

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda



CSA221030

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-129871

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE CICLO BENZAPRINA
Y ACECLOFENAC EN ASOCIACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

INCREMENTHA P.D. Y I.

DOMICILIO

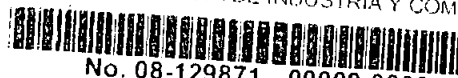
SAO PAULO, BRAZIL

74. APODERADO

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO

22. BOGOTÁ, D. C.,

DICIEMBRE 05/2008



No. 08-129871- -00000-0000

Fecha: 2008-12-05 16:45:45

Trá 11 PATENTELIYII

Act 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NULCRACIONI

Lve 378 FASENACIONALI

Folios: 55

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: INCREMENTHA P. O & I PESQUISA, DESENVOLVIMENTO
E INOVACÃO DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS LTDA

Dirección: Av. Professor Lineu Prestes, nº 2242, Prédio
do CIETEC, Andar Térreo, Sala 11, Cidade
Universitária, Butantã, 05508-000, São
Paulo, SP BRAZIL

Nacionalidad o Domicilio: SÃO PAULO, BRAZIL

Lugar de Constitución: BRAZIL

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN CARLOS URIBE RESTREPO

Dirección: CALLE 93B No. 12 - 48, Piso 4o.

Teléfono: 601 9660

Fax: 611 4209

E-mail: tum@tumnet.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.159.313 TP 54.493

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: JULIO CESAR GAGLIARDI / DANTE ALIRIO JÚNIOR

Dirección: Rua Sansão Alves dos Santos, 343, apto 2507, São Paulo (Brazil) /
Rua Angelo Paris Fornazza 211, Chácara San Antônio, 04728-170

Nacionalidad o Domicilio BRAZIL

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/BR2007/000139

Fecha 06/06/2007

Publicación Internacional No. WO/2007/140555

Fecha 13/12/2007

⑥

Título (54) COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE CICLOBENZAPRINA Y
ACECLOFENAC EN ASOCIACIÓN

⑦

Clasificación Internacional (51)

A01N 37/12 (2006.01), A01N 37/44 (2006.01), A61K 31/195 (2006.01)

⑧

Prioridad

Si ☒

NO ☐

(33) País de Origen

BRAZIL

(32) Fecha

08/06/2006

(31) Número de Solicitud

062179-4

⑨

Comprobante de pago No.

Fecha

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

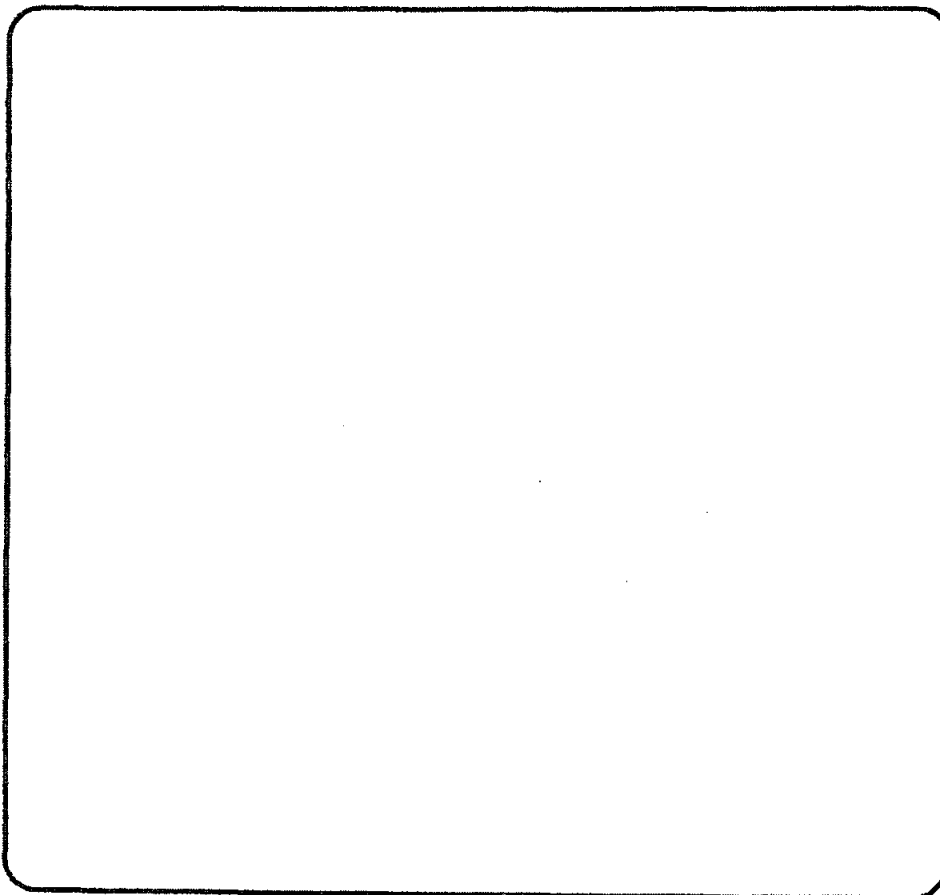
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

