

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



Organización y
Realización CSA Ltda.

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



08-115511

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "COMBINACION FARMACEUTICA
QUE COMPRENDE 3-(3-DIMETILAMINO-
1-ETIL-2-METIL-PROPI) FENOLYUNNSAID"

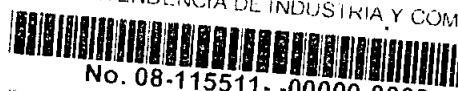
51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE GEUNENTHAL GmbH

DOMICILIO AACHEN, ALEMANIA

74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CAMACHO
COD 4134

22. BOGOTÁ, D. C., 29 DE OCTUBRE /2008



No. 08-115511-00000-0000

Fecha: 2008-10-29 11:03:00
Tra. 11 PATENTE IYII
Act 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASE NACIONAL
Folios: 60

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** IDENTIFICACIÓN
O APODERADO Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506** C.C. **17'192.062**
(74) Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** T.P. **50.007 CSJ**

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

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2007/003631** Fecha **25 DE ABRIL DE 2007**
Publicación Internacional No. **WO 2007/128412** Fecha **15 DE NOVIEMBRE DE 2007**

TITULO (54) **"COMBINACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE 3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-PROPILO) FENOL Y UN NSAID"**

Clasificación Internacional (51)

Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de solicitud
SI ☒ NO	EUROPA	28/04/2006	06008850.7

Comprobante de pago No. **08-81,640** Fecha: **15 DE OCTUBRE DE 2008**

Bap

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

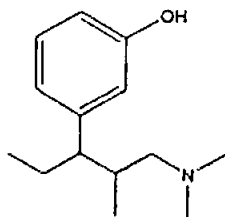
(21) No. SOLICITUD: (51) INT. CL.:
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE: **GRÜNENTHAL GmbH**
(30) PRIORIDAD: **EUROPEA**
(31) No. DE SOLICITUD: **06008850.7** (72) INVENTORES: **Klaus SCHIELE
Petra BLOMS-FUNKE**
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: **28 DE ABRIL DE 2006**
(33) PAÍS: (74) APODERADO: **Humberto RUBIO CAMACHO**
Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/003631 Fecha 25 DE ABRIL DE 2007
(34) **Publicación Internacional No. WO 2007/128412 Fecha 15 DE NOVIEMBRE DE 2007**
FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

(54) TITULO: "COMBINACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE 3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-PROPILO) FENOL Y UN NSAID"

RESUMEN:

Lo reivindicado es CARACTERIZADO por una combinación que comprende como componente(s):

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



(I).

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 ácido correspondiente a ello o cualquier solvente de ello y

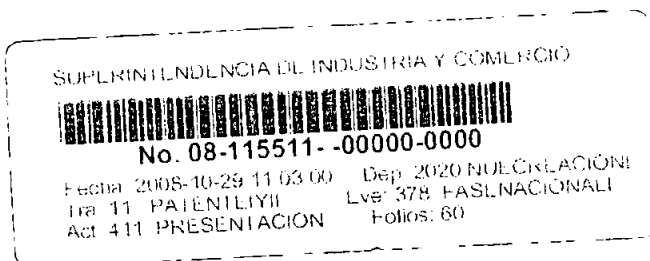
b) Uno o mas drogas antiinflamatorias no esferoidales (NSAIDs).

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 81,640
FECHA : OCTUBRE 15 DE 2008



***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO & CIA ABOG	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3252605	15/10/2008	6,114,000.00

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

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

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



GRA 3331-CO

ASSIGNMENT

The undersigned

see enclosure

Domiciled in

see enclosure

State(s) under oath to be sole and true inventor(s) of

"Pharmaceutical Combination comprising 3-(3-Dimethylamino-1-Ethyl-2-Methyl-Propyl)-Phenol and an NSAID" (Priority: EP 06008850.7 of 28 April 2006)

State as well, that assign, without reservations or limitations, in favor of

Grünenthal GmbH

Domiciled in

Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Federal Republic of Germany

All rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of

COLOMBIA

CESION

El abajo firmado(s)

Ver anexo

Domiciliado(s) en

Ver anexo

Declara bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

"COMBINACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE 3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-PROPILO) FENOL Y UN NSAID"

Declara así mismo que cede y transfiere, sin limitación, a favor de la sociedad

GRÜNENTHAL GmbH

Domiciliada en

Ziglerstrasse 6, 52078
Aachen, Alemania

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de

COLOMBIA



GRA 3331-CO

ASSIGNMENT

The undersigned

see enclosure

Domiciled in

see enclosure

State(s) under oath to be sole and true inventor(s) of

"Pharmaceutical Combination comprising 3-(3-Dimethylamino-1-Ethyl-2-Methyl-Propyl)-Phenol and an NSAID" (Priority: EP 06008850.7 of 28 April 2006)

State as well, that assign, without reservations or limitations, in favor of

Grünenthal GmbH

Domiciled in

Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Federal Republic of Germany

All rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of

COLOMBIA

CESION

El abajo firmado(s)

Ver anexo

Domiciliado(s) en

Ver anexo

Declara bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

"COMBINACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE 3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-PROPILO) FENOL Y UN NSAID"

Declara así mismo que cede y transfiere, sin limitación, a favor de la sociedad

GRÜNENTHAL GmbH

Domiciliada en

Zieglerstrasse 6, 52078
Aachen, Alemania

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de

COLOMBIA

Dr. Klaus SCHIENE
(German citizen)
Schaan 51
41363 Jüchen
Germany

Aachen, 06.10.08 *Klaus Schiene*
(Place, Date, Signature)

Dr. Petra BLOMS-FUNKE
(German citizen)
Gerhart-Hauptmann-Straße 36
52146 Würselen
Germany

Aachen, 06.10.08 P. Bloms-Funke
(Place, Date, Signature)

Urkundenrolle Nummer 1394 für 2008

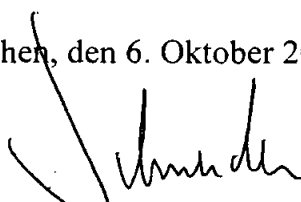
Die vorstehenden, vor mir gefertigten Unterschriften von

1. Frau **Dr. Petra Bloms-Funke geborene Bloms**,
geboren am 8. April 1965,
wohnhaft Gerhart-Hauptmann-Straße 36 in 52146 Würselen,
2. Herr **Dr. Klaus Rudolf Schiene**,
geboren am 5. September 1962,
wohnhaft Schaan 51 in 41363 Jüchen,

ausgewiesen durch amtliche Lichtbildausweise.

Aachen, den 6. Oktober 2008




Notar

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Herrn Notar Schneider

3. in seiner Eigenschaft als Notar in Aachen

4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel des Notars

Bestätigt

5. in Aachen

6. am 08. Oktober 2008

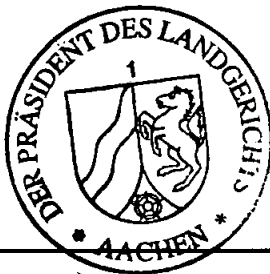
7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Aachen

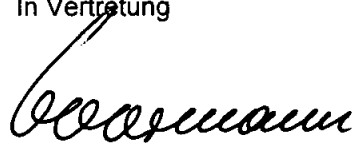
8. unter Nr. 91 aE – 20.113-20.114

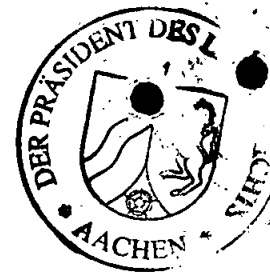
9. Stempel

10. Unterschrift:

In Vertretung




(Dr. Voormann)



MICHAEL
TRANSLATION OFFICIAL
14 DE ENERO 1985

RUBIOHUMABOG15

Documento 1394/2008

Se certifica la autenticidad de las anteriores firmas puestas en mi presencia por

1. señora **Dra. Petra Bloms-Funke**, apellido de soltera **Bloms**,
nacida el 08. Abril de 1965,
domiciliada en Gerhart-Hauptmann-Straße 36 en 52146 Würselen,
2. señor **Dr. Rudolf Schiene**,
nacido el 05. Septiembre de 1962,
domiciliado en Schaan 51 en 41363 Jüchen,

quienes se identificaron con sus respectivos documentos de identidad.

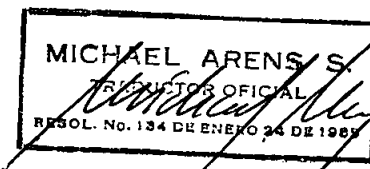
Aachen, 06. Octubre del 2008.

Notario
(firmado)

Sello redondo: Dr. Schneider, Notario público de Aachen.

Apostilla (Convención de La Haya del 05 de Octubre de 1961)	
1. País: República Federal de Alemania El presente documento público	
2. está firmado por: Notario Schneider,	
3. en su calidad de: Notario de Aachen	
4. tiene el sello de: Notario	
Certificado	
5. en Aachen	6. el 08. de Octubre de 2008
7. por el Presidente del Tribunal Regional en Aachen	
8. bajo el No. 91 aE-20.113-20.114	
9. Sello: (hay un sello)	10. Firma: Dr. Voormann (firmado)

Fiel traducción del alemán, expedida en Bogotá, D.C., Colombia, a los veintiocho días del mes de Octubre del dos mil ocho (28.10.2008).



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/128412 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/137 (2006.01) A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/003631

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

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

06008850.7 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): SCHIENE, Klaus
[DE/DE]; Mindener Str. 13, 40227 Düsseldorf (DE).
BLOMS-FUNKE, Petra [DE/DE]; Gerhart-Haupt-
mann-Strasse 36, 52146 Würselen (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 "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

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

(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) one or more non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs); a pharmaceutical salt comprising said components; a compound derived from said components; a pharmaceutical formulation and a dosage form comprising said combination, salt, or compound; as well as a method of treating pain, e.g. chronic or acute pain, in a mammal 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.

