia.

- La formulación farmacéutica inventiva puede ser producida usando materiales, medios, dispositivos y procesos que son bien conocidos en la técnica de formulaciones farmacéuticas, como se describen por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical Sciences" A.R. Gennaro (ed.), 17a edición, Marck Publishing Company, Easton Pa. (1985), en particular en la parte 8, capítulos 76 al 93.
- En orden de obtener una formulación farmacéutica sólida, tal como una tableta por ejemplo los componentes de la composición farmacéutica pueden ser granulados con un transportador farmacéutico, por ejemplo ingredientes convencionales para tabletas tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, magnesio estearato, fosfato de calcio o gomas farmacéuticamente aceptables y diluyentes farmacéuticos por ejemplo agua, en el orden de formar una composición sólida que contenga a los componentes en una distribución homogénea. El termino "distribución homogénea" es tomado en el sentido de que los componentes son distribuidos uniformemente sobre la composición total, por lo que dicha composición pueda ser fácilmente divisible en equitativamente en la forma de dosis unitaria efectiva, tales como, tabletas, píldoras o capsulas. La composición sólida es luego dividida en forma de dosis unitaria. Las tabletas o píldoras de la composición farmacéutica en acuerdo con la invención pueden también ser recubiertas o compuestas en una manera diferente, en el orden de proveer una forma de dosis con una liberación controlada.
- Si uno de los componentes, e.g. componente (b), va a ser liberado previamente al otro componente, por ejemplo al menos 30 minutos o 1 hora, de antelación, formulaciones farmacéuticas pueden ser preparadas teniendo una curva de liberación correspondiente. Un ejemplo de dicha formulación es un sistema de liberación impulsada osmoticamente para lograr un retaso en la liberación del componente (a) mediante el recubrimiento que contiene en si al componente (b) que fue en consecuencia liberado antes. En un sistema de liberación de este tipo, que es particularmente aceptable para una administración oral, al menos parte y preferiblemente toda la superficie del sistema de liberación, preferiblemente aquellas partes que tomaran contacto con el medio de liberación es/son semipermeables, preferiblemente equipada con cobertura semipermeable

por lo que la superficie(s) es/son permeables al medio de liberación, pero sustancialmente, preferiblemente totalmente impermeable para ingredientes activos, componente (a) la superficie(s) y/o opcionalmente la cobertura abarca al menos una abertura para la liberación del ingrediente activo, Componente (a).

- 5 Más aún precisamente esa/esas superficie(s) que está/están en contacto con el medio de liberación es/son provistas con una cobertura que contiene y libera al otro componente, componente (b). Esto es preferiblemente en el sentido de un sistema en forma de tableta que abarque una liberación abierta, un núcleo osmótico de composición farmacéutica, una membrana semipermeable y una
- 10 porción de polímero que ejerza presión sobre la hinchazón. Un ejemplo adecuado para este tipo de sistemas, es el sistema distribuido por ALZA Corporation, USA bajo la marca registrada ORO®, en particular, OROS® el Sistema Push-Pull TM, OROS® el Sistema Multi-Capa Push-Pull TM, OROS® Sistema Push-Stick y también, en cajas específicas de L-OROS TM.

15

Entornos y ejemplos del sistema de liberación impulsada osmoticamente, son por ejemplo divulgadas en las patentes de EEUU 4.765.989, 4.783,337, todo el contenido respectivo de los cuales se incorporan por referencia y forma parte de la divulgación de la presente invención.

20

Un ejemplo más adecuado para formulación farmacéutica es una tableta de gel de matriz, así como los productos desarrollados por Penwest Pharmaceuticals (por ejemplo, bajo tiempoRX). Ejemplos adecuados son provistos en patentes de EEUU 5.330.761, 5.399.362, 5.472.711 Y 5.455.046 todo el contenido respectivo

25 de los cuales se incorporan por referencia y forma parte de la divulgación de la presente invención.