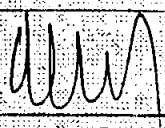


12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN CARLOS URIBE RESTREPO

FIRMA:

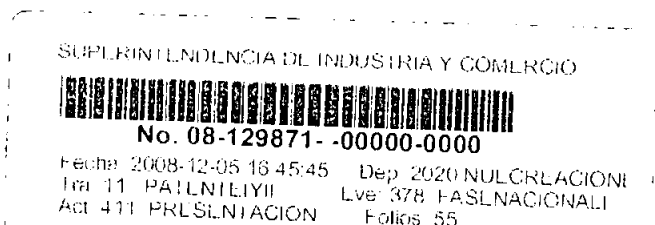

C.C. 79.159.313 T.P. 54.493

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 93,789
FECHA : DICIEMBRE 2 DE 2008



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
TRIANA URIBE & MICHELSEN CONSIGNACION		BANCO DE BOGOTA	062754387	95151744	02/12/2008	1,121,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CARMINATTI, Antonella
Rua Lauro Müller,
No.116, 1505,
22290-160, Rio de Janeiro
BRÉSIL

Date of mailing (day/month/year) 29 October 2008 (29.10.2008)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PI 0602179-4	
International application No. PCT/BR2007/000139	International filing date (day/month/year) 06 June 2007 (06.06.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address -	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address GAGLIARDI, Julio Cesar Rua Sansão Alves dos Santos, 343, apto 2507 São Paulo, SP Brazil	State of Nationality BR	State of Residence BR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☐ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned	
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned	
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Suarez Javier
Facsimile No. +41 22 338 71 30	e-mail pt09.pct@wipo.int
Form PCT/IB/306 (July 2008)	Telephone No. +41 22 338 74 09

5

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CARMINATTI, Antonella
Rua Lauro Müller,
No.116, 1505,
22290-160, Rio de Janeiro
BRÉSILDate of mailing (day/month/year)
12 August 2008 (12.08.2008)Applicant's or agent's file reference
PI 0602179-4International application No.
PCT/BR2007/000139

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
06 June 2007 (06.06.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA.
Av. Dos Bandeirantes 5386
Planalto Paulista
04071-900 São Paulo
Brazil

State of Nationality

BR

State of Residence

BR

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

INCREMENTHA P, D & I PESQUISA, DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO
DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS LTDA
Av. Professor Lineu Prestes, nº2242,
Prédio do CIETEC, Andar Térreo, Sala 11,
Cidade Universitária,
Butantã, 05508-000, São Paulo, SP
Brazil

State of Nationality

BR

State of Residence

BR

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Guadagnino Christine

e-mail pt09.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 09

Facsimile No. +41 22 338 71 30

WORLD
INTELLECTUAL
PROPERTY
ORGANIZATION



IP SERVICES

Home IP Services PATENTSCOPE® Patent Search



Search result: 1 of 1

(WO/2007/140555) PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING CYCLOBENZAPRINE AND ACECLOFENAC IN ASSOCIATION

Biblio. Data	Description	Claims	National Phase	Notices	Documents
--------------	-------------	--------	----------------	---------	-----------

Latest bibliographic data on file with the International Bureau

Pub. No.: WO/2007/140555 International Application No.: PCT/BR2007/000139
Publication Date: 13.12.2007 International Filing Date: 06.06.2007

IPC: A01N 37/12 (2006.01), A01N 37/44 (2006.01), A61K 31/195 (2006.01)

Applicants: INCREMENTHA P, D & I PESQUISA, DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO DE FÁRMACOS E
MEDICAMENTOS LTDA [BR/BR]; Av. Professor Lineu Prestes, nº2242,, Prédio do CIETEC, Andar
Térreo, Sala 11,, Cidade Universitária,, Butantã, 05508-000, São Paulo, SP (BR) (All Except US).
GAGLIARDI, Julio Cesar [BR/BR]; (BR) (US Only).
JÚNIOR, Dante Alario [BR/BR]; (BR) (US Only).

Inventors: GAGLIARDI, Julio Cesar; (BR).
JÚNIOR, Dante Alario; (BR).

Agent: CARMINATTI, Antonella; Rua Lauro Müller,, No.116, 1505,, 22290-160, Rio de Janeiro (BR).

Priority Data: 0602179-4 08.06.2006 BR

Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING CYCLOBENZAPRINE AND ACECLOFENAC IN
ASSOCIATION

Abstract: The present invention relates to an association of active ingredients. More specifically: to an
association of cyclobenzaprine and aceclofenac. Additionally, the present invention is also related to
the use of aceclofenac and cyclobenzaprine, in association for the preparation of a medicine useful in
the treatment of painful muscular diseases, as well as to a method of treatment of painful muscular
diseases using an association of aceclofenac and cyclobenzaprine.