WO 2007/128412 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference GRA 3331-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2007/003631	International filing date (day/month/year) 25/04/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/04/2006
Applicant GRÜNENTHAL GMBH		

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 3 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:

PHARMACEUTICAL COMBINATION COMPRISING
 3- (3-DIMETHYLAMINO-1-ETHYL-2-METHYL-PROPYL) -PHENOL AND AN NSAID

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/EP2007/003631

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/137 A61K31/192 A61K31/196 A61P29/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 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)	1-34
Y	page 31; claim 4 figures 1,2 tables 1,4	1-34
X	DE 44 26 245 A1 (GRUENENTHAL GMBH, 52078 AACHEN, DE) 22 February 1996 (1996-02-22)	1-34
Y	example 24 page 2, lines 31-33 page 5, lines 30-43	1-34
Y	"THE MERCK MANUAL OF DIAGNOSIS AND THERAPY; 17TH Edition" 1999, MERCK RESEARCH LABORATORIES, NEW JERSEY, USA, XP002401271 pages 1363-1365 Ch. 167 "PAIN"	1-34



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

8 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/EP2007/003631

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

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

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

To:

see form PCT/ISA/220

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/EP2007/003631

International filing date (day/month/year)
25.04.2007

Priority date (day/month/year)
28.04.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/137 A61K31/192 A61K31/196 A61P29/00

Applicant
GRÜNENTHAL GMBH

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

Herrera, Suzanne

Telephone No. +49 89 2399-8464



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2007/003631

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:

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. 32-34

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 32-34 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 13^{ter}.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/EP2007/003631

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	<u>1-34</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-34</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-31</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Section III

Claims 32-34 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).

Section V

1. The following documents (D) are referred to in this communication; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

D1: WO 2004/047823 A (GRUENENTHAL GMBH; SCHIENE, KLAUS; HAASE, GUENTER; KOEGEL, BABETTE-YVON) 10 June 2004 (2004-06-10)
D2: DE 44 26 245 A1 (GRUENENTHAL GMBH, 52078 AACHEN, DE) 22 February 1996 (1996-02-22)
D3: "THE MERCK MANUAL OF DIAGNOSIS AND THERAPY; 17TH Edition" 1999, MERCK RESEARCH LABORATORIES , NEW JERSEY, USA , XP002401271
2. Since combination of compounds according to Formula I and an NSAID have not been disclosed before it would appear that the subject-matter of the present claims is novel (Art 33 (2) PCT).
3. It is however well known to use both compounds according to Formula I (cf. D1 and D2) and NSAID (cf. i.a. D3) alone for the treatment of pain, it cannot be considered inventive to use the combination. The pharmacological test in the description can at the most support an inventive step for combinations with diclofenac sodium and ibuprofen. The requirements of Article 33(3) PCT have therefore not been fulfilled.
4. For the assessment of the present claims 32-34 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.

Section VII

The subject-matter of claims 10 and 12 to 24 cannot be considered as supported by the description, nor can it be considered that the claimed salts and compounds have been sufficiently disclosed.

The examples describe preparation of mixtures of compounds according to formula I together with different NSAID, they fail to show however that the resulting solids are the claimed salts or compounds. For the skilled persons it is clear that the solids can just as well consist of normal mixtures or the two compounds. It is therefore considered that the requirements of Article 5 PCT have not been fulfilled.

Section VIII

In addition to the above it is considered that the wordings "having a group that is capable of forming a salt..." (claim 12) and "fragment" (claim 19) are unclear in their scopes and the requirements of Article 6 PCT have therefore not been fulfilled.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRTENFRDE

**COMBINACIÓN FARMACEUTICA QUE COMPRENDE
3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-PROPIl) FENOL Y NSAID**

La presente invención se relaciona con una combinación que abarca como
5 componentes (a) el compuesto 3-(3-Dimetilamino-1etil-2-metil-propil)-fenol y (b)
una o más drogas antiinflamatorias no esteroideas (NSAIDs); una sal
farmacéutica que abarca dichos componentes; un compuesto derivado de dichos
componentes; una formulación farmacéutica y una forma de dosis que abarca
dicha combinación, sal o componente así como un método para tratar el dolor,
10 e.g., dolor agudo o crónico, en un mamífero caracterizado en que los
componentes (a) y (b) son administrados simultáneamente o secuencialmente a
un mamífero, donde el componente (a) o (b) son administrados a un mamífero por
5 vía oral o por un medio deferente de administración.

15 El tratamiento de las condiciones de dolor agudo y crónico son extremadamente
importantes en medicina. En la actualidad una demanda adicional, no
exclusivamente bases ovoides, pero altamente efectivas en el tratamiento del
dolor. La urgente necesidad de acción para orientar al paciente y un tratamiento
10 útil de las condiciones de dolor, esto ha de entender el exitoso y satisfactorio
tratamiento del dolor para el paciente, está documentado en un gran número de
20 papeles científicos que han aparecido recientemente en el campo de aplicación de
analgésicos y un trabajo fundamental de investigación en nocicepción.

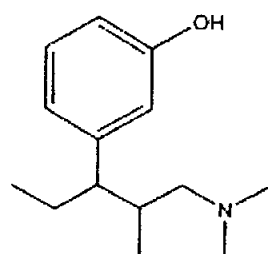
15 Si es que los analgésicos que son actualmente usados para el tratamiento del
dolor, por ejemplo ovoides NA- y 5HT inhibidores de recaptura, NSAIDs e
25 inhibidores COX, son analgésicamente efectivos, no obstante los efectos
secundarios a veces ocurren. WO 2004/047823 describe una combinación de
sustancias que abarca ciertos analgésicos incluyendo compuestos 1-fenil-3-
30 dimetilamino-propano e inhibidores COX-II, que muestran efectos super aditivos
sobre la administración. Debido al efecto super aditivo de la dosis general y en
acuerdo el riesgo de efectos secundarios indeseables puede ser reducido.

Así, se trata de un objeto de la presente invención para encontrar más
combinaciones que sean adecuados para el tratamiento del dolor y que
35 preferiblemente exhiben un menor efecto secundario indeseable comparado con
componentes individuales, si se administra en dosis efectiva.

Se ha encontrado una combinación farmacéutica que abarca (a) el compuesto 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y (b) al menos una droga antiinflamatoria no esteroidea (NSAID) que exhibe efectos analgésicos. Si estos componentes están presentes en la composición en tal proporción de peso que un efecto sinérgico es observado después de la administración al paciente, la dosis total administrada puede ser menor, así como menos efectos secundarios indeseados pueden ocurrir.

En consecuencia, la presente invención se refiere a la combinación que abarca como componentes,

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



(I),

Opcionalmente en forma de uno de estos estereoisómeros puros, en particular un enantiómero o un diastereoisómero, en racemato o en forma de mezcla de estereoisómeros, en enantiómeros particulares y/o diastereoisómeros en cualquier proporción de mezcla o cualquier adición de sal de ácido correspondiente a ello o cualquier solvente de ello y

(b) Una o más drogas antiinflamatorias no esteroideas (NSAIDs)

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

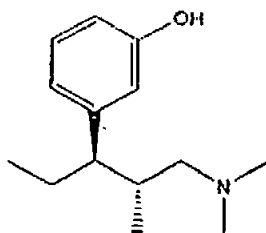
En otro entorno de combinación inactiva el componente (a) se selecciona

(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 fórmula (I')



(I')

O una adición de sal de ácido de ello y

(b) Una o más drogas antiinflamatorias no esteroideas (NSAIDs)

El componente 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de fórmula (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 cualquier de los componentes, particularmente 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 enantiómeros en una proporción de 60:40, 70:30, 80:20 ó 90:10.

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 ácido, según el cual cualquier ácido apropiado capaz de formar sólo una adicción de sal puede ser usado.

La conversión del compuesto 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol en una correspondiente adicción de sal mediante reacción con un ácido apropiado puede ser efectuada de la manera que saben los expertos en la materia. Ácidos apropiados se incluyen, pero no están limitados a ácido hidrociorhídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido metano sulfúrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido modélico, ácido fuma rico, ácido láctico. Ácido cítrico, ácido glutámico y/o ácido aspartico. La formación de sal es preferiblemente efectuada en un solvente, por ejemplo dietil éter, dosopropil éter, alquil acetato, acetona y/o 2-butanona, más aún, trimetilclorosilano en solución acuosa es también apropiado para la preparación de hidrociorhídricos.

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 ácido ara clorhídrico derivado de 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 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.

El termino drogas antiinflamatorias no-esteroidales como se usa en este documento compuestos que muestran esencialmente al COX-I inhibidor específico selectivo COX-I o mezcla de inhibidores COX- I/II, así que esa selección de inhibidores no abarca COX-II. El termino drogas antiinflamatorias no-esteroidales del componente (b) como se usa en este documento incluye cualquier forma posible de estos NSAIDs, particularmente incluyen estero isómeros tales como enantiómeros, solventes, y solventes correspondientes y polimorfos de ellos. Por

ejemplo, el termino ibuprofeno como es usado en este documento particularmente incluye sus mezclas racémicas, sus mezclas no racémicas y sus estero isómeros puros tales como (S)-(+)-ibuprofeno y el termino Diclofenaco como es usado en este documento puede particularmente incluir su sal de Diclofenaco de Sodio.

Drogas antiinflamatorias no-esteroidales, así como los procesos para su preparación son bien sabidos en la materia, por ejemplo de E.Frederichs et al "Analgesics and Atipyretics" Ullmann's Enciclopedia de Química Industrial, 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, Part II, Wiley – VCH Verlag, Alemania.