25

Particularmente adecuada es el retardo de la formulación de matriz, con distribución inhomogenea de la composición farmacéuticamente activa, que por ejemplo el componente (b) puede ser distribuido en la región exterior (la porción

30 que se pone en contacto con el medio de liberación más rápido) de la matriz y de otro componente (a) es distribuido dentro de la matriz. En contacto con el medio de liberación, la capa exterior de la matriz inicialmente (y rápidamente) se hincha y primeramente libera al componente Paracetamol, seguido por la significativa mente (más) retardada liberación del componente (a).

35

Ejemplos de una matriz adecuada incluye matrices de un 1 a un 80% por peso de uno o más polímeros higofílicos o hidrofóbicos como formadores de matriz

farmacéuticamente aceptable. Además un ejemplo adecuado de matriz se puede deducir de las patentes de EEUU 4.389.393, todo el contenido respectivo de los cuales se incorporan por referencia y forma parte de la divulgación de la presente invención.

5

La cantidad de la combinación inventiva farmacéuticamente activa podrá ser administrada a pacientes, puede variar dependiendo de diferentes factores bien conocidos por aquellos expertos en la materia, por ejemplo, el peso del paciente, la ruta de administración o la severidad de la enfermedad.

10

En un nuevo aspecto la presente invención se refiere al uso de una combinación inventiva como se describe en este documento, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

15

En otro entorno la presente invención se refiere al uso de una combinación inventiva como se describe en este documento, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, donde el dolor es seleccionado desde dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor de migraña y dolor del cáncer.

20

Aún en otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento del dolor en mamíferos, preferiblemente humano, que abarca administrar una cantidad efectiva de una combinación inventiva como se describe en este documento al mamífero.

25

En un nuevo aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento del dolor en mamíferos, preferiblemente humano, que abarca administrar una cantidad efectiva de una combinación inventiva como se describe en este documento al mamífero, donde el dolor es seleccionado desde dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor de migraña y dolor del cáncer.

30

métodos Farmacológicos:

35 A. Randall-Selitto prueba en ratas

Las proporciones de peso de los componentes (a) y (b) que dará lugar a un efecto súper-aditivo (efecto sinérgico) de la composición inventiva farmacéutica puede ser determinada mediante la prueba de Randall y Selitto, como se describe en Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 111:409 a 419, donde es un modelo
 5 para el dolor inflamatorio. La parte respectiva de la literatura es incorporada a este documento por la referencia y forma parte de la presente divulgación.

Por medio de inyección de 0.1 ml de suspensión de Carregenina ventralmente en la pata posterior de una rata, un edema es inducido en donde el dolor es
 10 generado 4 horas después continuamente por un aumento de presión, con un sello (2mm de diámetro de la punta). La actividad antinociceptiva y antihiperálgica de la sustancia de prueba es determinada en diferentes puntos en un tiempo después de la administración de la sustancia. El valor que se determine y, al mismo tiempo también el punto final de la prueba del dolor es la
 15 presión a la que la reacción de vocalización ocurre en la rata. El máximo porcentaje de efecto posible (%MPE) es calculado. La máxima presión del sello es 250 g. El tamaño del grupo es n=10.

El análisis de los resultados con respecto a efecto súper-aditivo de la
 20 composición inventiva farmacéutica abarca los componentes (a) y (b) es llevada a cabo mediante una comparación estática de un aditivo teórico valor - ED₅₀ es experimentalmente, valor - ED₅₀ de una llamada combinación de proporción fija (isobolographic analysis en acuerdo con Tallarida JT, Porreca F, and Cowan A. Statical análisis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms. Life Sci
 25 1989;45:947-961).

La interacción de estudios presentados en este documento fueron realizados usando dosis efectivas de los dos componentes, calculadas por la proporción del
 5 respectivo valores -ED₅₀ de los componentes administrados solos.

La ruta de aplicación fue intravenosa (i.v.) para (1R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol (A) e intraperitoneal (i.p.) para Paracetamol. Cuando A fue aplicado solo, el máximo efecto fue registrado a los 15 min. p. appl. (punto de
 10 tiempo de la primera medida) y un valor -ED₅₀ de 1.878 (1.694-2.065)mg/kg i.v fue calculado.