Las partes respectivas de dicha descripción literaria son incorporadas por referencia y forman parte de la presente divulgación.

En un medio de la combinación inventiva el componente (b) es seleccionado de un grupo compuesto de Acematacina, Ácido Acetilsalicílico, Bufexamaco, Diclofenaco, Diclofenaco Sódico, Diflunisal, Dipirona (Metamizol), Etenzamida, Etenofenamato, Ácido Flufenanico, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Idometacina, Isoxicam, Kebuzona, Ketoprofeno, Ketrolaco, Lonzolaco, Lormoxicam, Ácido Meclofenamico, Ácido Mefenamico, Mofebutazona, Nabumetona, Naproxeno, (+)-ibuprofeno, (-)-ibuprofeno, (+)-naproxeno, Ácido Niflumico, Oxaprozina, Oxifenbutazona, fenilbutazona, Piroxicam, Propifenazona, Salicilamida, Sulindaco, Tenoxicam, Ácido Triaprofenico, SC560, Sulfasalazina y Toltelino.

En otro medio de la combinación inventiva el componente (b) es seleccionado de un grupo compuesto de Acematacina, Ácido Acetilsalicílico, Bufexamaco, Diclofenaco, Diclofenaco Sódico, Diflunisal, Dipirona (Metamizol), Metamizol Sódico, Etenzamida, Etenofenamato, Ácido Flufenanico, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Idometacina, Isoxicam, Kebuzona, Ketoprofeno, Ketrolaco, Lonzolaco, Lormoxicam, Ácido Meclofenamico, Ácido Mefenamico, Mofebutozona, Nabumetona, Naproxeno, (+)-ibuprofeno, (-)-ibuprofeno, (+)-naproxeno, Ácido Niflumico, Oxaprozina, Oxifenbutazona, Fenilbutazona, Piroxicam, Propifenazona, Salicilamida, Sulindaco, Tenoxicam, Ácido Triaprofenico, SC560, Sulfasalazina y Toltelino.

En todavía otro medio de la combinación inventiva el componente (b) es seleccionado de un grupo compuesto de Ácido Acetilsalicílico, Diclofenaco,

30 Diclofenaco Sódico, Dipirona (Metamizol), Metamizol Sódico, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Isoxicam, Ketoprofeno, (+)-ibuprofeno, (-)-ibuprofeno, (+)-naproxeno, Fenilbutazona y Piroxicam.

5 En un nuevo medio de la combinación inventiva el componente (b) es seleccionado de un grupo compuesto de Ácido Acetilsalicílico, Diclofenaco, Diclofenaco Sódico, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Isoxicam, Ketoprofeno, (+)-ibuprofeno, (-)-ibuprofeno, (+)-naproxeno, Fenilbutazona y Piroxicam.

10 En otro medio de la combinación inventiva el componente (b) es seleccionado de un grupo compuesto de Diclofenaco, Diclofenaco Sódico, Dipirona (Metamizol), Metamizol Sódico, Ibuprofeno, Naproxeno, (+)-naproxeno y Ketoprofeno.

15 En todavía otro medio de la combinación inventiva el componente (b) es seleccionado de un grupo compuesto de Diclofenaco e Ibuprofeno.

10 Todavía en otro medio de la combinación inventiva el componente (b) es seleccionado de un grupo compuesto de Metamizol, Metamizol Sódico, Ketoprofeno, Naproxeno y (+)-Naproxeno.

20

Otros medios específicos de la presente invención son combinaciones que abarcan.

25 (a) (1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol o adición de sal hidrociorhídrica de ello y (b) Diclofenaco y

10

(a) (1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol o adición de sal hidrociorhídrica de ello y (b) Ibuprofeno.

30 Nuevos medios específicos de la presente invención son combinaciones seleccionadas de un grupo que abarca

(a)(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol o adición de sal hidrociorhídrica de ello y (b) Diclofenaco Sódico,

25

10

(a) (1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol o adición de sal hidrociorhídrica de ello y (b) (+)-Naproxeno,

35

(a)(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol o adición de sal hidrociorhidrica de ello y (b) Ketoprofeno y

(a)(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol o adición de sal hidrociorhidrica de ello y (b) Metamizol Sódico.

En el caso de Diclofenaco o Ibuprofeno forman parte de la combinación inventiva, esta sustancia puede ser administrada en la usual dosis diaria.

Preferiblemente, la cantidad diaria de Diclofenaco administrado a un paciente es de 25 a 300 mg, particularmente preferiblemente la cantidad es 35 a 200 mg, aún más preferiblemente 50 a 150 mg.

Preferiblemente la cantidad diaria de Ibuprofeno a un paciente es 300 a 2400 mg, particularmente preferiblemente la cantidad es 350 a 1600 mg, aún más preferiblemente 400 a 1200 mg.

En el caso de (+)-Naproxeno, Ketoprofeno, o Metamizol Sódico forman parte de la combinación inventiva, estas sustancias pueden ser administradas en su usual dosis diaria.

Preferiblemente, la cantidad diaria de (+)-Naproxeno administrada a un paciente es 1 a 250 mg, preferiblemente 5 a 200 mg.

Preferiblemente la cantidad diaria de Metamizol Sódico administrada a un paciente es 1 a 4500 mg, preferiblemente 5 a 4000 mg, (1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol es preferiblemente administrado a un paciente en una dosis diaria de 25 a 1000 mg, particularmente preferiblemente en una dosis de 50 a 800 mg, más particularmente preferiblemente en una dosis de 100 a 600 mg.

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

En todavía un nuevo medio de la combinación inventiva componentes (a) y (b) están presentes en tal proporción de peso que la composición resultante puede ejercer un efecto cinagético sobre la administración al paciente. La proporción de peso adecuada puede ser determinada por un método bien sabido por aquellos expertos en la materia, e. g., mediante la prueba Randall – Selitto, descrito abajo.

Ambos componentes (a) y (b) pueden también estar presentes en la combinación inventiva en proporciones que se desvían de la proporción equiefectiva. Por ejemplo cada uno de los componentes pueden estar presentes en un rango desde $1/5$ de la cantidad equiefectiva a 5 veces la cantidad equiefectiva, preferiblemente $1/4$ a 4, más preferiblemente $1/3$ a 3, aún más preferiblemente $1/2$ a 2 de la cantidad equiefectiva.

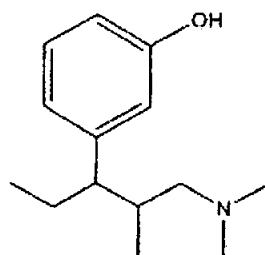
En otro medio de la presente invención componentes (a) y (b) pueden ser administrados en un régimen de dosis específica para tratar el dolor, por ejemplo dolor crónico o dolor agudo. Componentes (a) y (b) pueden ser administrados simultáneamente o secuencialmente uno del otro, en cada caso mediante la misma vía o diferentes vías de administración. Otro aspecto de la presente invención, es por lo tanto, un método para tratar el dolor, e. g., dolor agudo o crónico, caracterizados en esos componentes (a) y (b) son administrados simultáneamente o secuencialmente a un mamífero, donde el componente (a) puede ser administrado antes o después del componente (b) y donde los componentes (a) y (b) son administrados a un mamífero mediante la misma vía o diferentes vías de administración. Vías aceptables de administración incluyen, pero no se limitan a administración oral. Intraperitoneal, transdermal, intratraqueal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutánea o rectal.

Algunas drogas antiinflamatorias no esferoidales como Diclofenaco e Ibuprofeno tiene grupos ácidos como grupos carboxilos y pueden ser usados como tal para formar la adición de sal de ácido con el componente 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de la fórmula (I), por la incorporación de ambos componentes (a) y (b) en una o en la misma sal.

Así, en otro medio de la presente invención la combinación inventiva comprende a los componentes (a) y (b) en forma de sal formada desde estos dos componentes. Tal formación de sal puede ser parcial, i. e., la composición inventiva comprende a uno o a los dos componentes también en su forma no salina o la formación de sal puede esencialmente ser completada.

En consecuencia, en otro aspecto la presente invención se refiere a una sal formada desde

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



(I),

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 ácido correspondiente a ello o cualquier solvente de ello y

(b) una o más drogas antiinflamatorias no esteroideas (NSAIDs) que tiene un grupo capaz de formar una sal con el componente (a).

En otro medio de la presente invención se refiere a una sal farmacéutica, donde el componente sal catiónica es formado desde (a) el componente 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de la fórmula (I) y el componente sal aniónica es formado desde (b) una droga antiinflamatoria no esteroidea ácida.

En un medio de la sal farmacéutica inventiva el componente (a) es seleccionado desde

(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

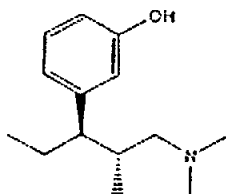
Aún en otro medio de la sal farmacéutica inventiva el componente (a) es
5 seleccionado desde

(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.

10

En un nuevo medio de la sal farmacéutica inventiva el componente (a) es el
componente (1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, de la fórmula
(I')



(I').

15

Aún en un nuevo medio de la sal farmacéutica inventiva la droga antiinflamatoria
no esteroideal acida es seleccionada desde Ácido Acetilsalicílico, Diclofenaco,
20 Dipirona (Metamizol), Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno, (+)-
ibuprofeno, (-)-ibuprofeno y (+)-Naproxeno.

En otro medio de la sal farmacéutica inventiva la droga antiinflamatoria no
esteroideal acida es seleccionada desde un grupo comprendido por Diclofenaco,
25 Dipirona (Metamizol), Ibuprofeno, Ketoprofeno y (+)-Naproxeno.

Medios particulares de la sal farmacéutica inventiva son la adición de sales
20 formadas desde

30 (1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y Diclofenaco

(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol e Ibuprofeno.

Nuevos medios particulares de la sal farmacéutica inventiva son la adición de sales formadas desde

5

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

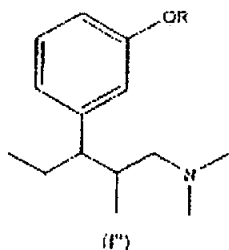
(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol e Ketoprofeno y

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

10 El 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol compuesto del componente (a) y el NSAID componente (b) también puede estar vinculado a otro por ejemplo mediante un vinculo covalente, Tal vinculo covalente puede por ejemplo ser
5 obtenido del grupo hidroxilo fenólico del componente (a) y un grupo carboxilo de un NSAID correspondiente al componente (b), donde un vinculo ester es obtenido.

15

En consecuencia, en todavía otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto general de la fórmula general (I'')



20

Donde R es un fragmento de una droga antiinflamatoria no esteroideal (NSAID) esto de adjunta a un átomo de oxigeno mediante un enlace covalente.

Opcionalmente en forma de uno de estos estero isómeros puros, en particular un
25 enantiomero o un diasteroisomero, 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 ácido correspondiente a ello o cualquier solvente de ello y

30 En un medio el compuesto de la fórmula I'' es derivado de

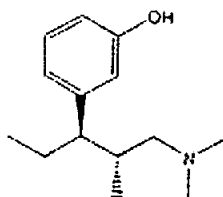
(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
 (1S, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
 (1R, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
 (1S, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y cualquier mezcla del

5 mismo

En otro medio el compuesto de la fórmula I'' es derivado de

(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

En todavía otro medio el compuesto de la fórmula I'' es derivado de el compuesto
 (1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de la fórmula (I')



(I').

En un nuevo medio el componente de la fórmula I'' una droga antiinflamatoria no
 esteroidea es seleccionada del Ácido Acetilsalicílico, Diclofenaco, Dypirona
 (Metamizol), Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Ketoprofeno, (+)-ibuprofeno, (-)-ibuprofeno
 y (+)-Naproxeno.

En otro medio En un nuevo medio el componente de la fórmula I'' una droga
 antiinflamatoria no esteroidea es seleccionada de un grupo compuesto de
 Diclofenaco, Dypirona (Metamizol), Ibuprofeno, Ketoprofeno y (+)-Naproxeno.

Las combinaciones inventivas, las sales farmacéuticas inventivas así como
 también los compuestos inventivos de la fórmula (I'') son tóxicamente seguros y
 por lo tanto son adecuados para el tratamiento de mamíferos, particularmente
 humanos incluyendo lactantes, niños y adultos.

Así, en un nuevo aspecto la presente invención se refiere a una composición inventiva que comprende a una combinación inventiva como se describe en este documento y/o a una sal farmacéutica como se describe en este documento y/o un compuesto de la fórmula (I'') como se describe en este documento y uno o más agentes auxiliares.

En un nuevo aspecto la presente invención se refiere a una forma de dosis farmacéutica abarcando una combinación inventiva como se describe en este documento y/o una sal farmacéutica como se describe en este documento y/o un compuesto de la fórmula (I'') como se describe en este documento y uno o más agentes auxiliares.

En un medio la forma de dosis farmacéutica abarca adicionalmente cafeína.

En un medio, la forma de dosis farmacéutica es adecuada para ser administrada oralmente, intravenosamente, intraperitonealmente, transdermalmente, intratraquealmente, intramuscularmente, intranasalmente, transmucosalmente, subcutáneamente o rectalmente.

Las formulaciones inventivas y formas de dosis pueden contener agentes auxiliares por ejemplo, transportadores, filtros, solventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. La selección de agentes auxiliares y de la cantidad de ellos mismos que va a ser usada depende, por ejemplo de cómo la droga va a ser administrada, e. g., oralmente, intravenosamente, intraperitonealmente, transdermalmente, intratraquealmente, intramuscularmente, intranasalmente o localmente, por ejemplo para infecciones de la piel, de las membranas mucosas o para el ojo.

Agentes auxiliares adecuados en el contexto de esta invención son cualquier sustancia conocida para una persona experta en la materia usualmente para la preparación de formulaciones galénicas.

Ejemplos de agentes auxiliares incluyen, pero no están limitados a: agua, etanol, 2-propanol, glicerol, etileno glicol, propileno glicol, polietileno glicol, polipropileno glicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melaza, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa micro cristalina, metil celulosa, carboximetil celulosa, celulosa acetato, laca, alcohol cetílico, polivinilo

pirrolidona, parafina, ceras, gomas naturales y sintéticas, goma acacia, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estereato de magnesio, esterato de zinc, estereato de glicerol, sulfato lauril de sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de maní, aceite de soya, 5 lecitina, lactato de sodio, polioxietileno, polipropileno de esteres de ácidos grasos, sorbitán de esteres de ácidos grasos, ácido sorbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido titánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de zinc, dióxido de sílica, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc, sulfato de 10 calcio, potasa, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolina, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

Fórmulaciones farmacéuticas (formas de dosis) en la forma de tabletas, tabletas efervescentes, tabletas masticables, grageas, capsulas, gotas, jugos o jarabes 15 son, por ejemplo adecuadas para la administración oral. Fórmulaciones farmacéuticas orales pueden también estar en la forma de multipartículas, tales como, gránulos, pellets, esferas, cristales y cosas por el estilo, opcionalmente comprimidas dentro de una tableta, llenando una capsula, llenando un sachet o suspendido en un medio líquido adecuado. Fórmulaciones farmacéuticas orales 20 también pueden estar equipadas con una cubierta entérica.

Fórmulaciones farmacéuticas que son adecuadas para administración parenteral, tópica e inhalativa incluyen, pero no están limitadas a soluciones suspensiones, preparaciones secas de fácil reconstitución y aerosoles. 25

Supositorios son una formulación farmacéutica adecuada para la administración rectal.

Fórmulaciones en un depósito, en forma disuelta, por ejemplo en un parche 30 opcionalmente con la adición de un agente que promueva la penetración en la piel, son ejemplos adecuados de formulaciones para la administración percutánea.

Uno o los dos componentes (a) y (b) y/o la sal farmacéutica inventiva y/o el compuesto inventivo de la fórmula (I'') puede estar presente en la formulación farmacéutica inventiva al menos parcialmente en la forma de liberación controlada. 35 Más aún, cualquier liberación controlada/liberación inmediata de dichos componentes pueden también estar presente en la formulación farmacéutica

inventiva. Por ejemplo, uno o los dos componentes pueden ser liberados desde las formulaciones inventivas con cierto retazo, e. g., si se administra oralmente, rectalmente o percutáneamente. Tales formulaciones son particularmente usadas para preparaciones de "una vez al día" o "dos veces al día", que sólo tienen que ser tonadas una vez al día, dos veces al día respectivamente. Materiales de liberación controlada adecuados son bien conocidos por aquellas personas expertas en la materia.

La formulación farmacéutica inventiva puede ser producida usando materiales, medios, dispositivos y procesos que en el estado de la técnica de formulaciones farmacéuticas, como se describen por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical Sciences", A. R. Gennaro (ed), edición 17, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), en particular en la parte 8, capítulos 76 al 93.

Con el fin de obtener una formulación farmacéutica sólida, como una tableta, por ejemplo de la composición farmacéutica puede ser granulada con un transportador farmacéutico, por ejemplo ingredientes de tabletas convencionales tales como almidón, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estereato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas farmacéuticas adecuadas y diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua con el fin de formar una composición sólida que contenga a los componentes en una distribución homogénea. El termino "distribución homogénea" es tomado para hacer saber que los componentes están distribuidos uniformemente en la composición total, por lo que dicha composición puede ser fácilmente dividida en igualmente efectivas formas de dosis unitaria, así como tabletas, píldoras o capsulas. La composición sólida es luego dividida en formas de dosis unitarias. Las tabletas o píldoras de la composición farmacéutica en acuerdo con la invención pueden también estar recubiertas o compuestas de diferentes maneras, con el fin de proveer una forma de dosis con una liberación controlada.

Si uno de los componentes, e. g., componente (b), es para ser liberado antes que el otro componente, por ejemplo al menos con 30 minutos o 1 hora de anticipación, formulaciones farmacéuticas que tengan un perfil de liberación correspondiente pueden ser preparadas. Un ejemplo de tal formulación es un sistema que impulsa la liberación osmóticamente para lograr un retraso en la liberación del componente (a) mediante un recubrimiento que contenga en sí al componente (b) que en consecuencia se libera antes. En un sistema de liberación

de este tipo, que es particularmente adecuado para la administración oral, al menos una parte y preferiblemente todo, de la superficie del sistema de liberación, preferiblemente aquellas partes que estarán en contacto con el medio de liberación es/son semipermeable, preferiblemente equipada con un recubrimiento semipermeable, así la superficie(s) es/son permeable a un medio de liberación , pero sustancialmente preferiblemente completamente impermeable al ingrediente activo, componente (a), la superficie(s) y/o opcionalmente el recubrimiento comprende al menos una abertura para la liberación del ingrediente activo, componente (a). Más aún precisamente esa/esas superficie(s) que está/están en contacto con el medio de liberación se proporciona con un contenido recubierto y liberara al otro componente, componente (b). Esto es preferiblemente tomado en el sentido de un sistema en forma de tableta que comprende una liberación abierta, un núcleo osmótico de la composición farmacéutica, una membrana semipermeable y una porción de polímero que ejerza presión sobre la hinchazón. Un ejemplo adecuado para este tipo de sistema es un sistema distribuido por ALZA Corporation, USA bajo los nombres registrados de ORO®, en particular el OROS® Push-Pull™ System, el OROS® Push-Pull™ Delayed System, el OROS® Multi - Layer Push-Pull™ System, el OROS® Push-Stick System y también en casos específicos el L- OROS™.