Paracetamol inducida por una dosis-dependiente del efecto analgésico con un valor - ED₅₀ de 189,9 (181,3 - 198,4) mg/kg i.p. respectivamente alcanzando el máximo efecto 120 min. P. appl.

15 En acuerdo con sus respectivos puntos de tiempo del máximo efecto (1R, 2R)-3(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol fue aplicado a los 15 min. y Paracetamol 120 min. antes el punto de tiempo de la medida de la interacción de los experimentos (i.e. Paracetamol fue aplicado 105 min. antes (1R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol respectivamente). Así el punto de tiempo
 20 de ED₅₀ el cálculo de la combinación corresponde al punto de tiempo del máximo efecto del respectivo componente. Los análisis isobolograficos revelan que los valores - ED₅₀ experimentales de las combinaciones fueron significativamente menores que los respectivos valores - ED₅₀ teóricos. Así, estudios combinados demuestran una interacción sinérgica significativa de
 25 (1R, 2R)-3-(3Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol con Paracetamol.

Los resultados de los análisis isobolograficos están resumidos en la siguiente
 30 tabla.

30 Valores - ED₅₀ experimentales y Paracetamol y análisis isobolografico de la interacción entre A y paracetamol:

	A	Para- cetamol	ED50 Teórico de la combinación de A y Paracetamol	ED50 Experimental de la combinación de A y Paracetamol	Interacción
Sustancia ED50 (mg/kg) (intervalo de confianza)	1,878 (1,694- 2,065)*	189,9 (181,3- 198,4)	95,90(90,75- 101,0)	74,88(66,63- 84,17)	Súper- aditivo (p 0,001)

p: Nivel de estática significativo

De la tabla 1 dada arriba, la proporción de A a Paracetamol podrá calcularse a ser 1 : 101

El siguiente ejemplo intenta aclarar la invención restringir el objetivo de la invención a dicho ejemplo.

10 Ejemplo:

Preparación de una tableta de Paracetamol combinada

Composición

- 15

Paracetamol

5000 g
- (1 R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol

500 g
- Povidona K25

100g
- Celulosa Microcristalina

300g
- 20 Celulosa en Polvo

140g
- Acido esteárico

60g

Povidona es disuelta en 1.5 litros de agua. Paracetamol y (1R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol son mezclados en un mezclador de alta cizalla y los compuestos son granulados por la adicción de una solución de povidona. El tamaño de la masa húmeda pasa por un tamiz de 3 mm y es
5 secado en un horno a 50°C. La masa seca junto con la celulosa microcristalina y polvo de celulosa pasa por un tamiz de 1 mm. La masa es mezclada junto con acido esteárico que pasó por un tamiz de 0.315 mm. La masa final es prensada en una tableta Korsch EK10, prensada en tabletas de 13 mm de diámetro y un peso de 610 mg cada una.

10

15

20

25

30

35

35

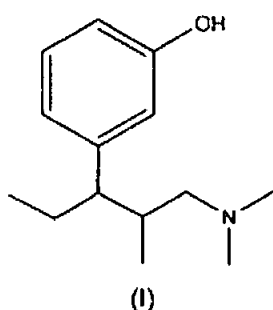
Reivindicaciones

1. Lo reivindicado es, CARACTERIZADO por, una combinación que abarca como componentes.

5

- a) al menos un 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, de la formula (I)

10



- 15 Opcionalmente en forma de un de sus estero isómeros puros, en particular un enatiomero o un distomero, un racimato o en forma de una mezcla de estero isómeros, en particular enantiomeros y/o disteroisomeros en cualquier proporción de mezcla o cualquier adición de sal de acido correspondiente a ello o cualquier solvente del mismo y

20

- (b) Paracetamol o un derivado del mismo.