Medios y ejemplos del sistema de liberación impulsada osmóticamente son por ejemplo divulgadas en US patent 4.765.989, 4.783.337 y 4.612.008, todos aquellos respectivos contenidos que son incorporados en este documento por la referencia y forman parte de la divulgación de la presente invención.

Un nuevo ejemplo de una formulación farmacéutica adecuada es el gel-matriz, tal como los productos desarrollados por Penwest Pharmaceuticals (por ejemplo, bajo TimeRX). Ejemplos adecuados están se presentan en US patents 5.330.761, 5.399.362, 5.472.711 y 5.455.046 todos aquellos respectivos contenidos que son incorporados en este documento por la referencia y forman parte de la divulgación de la presente invención.

Particularmente adecuada es la formulación matriz retardada, con una distribución inhomogenea de la formulación farmacéuticamente activa, donde por ejemplo el componente (b) puede ser distribuido en la región externa (la porción que entra en contacto con el medio de liberación más rápidamente) de la matriz y el otro componente (a) está distribuido dentro de la matriz. En contacto con el medio de

liberación la capa exterior de la matriz inicialmente (y rápidamente) hincha y primero libera los componentes NSAID, seguido por la significativamente (más) retardada de liberación del componente (a). Ejemplos de una matriz adecuada incluye matrices con 1 a 80% del peso de uno o más polímeros hidrofílicos o hidrofóbicos como formadores de matriz farmacéuticamente aceptables. Un nuevo ejemplo de una matriz adecuada puede ser inferirse desde US 4.389.393, el respectivo contenido de aquello incorporado en este documento serán incorporados por referencia y formaran parte de la divulgación de la presente invención.

La cantidad de la combinación farmacéuticamente inventiva activa, sal o compuestos que serán administradas al paciente puede variar dependiendo de diferentes factores bien sabidos por aquellos expertos en la materia, por ejemplo el peso del paciente o la severidad de la enfermedad.

En un nuevo aspecto la presente invención se refiere al uso de una combinación inventiva como se describe en este documento y/o una sal farmacéutica como se describe en este documento y/o un componente de la fórmula (I'') como se describe en este documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un paciente.

En un nuevo aspecto la presente invención se refiere al uso de una combinación inventiva como se describe en este documento y/o una sal farmacéutica como se describe en este documento y/o un componente de la fórmula (I'') como se describe en este documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, donde el dolor se selecciona desde el dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor de migraña y dolor de cáncer.

Aún en otro aspecto la presente invención se refiere a un método de tratamiento del dolor en un mamífero, preferiblemente un humano, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una combinación inventiva como se describe en este documento y/o una sal farmacéutica como se describe en este documento y/o un componente de la fórmula (I'') como se describe en este documento para un mamífero.

En un nuevo aspecto la presente invención se refiere a un método de tratamiento del dolor en un mamífero, preferiblemente un humano que comprende la administración de una cantidad efectiva de una combinación inventiva como se describe en este documento y/o una sal farmacéutica como se describe en este documento y/o un componente de la fórmula (I'') como se describe en este documento para un mamífero, donde el dolor es seleccionado del dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor de migraña y dolor de cáncer.

10 Métodos Farmacológicos:

A. Prueba Randall-Selitto en ratas

Las proporciones de peso de los componentes (a) y (b) que dará lugar a un efecto súper-aditivo (efecto cinético) 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 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 generado 4 horas después continuamente por un aumento de presión, con un sello (2mm de diámetro de la punta). La actividad antinociceptiva y antiparalgesica 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 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 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 (análisis isoblográfico en acuerdo con Tallarida JT, Porreca F, and Cowan A.

Statical análisis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms. Life Sci 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 respectivo valores $-ED_{50}$ de los componentes administrados solos.

A.

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 NAIDs Diclofenaco-sódico e Ibuprofeno. Cuando A fue aplicado solo, el máximo efecto fue registrado a los 15 min. p. appl. (punto de tiempo de la primera medida) y un valor $-ED_{50}$ de 1.878 (1.694-2.065)mg/kg i.v fue calculado. Diclofenaco-sódico e Ibuprofeno inducidos por una dosis-dependiente del efecto analgésico con un valor $-ED_{50}$ de 145.4 (134.4 – 154.6) ó 139.1 (128.3 – 148.9) mg/kg i.p. respectivamente alcanzando el máximo efecto 30 min. P. appl.

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 Diclofenaco-sódico e Ibuprofeno 30 min. antes del punto de tiempo de la medida de la interacción de los experimentos (i.e. Diclofenaco- Sódico o Ibuprofeno fue aplicado 15 min. antes (1R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol respectivamente). Así el punto de tiempo de ED_{50} el cálculo de la combinación corresponde al punto de tiempo del máximo efecto del respectivo componente. Los análisis isobolográficos revelan que los valores $-ED_{50}$ experimentales de las combinaciones fueron significativamente menores que los respectivos valores $-ED_{50}$ teóricos. Así, estudios combinados demuestran una interacción sinérgica significativa de (1R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol con Diclofenaco -Sódico e Ibuprofeno.

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

Tabla 1:

Los valores $-ED_{50}$ experimentales de Diclofenaco – Sódico, A e Ibuprofeno y análisis isobolográficos de la interacción entre A con Diclofenaco – Sódico o Ibuprofeno respectivamente.

Sustancia ED50 (mg/kg) (intervalo de confianza)	A	Ibuprofeno	Diclofenaco- Sódico	ED50 Teórico de la combinación	ED50 Experimental de la combinación	Interacción
A + Ibuprofeno	1,878 (1,694- 2,065)*	139,1 (128,3- 148,9)	-	70,45(66,16- 74,74)	35,51(31,46- 39,54)	super- aditivo (p<0,0001)
A + Diclofenaco- Sódico	1,878 (1,694- 2,065)*	-	145,4 (134,4- 154,6)	73,64(69,24- 78,04)	36,00(30,58- 40,63)	super- aditivo (p<0,0001)

*: Grupo de sustancias – singles con A para las dos combinaciones

P: Nivel de significancia estática

5

B.

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 NAIDs (+)-Naproxeno, Ketoprofeno y Metamizol - Sódico. Cuando A fue aplicado solo, el máximo efecto fue registrado a los 15 min. p. appl. (punto de tiempo de la primera medida) y un valor -ED₅₀ de 1.88 (1.70-2.07)mg/kg i.v fue calculado, el (+)-Naproxeno, Ketoprofeno y Metamizol - Sódico inducidos por una dosis-dependiente del efecto analgésico con un valor - ED₅₀ de 164 (158 – 169), 224(210-237) y 88.1 (77.5 – 98.3) mg/kg i.p. respectivamente alcanzando el máximo efecto 45 min p. appl. 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 (+)-Naproxeno, Ketoprofeno y Metamizol - Sódico 30 min. antes del punto de tiempo de la medida de la interacción de los experimentos (i.e. (+)-Naproxeno, Ketoprofeno y Metamizol - Sódico fue aplicado 15 min. antes (1R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol respectivamente). Así el punto de tiempo de ED₅₀ el cálculo de la combinación corresponde al punto de tiempo del máximo efecto del respectivo componente. Los estudios de las combinaciones demuestran una interacción

sinérgica significativa del (1R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol con ambos NSAIDs Ketoprofeno y Metamizol – Sódico y una interacción aditiva de (1R, 2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y Naproxeno.

5 Los resultados del análisis isobolográfico están resumidos en la siguiente tabla 2.

Tabla 2
Los valores - ED₅₀ experimentales de A (+)-Naproxeno, Ketoprofeno y Metamizol - Sódico y análisis isobolográficos de la interacción entre A con (+)-Naproxeno, Ketoprofeno y Metamizol - Sódico respectivamente.

Sustancia ED50 (mg/kg) (intervalo de confianza)	A	(+)- Naproxeno	Ketoprofeno	Metamizol Sódico	ED50 Teórico de la combinación	ED50 Experimental de la combinación
A + (+)- Naproxeno	1,878 (1,70- 2,07)*	164(159- 169)	-		82,6(78,3- 86,9)	79,3(72,4- 87,0) 1)
A + Ketoprofeno	1,878 (1,70- 2,07)*	-	224 (210- 237)	-	113(106- 119)	91,4(82,9- 99,9) 2)
A + Metamizol Sódico	1,878 (1,70- 2,07)*	-	-	88,1(77,5- 98,3)	45,0(41,06- 48,4)	38,08(35,3- 41,9) 2)

- 1) Interacción aditiva (p< 0.001)
- 2) Interacción super – aditiva (p< 0.001)

15 *: Grupo de sustancias – singles con A para las dos combinaciones
P: Nivel de significancia estática

La proporción de A y (+)-Naproxeno usada en el experimento fue 1:87.3, la proporción de A y Ketoprofeno 1:119 y la proporción de A y Matamizol – Sódico fue 1:46.9.

Los siguientes ejemplos intentan de clarificar la invención sin restringir el objetivo de la invención para estos ejemplos.

5 Ejemplos:

1. Preparación de 4-butil-1,2-difenilpirazolidina-3,5diona con 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenol (1:1)

10 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (250 mg) fue disuelta mientras la calentaban en el menos etanol posible. 4-butil-1,2-difenilpirazolidina-3,5diona Fenilbutazona, 339 mg) fue disuelta en H₂O/etanol bajo calor. Las soluciones fueron mezcladas, calentadas para refluir por 12 horas y permitiendo que se enfriaran a temperatura ambiente toda la noche. El solvente fue removido
15 al vacio y el residuo fue secado por congelación para obtener un solido blanco (589 mg).

2. Preparación de 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenil 2-3-benzoilfenil)propanoato

20 Ácido 2-(3-benzoilfenil) propanico (Ketoprofeno, 1,04 g, 4.275 mmol) fue disuelto en diclorometano (15 ml), 4,4-Dimetilaminpiridina (47.3 mg, 0.387 mmol) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol fueron agregados. La solución fue enfriada a 0° C y dicitclohexilcarbodilimida (1.3 g, 6.3 mmol) en dicloreometano (5
25 ml) fueron agregados. La solución fue revuelta por 15 min a 0° C, continuando con la revoltura por 48 hrs a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue filtrada, el filtro fue lavado con 0.5 M de ácido hidrociorhidrico acuoso NaHCO₃ (10%), secada sobre sulfato sódico y el solvente fue removido al vacio para obtener un
30 solido blanco (2,16 g) que fue purificado de nuevo por un método cromatográfico convencional.

3. Preparación de 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenil 2-2fluorobifenil-4-il)propanoato

35 Ácido 2-(2-Fluorobifenil-4-il) propanico (Flurbiprofeno, 1.04 g, 4.275 mmol) fue disuelto en diclorometano (15 ml), 4,4-Dimetilaminpiridina (47.3 mg, 0.387 mmol) y

3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol fueron agregados. La solución fue enfriada a 0° C y dicitclohexilcarbodilimida (1.3 g, 6.3 mmol) en dicloremetano (5 ml) fueron agregados. La solución fue revuelta por 15 min a 0° C, continuando con la revoltura por 48 hrs a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue filtrada, el filtro fue lavado con 0.5 M de ácido hidrociorhídrico acuoso NaHCO₃ (10%), secada sobre sulfato sódico y el solvente fue removido al vacío para obtener un sólido blanco (2,13 g) que fue purificado de nuevo por un método cromatográfico convencional.

10 **4. Preparación de 4-hidroxi-2-metil-N-2-piridinil-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dioxido con 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenol (1:1)**

4-Hidroxi-2-metil-N-2-piridinil-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dioxido (Piroxicam, 302 mg) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (220 mg) fueron disueltas en una pequeña cantidad de acetona. La mezcla resultante fue calentada a 40° C toda la noche y revuelta 24 horas a temperatura ambiente. El solvente fue removido al vacío y el residuo fue secado liofilización para obtener un aceite incoloro (517 mg).

20

5. Preparación de (2R, 3R)-3-(3-hidroxifenil)-N,N,2-trimetilpentano-1-amonio con 2-(2-fluorobifenil-4-il)propanoato (1:1)

Ácido 2-(2-Fluorobifenil-4-il) propanico (Flurbiprofeno, 220 mg, 0,903 mmol) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (220 mg, 0.903 mmol) fueron disueltas en una pequeña cantidad de acetona. La mezcla resultante fue calentada a 40° C toda la noche y revuelta 13 horas a temperatura ambiente. El solvente fue removido al vacío y el residuo fue secado para obtener una espuma (450 mg).

30 **6. Preparación de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-3-isoxazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dioxido con 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenol (1:1)**

4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-3-isoxazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dioxido (Isoxican, 667 mg) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (600 mg) fueron disueltas en una pequeña cantidad de acetona. La mezcla resultante fue calentada a 40° C toda la noche y revuelta 24 horas a temperatura

ambiente. El solvente fue removido al vacio y el residuo fue secado liofilización para obtener un solido (650 mg).

7. Preparación de (2R, 3R)-3-(3-hidroxiifenil)-N,N,2-trimetilpentano-1-amonio con 2-(3-benzoilfenil)propanoato (1:1)

Ácido 2-(3-benzoilfenil) propanico (Ketoprofeno, 575 mg) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (500 mg) fueron disueltas en una pequeña cantidad de acetona. La mezcla resultante revuelta a rt por una hora, calentada a 40° C por 4 horas y llevada a frio a temperatura ambiente por toda la noche. El solvente fue removido al vacio y el residuo fue secado liofilización para obtener un solido (740 mg).

8. Preparación de 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenol 2-(3-(2,6-diclorofenilamino)fenil)acetato

Ácido 2-(3-(2,6-Diclorofenilamino) fenil) acético (Diclofenaco, 761 mg 2,57 mmol) fue disuelto en diclorometano (15 ml), 4,4-Dimetilaminipiridina (27,6 mg, 0.23 mmol) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (600 mg, 2,71 mmol) fueron agregados. La solución fue enfriada a 0° C y dicitclohexilcarbodilimida (759 mg, 3.79 mmol) en dicloremetano (5 ml) fueron agregados. La solución fue revuelta por 15 min a 0° C, continuando con la revoltura por 48 hrs a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue filtrada, el filtro fue lavado con 0.5 M de ácido hidrociorhídrico acuoso NaHCO₃ (10%), secada sobre sulfato sódico y el solvente fue removido al vacio para obtener un solido blanco (1.40 g) que fue purificado de nuevo por un método cromatográfico convencional.

9. Preparación de 3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenil 2-(1-(clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-Indol-3-il)acetato

Ácido 2-(1-(clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-Indol-3-il) acético (indometazin, 1.53 g, 4.275 mmol) fue disuelto en diclorometano (15 ml), 4,4-Dimetilaminipiridina (47.3 mg, 0.387 mmol) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (1.0 mg, 4.5 mmol) fueron agregados. La solución fue enfriada a 0° C y dicitclohexilcarbodilimida (1.3 g, 6.3 mmol) en dicloremetano (5 ml) fueron

agregados. La solución fue revuelta por 15 min a 0° C, continuando con la revoltura por 48 hrs a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue filtrada, el filtro fue lavado con 0.5 M de ácido hidrociorhidrico acuoso NaHCO₃ (10%), secada sobre sulfato sódico y el solvente fue removido al vacio para obtener un solido blanco (1.84 g) que fue purificado de nuevo por un método cromatográfico convencional.

10. Preparación de (S)-3-((2R,3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenil 2-(6-metozinaftaleno-2-il)propanoato

Ácido (S)- 2-(6-metozinaftaleno-2-il) propanoico ((S)-(+)-Naproxeno, 0.98 g 4.275 mmol) fue disuelto en diclorometano (15 ml), 4,4-Dimetilaminpiridina (47.3 mg, 0.387 mmol) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (1.0 mg, 4.5 mmol) fueron agregados. La solución fue enfriada a 0° C y dicitclohexilcarbodilimida (1.3 g, 6.3 mmol) en dicloreometano (5 ml) fueron agregados. La solución fue revuelta por 15 min a 0° C, continuando con la revoltura por 48 hrs a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue filtrada, el filtro fue lavado con 0.5 M de ácido hidrociorhidrico acuoso NaHCO₃ (10%), secada sobre sulfato sódico y el solvente fue removido al vacio para obtener un solido blanco (1.54 g) que fue purificado de nuevo por un método cromatográfico convencional.

11. Preparación de (2S)-3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenil 2-(4-isobutilfenil)propanoato

Ácido (R)- 2-(4-isobutilfenil) propanonoico (Ibuprofeno, 881 mg, 4.275mmol) fue disuelto en diclorometano (15 ml), 4,4-Dimetilaminpiridina (47.3 mg, 0.387 mmol) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (1.0 mg, 4.5 mmol) fueron agregados. La solución fue enfriada a 0° C y dicitclohexilcarbodilimida (1.3 g, 6.3 mmol) en dicloreometano (5 ml) fueron agregados. La solución fue revuelta por 15 min a 0° C, continuando con la revoltura por 48 hrs a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue filtrada, el filtro fue lavado con 0.5 M de ácido hidrociorhidrico acuoso NaHCO₃ (10%), secada sobre sulfato sódico y el solvente fue removido al vacio para obtener un solido blanco (2.0 g) que fue purificado de nuevo por un método cromatográfico convencional.

12. Preparación de 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenil 2-(4-isobutilfenil)propanoato

5 Ácido 2-(4-isobutilfenil) propanoico (Ibuprofeno, 881 mg, 4.275mmol) fue disuelto en diclorometano (15 ml), 4,4-Dimetilaminpiridina (47.3 mg, 0.387 mmol) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (1.0 mg, 4.5 mmol) fueron agregados. La solución fue enfriada a 0° C y dicitclohexilcarbodilimida (1.3 g, 6.3 mmol) en dicloremetano (5 ml) fueron agregados. La solución fue revuelta por 15
10 min a 0° C, continuando con la revoltura por 48 hrs a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue filtrada, el filtro fue lavado con 0.5 M de ácido hidrociorhidrico acuoso NaHCO₃ (10%), secada sobre sulfato sódico y el solvente fue removido al vacio para obtener un solido blanco (1.54 g) que fue purificado de nuevo por un método cromatográfico convencional.

15

13. Preparación de 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenol 2-acetoxybenzoato

2-(Clorocarbonil) fenil acetato (10 g, 50 mmol) y 3-((2R, 3R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (4.4 g, 19.9 mmol) en diclorometano (40 ml) fueron
20 revueltos a temperatura ambiente durante toda una noche. El solvente fue removido al vacio y metiletilcetona. (40 ml), H₂O (0.4 ml) trimetilclorosilano (2.8 ml) y terbutieter fueron agregados. El solvente fue removido al vacio y se formó una precipitación que fue filtrada afuera. El filtrado fue reducido de nuevo para obtener
25 un solido blanco (4.0 g).

14. Preparación de 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenol ((1,5-demetil-3-oxo-2-fenilpirazolidin-4-il)metil)amino)metano sulfato

30 Sodio ((1,5-demetil-3-oxo-2-fenilpirazolidin-4-il) metil) amino) metano sulfato (Dipirona (Metamizol), 260.6 g, 0.77 mmol) fue disuelta en una pequeña cantidad de acetona. La mezcla resultante fue calentada a 40° C toda la noche y enfriada a temperatura ambiente. El solvente fue removido al vacio y se adhirió acetona y el precipitado resultante fue filtrado afuera para obtener un solido blanco (0.3 g).