2. Lo reivindicado es una combinación en acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA, por que el componente (a) es seleccionado desde

25

- (1R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
 (1S, 2S)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
 (1R,2S)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
 (1S,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y cualquier mezcla del mismo

30

3. Lo reivindicado es una combinación en acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADA, por que el componente (a) es seleccionado desde

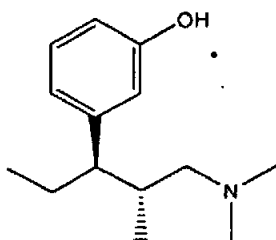
35

- (1 R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y

(1S, 2S)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y cualquier mezcla del mismo

4. Lo reivindicado es una combinación en acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, **5** CARACTERIZADA, por que el componente (a) es compuesto (1R, 2R)- 3(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de la formula (I').

10



(I')

- 15** O una adición de sal de ácido de ello, donde la adición de sal de ácido se prefiere el hidrocloreuro.

5. Lo reivindicado es una combinación en acuerdo con cualquier reivindicación 1 - 4, CARACTERIZADA, en que el derivado de Paracetamol es **20** seleccionado de un grupo compuesto por Paracetamol y Fenidina.

6. Lo reivindicado es una combinación en acuerdo con cualquier reivindicación 1 - 5, CARACTERIZADA, en que los componentes (a) y (b) están presente en tal proporción de peso donde la composición puede **25** ejercer un efecto sinérgico sobre la administración a un paciente.

7. Lo reivindicado es una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque, abarca una combinación en acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1- 6 y opcionalmente uno o más agentes auxiliares. **30**

8. Lo reivindicado es una forma de dosis CARACTERIZADA, porque abarca una combinación en acuerdo con cualquier de las reivindicaciones 1 - 6 Y opcionalmente uno o más agentes auxiliares.

- 35** 9. Lo reivindicado es una forma de dosis en acuerdo con la reivindicación 8, CARACTERIZADA, porque es adecuada para administración oral,

intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intratraqueal, intamuscular, intranasal, transmucosal, subcutanea o rectal.

- 5 10. Lo reivindicado es una forma de dosis en acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, CARACTERIZADA, porque uno o ambos componentes (a) y (b) está/están presentes en la forma de liberación controlada.
- 10 11. Lo reivindicado es una forma de dosis en acuerdo con las reivindicaciones 8 -10, CARACTERIZADA, porque adicionalmente abarca cafeína.
- 15 12. Lo reivindicado es el uso de una combinación en acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6 CARACTERIZADA, por la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor.
- 20 13. Lo reivindicado es el uso en acuerdo a la reivindicación 12, CARACTERIZADA, porque el dolor es seleccionado del dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor de migraña y dolor de cáncer.
- 25 14. Lo reivindicado es un método para tratar el dolor en mamíferos, CARACTERIZADO que abarca una cantidad administrada y efectiva de una combinación en acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 6 a los mamíferos.
- 30 15. Lo reivindicado es un método en acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADA porque el componente (a) y (b) de la combinación son administrados simultáneamente o secuencialmente a un mamífero, donde el compuesto (a) puede ser administrado ante o después del compuesto (b) y donde los compuestos (a) y (b) son administrados a un mamífero por la misma o diferente vía de administración.
- 35 16. Lo reivindicado es un método en acuerdo con la reivindicación 14 o 15, CARACTERIZADA en que el dolor es seleccionado desde el dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor de migraña y dolor de cáncer.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-105545- -00000-0000

Fecha: 2008-10-03 14:18:50 Dep: 2020 NULCRACION
Tra: 11 PATENTE IYII Evt: 378 FASLNACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 27



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES			
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS			
PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐			
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 3 DE OCTUBRE DE 2008	
(51) Clasificación Internacional:			
(71) Solicitante(s) GRÜNENTHAL GmbH			
(72) Inventor(es) Petra BLOMS-FUNKE y Klaus SCHIENE			
(74) Agente: HUMBERTO RUBIO CAMACHO			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
EUROPEA	06008851.5	28/04/2006	EUROPA
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 15/11/2007	
Fecha de presentación de la solicitud: 25/04/2007		N° publicación: WO 2007/128413	
No. de solicitud: PCT/EP2007/003632			
(74) Titulo: Combinación Farmacéutica que comprende 3-(3-dimetilamino-1etil-2-metil-propil)-fenol y Paracetamol			

- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Sandria Rodriguez
Firma Responsable

Fecha OCT-3-08

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