35

15. Preparación de 3-(3-hidroxifenil)-N,N,2-trimetilpentano-1-amonio 2-acetoxibenzoato

Ácido 2-acetoxibenzoico (405 mg, 2.5 mmol) fue disuelto en agua. 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (500 mg, 2.25 mmol) fue disuelta en etanol mientras se calentaba. Ambas soluciones fueron mezcladas juntas y calentadas hasta refluir por 4 horas. El solvente fue removido al vacío para obtener un sólido blanco (0.85 g).

16. Preparación de 3-(3-hidroxifenil)-N,N,2-trimetilpentano-1-amonio 2-(6-metoxinaftaleno-2-il)propanoato

Ácido 2-(6-metoxinaftaleno-2-il) propanoico (Naproxeno, 518.1 mg, 2.25 mmol) fue disuelto en agua. 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (500 mg, 2.25 mmol) fue disuelta en etanol mientras se calentaba. Ambas soluciones fueron mezcladas juntas y calentadas hasta refluir por 7 horas. El solvente fue removido al vacío para obtener un aceite incoloro que fue disuelto en una pequeña cantidad de acetona y hexano. Después enfriado a 4° C se forma un precipitado que es filtrado afuera.

17. Preparación de 2(R)-3-(3-hidroxifenil)-N,N,2-trimetilpentano-1-amonio (R)-2-(4-isobutilfenil)propanoato

Ácido (R)-2-(4-isobutilfenil) propanoico (464 mg, 2.25 mmol) fue disuelto en acetona (1.7 ml) y calentado a 40° C por 10 minutos. 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (500 mg, 2.25 mmol) fue agregada, la mezcla reactiva fue calentada a 40° C por 6 horas y enfriada toda la noche a temperatura ambiente. El solvente fue reducido al vacío y enfriado a 4° C el precipitado formado fue filtrado para obtener el producto deseado (350 mg).

18. Preparación de 3-(3-hidroxifenil)-N,N,2-trimetilpentano-1-amonio 2-(1-(2,6-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-Indol-3-il)acetato

Diclofenaco (267.6 mg, 0.9 mmol) y 3-(1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol (200 mg, 0.9 mmol) fue disuelta en acetona (0.7 ml) calentándose a 40° C toda la noche. El solvente fue removido al vacío, acetona fue agregada de nuevo y la

mezcla reactiva fue llevada a cristalización toda la noche a 4° C. Precipitado de A fue formado que fue filtrado afuera y secado para obtener el producto deseado (125 mg).

5 Ejemplos de formas de dosis farmacéuticas

19. Tableta comprende Diclofenaco-Sódico y (2R,1R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il)fenol

- 10 Tabletas comprenden (1R, 2R)-1-(dimetilamino -1-etil-2-metil-propil)-fenol y Diclofenaco-Sódico son fabricadas en la forma tabletas de tres capas con el fin de prevenir la formación de forma formada de una sal de dicho componente.

Las capas de las multicapas de tabletas en acuerdo con la invención son primero
 15 producidas individualmente. Para este propósito la capa comprende (2R, 1R)-1-(dimetilamino)-2-metilpentano-3-il) fenol clorhidrato que fue preparado por la mezcla de los componentes juntos con celulosa micro cristalina, dióxido de
 20 silicona altamente disperso y magnesio estereato en un cubo de mezcla. La separación de la capa fue preparada por la mezcla de celulosa micro cristalina, dióxido de silicona altamente disperso y magnesio estereato en un cubo de mezcla. La capa que contiene Diclofenaco-Sódico fue preparada por la mezcla de Diclofenaco-Sódico micronizado, celulosa micro cristalina, dióxido de silicona altamente disperso y magnesio estereato en un cubo de mezcla. Las dos capas
 25 juntas que contienen la sustancia activa con la capa interpuesta para separar fueron luego comprimidas en un paso para formar una tableta de tres capas que tiene un diámetro de 12 mm. Para este propósito la cantidad de capas sucesivas fueron respectivamente, ligeramente comprimidas en una maquina de tabletización excéntrico.

30 Composición de Tableta de 3 capas.

1ª capa	250 mg
(1R, 2R)-1-(dimetilamino -1-etil-2-metil-propil)-fenol	100.00 mg
Celulosa Micro cristalina	145.00 mg
(Avecel PH 101, FMC)	
35 Dióxido de silicona altamente disperso	2.50 mg

(Aerisil, Degusta)		
	Magnesio estereato	2.50 mg
	Capa de separación:	100 mg
5	Celulosa Micro cristalina	98.00 mg
	(Avecel PH 101, FMC)	
	Dioxido de silicona altamente disperso	1.00 mg
	(Aerisil, Degusta)	
	Magnesio estereato	1.00 mg
10		
	3ª capa:	50.00 mg
	Celulosa Micro cristalina	195.00 mg
	(Avecel PH 101, FMC)	
15	Dioxido de silicona altamente disperso	2.50 mg
	(Aerisil, Degusta)	
	Magnesio estereato	2.50 mg
	Total	600.00 mg

20. Preparación de una capsula que comprende (1R,2R)-1-(dimetilamino - 1-etil-2-mrtl-propil)-fenol y Ketoprofeno

Composición

25	Ketoprofeno	1000 g
	(1R, 2R)-1-(dimetilamino -1-etil-2-mrtl-propil)-fenol	500 g
	Celulosa Micro cristalina	500 g
	Lactosa Mono hidrato	475 g
	Magnesio estereato	25 g

Todos los componentes son tamizados por un tamiz a 1 mm, mezclados en un mezclador de caída y llenando dentro de l tamaño 1 de capsulas de gelatina con un peso lleno de 250 mg.

21. Preparación de una capsula que comprende (1R,2R)-1-(dimetilamin - 1- til-2-mrtl-propil)-fenol e ibuprof no

Composición

Ibuprofeno	2000 g
(1R, 2R)-1-(dimetilamino -1-etil-2-metil-propil)-fenol	500 g
5 Lactosa Mono hidrato	450 g
Celulosa Micro cristalina	1500 g
Almidón glicolato sódico	500 g
Magnesio estereato	50 g

- 10 Todos los componentes son tamizados por un tamiz a 1 mm, mezclados en un mezclador de caída y comprimidos en una tableta Korsch EK0 prensado dentro de tabletas de 12 mm de diámetro y con un peso de 500 mg.

Reivindicaciones:

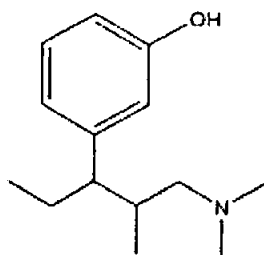
15

1. Lo reivindicado es CARACTERIZADO por una combinación que comprende como componente(s):

20

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

15



(I).

25

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 ácido correspondiente a ello o cualquier solvente de ello y

(b) Uno o mas drogas antiinflamatorias no esferoidales (NSAIDs).

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

(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,

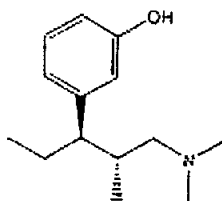
(1S, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y cualquier mezcla del
mismo

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

(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

4. Lo reivindicado es una combinación en acuerdo con la reivindicación 2 ó 3 ,
CARACTERIZADO, en que componente (a) es un compuesto (1R, 2R)- 3-
(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de la fórmula (I')



(I').

O una adición de sal de ácido del mismo, donde la adición de la sal de ácido de
hidrocloruro es preferida.

5. Lo reivindicado es una combinación en acuerdo con cualquier reivindicación
1 - 4 , CARACTERIZADO, en que el componente (b) es seleccionado de un
grupo compuesto de Acematacina, Ácido Acetilsalicílico, Bufexamaco,

Diclofenaco, Diclofenaco Sódico, Diflunisal, Diprofona (Metamizol), Etenzamida, Etenofenamato, Ácido Flufenanico, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Idometacina, Isoxicam, Kebuzona, Ketoprofeno, Ketrolaco, Lonzolaco, Lormoxicam, Ácido Meclofenamico, Ácido Mefenamico, Mofebutazona, Nabumetona, Naproxeno, (+)-ibuprofeno, (-)-ibuprofeno, (+)-Naproxeno, Ácido Niflumico, Oxaprozina, Oxifenbutazona, fenilbutazona, Piroxicam, Propifenazona, Salicilamida, Sulindaco, Tenoxicam, Ácido Triaprofenico, SC560, Sulfasalazina y Toltelino.

6. Lo reivindicado es una combinación en acuerdo con la reivindicación 5, CARACTERIZADO, en que componente (b) es seleccionado de un grupo compuesto de Ácido Acetilsalicílico, Diclofenaco, Diclofenaco Sódico, Diprofona (Metamizol), Metamizol Sódico, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Isoxicam, Ketoprofeno, Naproxeno, (+)-ibuprofeno, (-)-ibuprofeno, (+)-Naproxeno, Fenilbutazona y Piroxicam.

7. Lo reivindicado es una combinación en acuerdo con la reivindicación 5 ó 6, CARACTERIZADO, en que componente (b) es seleccionado de un grupo compuesto de Ácido Acetilsalicílico, Diclofenaco, Diclofenaco Sódico, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Isoxicam, Ketoprofeno, Naproxeno, (+)-ibuprofeno, (-)-ibuprofeno, (+)-Naproxeno, Fenilbutazona y Piroxicam.

8. Lo reivindicado es una combinación en acuerdo con la reivindicación 5 ó 6, CARACTERIZADO, en que componente (b) es seleccionado de un grupo compuesto de Diclofenaco, Diclofenaco Sódico, Ibuprofeno, Metamizol, Metamizol Sódico, (+)-Naproxeno y Ketoprofeno.

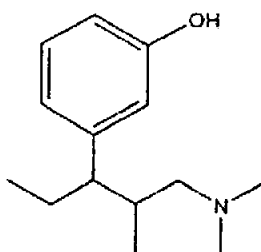
9. Lo reivindicado es una combinación en acuerdo con la reivindicación 5 - 8, CARACTERIZADO, en que componente (b) es seleccionado de un grupo compuesto de Diclofenaco, Diclofenaco Sódico e Ibuprofeno.

10. Lo reivindicado es una combinación en acuerdo con cualquier reivindicación 1 - 9, CARACTERIZADO, en que componentes (a) y (b) son presentados como una sal formada desde estos dos componentes.

11. Lo reivindicado es una combinación en acuerdo con cualquier reivindicación 1 - 10, CARACTERIZADO, en que los componentes (a) y (b) son presentados en tal proporción de peso que la combinación puede ejercer un efecto sinérgico sobre la administración a un paciente.

12. Lo reivindicado es CARACTERIZADO por una sal farmacéutica formada desde

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



(I).

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 ácido correspondiente a ello o cualquier solvente de ello y

(b) Uno o mas drogas antiinflamatorias no esferoidales (NSAIDs) teniendo un grupo que es capaz de formar una sal con el componente (a).

13. Lo reivindicado es una sal farmacéutica en acuerdo con la reivindicación 12, CARACTERIZADO, en que el componente de sal cateonica es formada desde (a) el compuesto 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y el componente sal aniotica es formada desde 8b) un droga acida antiinflamatoria no esteroideal.

14. Lo reivindicado es una sal farmacéutica en acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, CARACTERIZADO, en que el componente (a) es seleccionado desde:

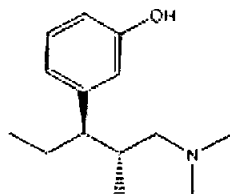
(1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
 (1S, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
 (1R, 2S)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
 (1S, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y cualquier mezcla del

5 mismo

15. Lo reivindicado es una sal farmacéutica en acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO, en que el componente (a) es seleccionado desde:

10 (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

15 16. Lo reivindicado es una sal farmacéutica en acuerdo con la reivindicación 14 ó
 15, CARACTERIZADO, en que el componente (a) es el componente (1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de la fórmula (I')

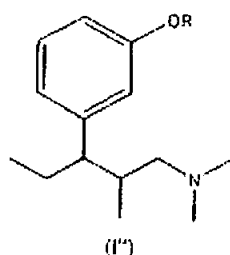


(I').

20 17. Lo reivindicado es una sal farmacéutica en acuerdo con cualquiera de las
 reivindicaciones 12 - 16, CARACTERIZADO, en que la droga acida
 antiinflamatoria no esteroidea seleccionada desde Ácido Acetilsalicílico,
 Diclofenaco, Dapirona (Metamizol), Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Ketoprofeno,
 Naproxeno, (+)-ibuprofeno, (-)-ibuprofeno, (+)-Naproxeno.

25 18. Lo reivindicado es una sal activa en acuerdo con la reivindicación 17, en
 que la droga acida antiinflamatoria no esteroidea seleccionada desde
 Diclofenaco, Dapirona (Metamizol), Ibuprofeno, Ketoprofeno, (+)-Naproxeno
 y Naproxeno.

30 19. Lo reivindicado es CARACTERIZADO por un compuesto de la fórmula
 general (I'')



Donde R es un fragmento de una droga antiinflamatoria no esteroidea (NSAID) esto de adjunta a un átomo de oxígeno mediante un enlace covalente.

5

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 ácido correspondiente a ello o cualquier

10

20. Lo reivindicado es un compuesto en acuerdo con la reivindicación 19, CARACTERIZADO en que es derivado desde.

5

15

(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

20

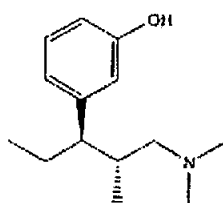
21. Lo reivindicado es un compuesto en acuerdo con la reivindicación 20, CARACTERIZADO en que es derivado desde.

25

(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

30

22. Lo reivindicado es un compuesto en acuerdo con la reivindicación 20 ó 21, CARACTERIZADO en que es derivado desde el componente (1R, 2R)- 3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, de la fórmula (I')



(I').

23. Lo reivindicado es un compuesto en acuerdo con cualquier reivindicación 19 - 22, CARACTERIZADO en que es derivado desde una droga acida antiinflamatoria no esteroideal seleccionada desde Ácido Acetilsalicílico, Diclofenaco, Dipirona (Metamizol), Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno, (+)-ibuprofeno, (-)-ibuprofeno y (+)-Naproxeno.

24. Lo reivindicado es un compuesto en acuerdo con la reivindicación 23, CARACTERIZADO en que es derivado desde una droga acida antiinflamatoria no esteroideal seleccionada desde Diclofenaco, Dipirona (Metamizol), Ibuprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno y (+)-Naproxeno.

25. Lo reivindicado es una composición farmacéutica CARACTERIZADO por que abarca una combinación en acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 - 11 y/o una sal farmacéutica en acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 - 18 y/o un componente de la fórmula (I') en acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 - 24 y opcionalmente uno o más agentes auxiliares.

26. Lo reivindicado es una forma de dosis CARACTERIZADO por que abarca una combinación en acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11 y/o una sal farmacéutica en acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 - 18 y/o un compuesto de la fórmula (I') en acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 - 24 y opcionalmente uno o más agentes auxiliares.

27. Lo reivindicado es una forma de dosis en acuerdo con la reivindicación 26, CARACTERIZADO en que es adecuado para administración oral, intravenoso, intraperitoneal, intradermal, intratraqueal, intramuscular, intranasal, transmucosal, subcutáneo o rectal.

28. Lo reivindicado es una forma de dosis en acuerdo con la reivindicación 26 ó 27, CARACTERIZADO en que uno o los dos componentes (a) y (b) es/están

presente en forma de liberación controlada y/o la sal farmacéutica está presente en forma de liberación controlada y/o el componente de la fórmula (I'') está presente en forma de liberación controlada.

- 5 29. Lo reivindicado es una forma de dosis en acuerdo con la reivindicación 26 - 28, CARACTERIZADO en que abarca adicionalmente cafeína.

- 10 30. Lo reivindicado es el uso de una combinación en acuerdo con cualquier reivindicación 1 - 11 CARACTERIZADO en que y/o una sal farmacéutica en acuerdo con cualquier reivindicación 1 - 18 y/o un componente en acuerdo con cualquier reivindicación 1 - 24 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

- 15 31. Lo reivindicado es el uso en acuerdo con la reivindicación 30, CARACTERIZADO 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.

- 20 32. Lo reivindicado es un método de tratamiento de dolor en mamíferos CARACTERIZADO en que comprende la administración de una cantidad efectiva de una combinación en acuerdo con cualquier reivindicación 1 - 11 y/o una sal farmacéutica en acuerdo con cualquier reivindicación 12 - 18 y/o un componente en acuerdo con cualquier reivindicación 19 - 24 a un mamífero.

- 25 33. Lo reivindicado es un método en acuerdo con la reivindicación 32, CARACTERIZADO en que el componente (a) y (b) de la combinación son administrados simultáneamente o secuencialmente al mamífero, en donde el componente (a) puede ser administrado antes o después del componente (b) y en donde los componentes (a) o (b) son administrados a un mamífero por cualquiera
30 o la misma vía de administración.

- 35 34. Lo reivindicado es un método en acuerdo con la reivindicación 32 ó 33, CARACTERIZADO, 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.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 29 DE OCTUBRE DE 2008

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **GRÜNENTHAL GmbH**

(72) Inventor(es) **Klaus SCHIENE y Petra BLOMS-FUNKE**

(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

(30) Prioridad
EUROPEA

(31) No. Prioridad
06008850.5

(32) Fecha
28/04/2006

(33) País
EUROPA

(83) 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 2007/128412**

No. de solicitud: **PCT/EP2007/003631**

4) Título: **COMBINACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE 3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-PROPI)-FENOL Y UN NSAID**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: **29 DE OCTUBRE DE 2008**

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **GRÜNENTHAL GmbH**

2) Inventor(es) **Klaus SCHIENE y Petra BLOMS-FUNKE**

(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
EUROPEA		06008850.5		28/04/2006		EUROPA

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **25/04/2007**

No. de solicitud: **PCT/EP2007/003631**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **15/11/2007**

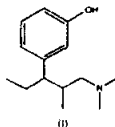
No. Publicación: **WO 2007/128412**

(54) **COMBINACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE 3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-PROPI)-FENOL Y UN NSAIL**

(57) Resumen:

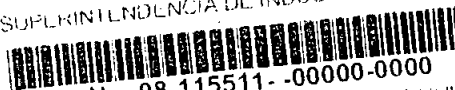
Lo reivindicado es CARACTERIZADO por una combinación que comprende como componente(s):

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



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 ácido correspondiente a ello o cualquier solvente de ello y b) uno mas drogas antiinflamatorias o esteroidales (NSAIDs).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-115511-00000-0000

Fecha: 2008-10-29 11:03:00
Hoja 11 PATENTE/II
Act 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECLACION
Eje: 378 FASENACIONAL
Folios: 60



Comercio
INDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD

☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Sando Edguez
Firma Responsable

Fecha OCT-29-08

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 62

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
RUBIO CAMACHO HUMBERTO
Apoderado(a) y/o Representante de
GRUNENTHAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	08 115511
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/003631
	Fecha inicio fase nacional	28/11/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	7234
	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,

04 DIC. 2008

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

adpall

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No.08-115511

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **602** DE

FECHA **31 DE MARZO DE 2009** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **02 DE JULIO DEL 2009**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☒ X ☐

NO ☐ ☐ ☐