Designated States: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, 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.
African Regional Intellectual Property Org. (ARIPO) (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW)
Eurasian Patent Organization (EAPO) (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
European Patent Office (EPO) (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)
African Intellectual Property Organization (OAPI) (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Publication Language: English (EN)

Filing Language: English (EN)

7

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE CICLOBENZAPRINA Y
ACECLOFENAC EN ASOCIACIÓN**

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una asociación de ingredientes activos. Más específicamente: la composición farmacéutica comprende una asociación de ciclobenzaprina y aceclofenac. Adicionalmente, la presente invención también se relaciona con el uso de aceclofenac y ciclobenzaprina en asociación para preparar un medicamento útil en el tratamiento de condiciones musculares dolorosas, y también con un método para tratar condiciones musculares dolorosas usando una composición farmacéutica que comprende una asociación de aceclofenac y ciclobenzaprina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El aceclofenac, también denominado ácido 2-[2-[2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil]acetil]oxiacético (CAS RN: 89796-99-6), es un agente anti-inflamatorio no esteroideal, con propiedades anti-inflamatorias, analgésicas y antipiréticas destacables. La dosificación usual de aceclofenac, que normalmente se presenta en su forma ácida, es de dos dosis diarias de 100 mg.

La ciclobenzaprina, también denominada 3-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-N,N-dimetil-1-propanamina, es un relajante muscular tricíclico usado en el tratamiento de los espasmos musculares relacionados con condiciones dolorosas de los músculos esqueléticos. Las dosificaciones usuales de ciclobenzaprina (que normalmente se presenta en forma de sal de clorhidrato) son de 3 dosificaciones diarias de 5 mg o 10 mg, y los efectos colaterales principales de la droga se relacionan con la somnolencia y el mareo.

Aunque hay varias referencias sobre el uso combinado de ciclobenzaprina con drogas anti-inflamatorias no esteroideas, los resultados de los estudios clínicos controlados no arrojan conclusiones sobre el beneficio real del uso de dicha asociación, principalmente cuando se consideran los efectos colaterales potenciales de la ciclobenzaprina.

Con el objeto de obtener productos con un perfil de seguridad y eficacia apropiado, que también sean fáciles de administrar, para el tratamiento de enfermedades en las que haya componentes inflamatorios, espasmos dolorosos y contracción muscular excesiva, los presentes inventores observaron que la asociación de ciclobenzaprina con

aceclofenac podía ser especialmente interesante, debido a la gran fuerza analgésica y anti-inflamatoria del aceclofenac, asociada con su perfil de seguridad favorable, su rápido inicio de acción y su efecto prolongado.

En un aspecto complementario, los presentes inventores observaron que, debido a interacciones químicas, resulta particularmente interesante la vehiculización de la ciclobenzaprina y el aceclofenac en productos farmacéuticos que permitan evitar el contacto entre los dos ingredientes activos y/o prevenir estas interacciones.

Dentro del mejor conocimiento de los presentes inventores, en el estado de la técnica actual no hay ninguna publicación relacionada con la eficacia o la seguridad de la asociación específica de aceclofenac con ciclobenzaprina, ni con la interacción química entre dichos ingredientes activos.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En su aspecto principal, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una asociación de (i) ciclobenzaprina, sus sales o solvatos, (ii) aceclofenac, sus sales o solvatos, y opcionalmente, (iii) uno o más excipientes aceptables para

el uso farmacéutico.

De acuerdo con la presente invención, el término asociación comprende productos donde la ciclobenzaprina y el aceclofenac constituyen una única unidad de dosificación (por ejemplo, una única tableta o cápsula), y también las formas de conjuntos de elementos para la vehiculización combinada de las drogas (por ejemplo, ampollas que comprenden tabletas de aceclofenac y tabletas de ciclobenzaprina, o conjuntos de frascos que comprenden cápsulas de ciclobenzaprina y frascos que comprenden cápsulas de aceclofenac).

De acuerdo con la presente invención, el término ciclobenzaprina comprende una ciclobenzaprina en forma de base libre, así como sales de ciclobenzaprina con ácidos orgánicos o inorgánicos, e hidratos o solvatos de ésta. De acuerdo con un aspecto preferido, la ciclobenzaprina se halla en forma de sal de clorhidrato.

De acuerdo con la presente invención, el término aceclofenac comprende aceclofenac en forma ácida, así como sales de aceclofenac con bases orgánicas o inorgánicas, e hidratos o solvatos de éste. De acuerdo con un aspecto preferido, el aceclofenac se halla en forma ácida.

Los ejemplos de excipientes aceptables para el uso farmacéutico se describen, por ejemplo, en la publicación Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a edición, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, EEUU.

En un aspecto preferido de la presente invención, la ciclobenzaprina y el aceclofenac se vehiculizan en formas y/o productos farmacéuticos que permiten evitar el contacto entre los dos ingredientes activos.

Los ejemplos de formas farmacéuticas que permiten evitar el contacto entre los dos ingredientes activos son las tabletas de tres capas, donde cada ingrediente activo está dispuesto en una capa separada por una capa de aislamiento intermedia; las cápsulas que comprenden gránulos basados en ciclobenzaprina y gránulos basados en aceclofenac, por separado y preferiblemente recubiertos; cápsulas que comprenden tabletas basadas en ciclobenzaprina y tabletas basadas en aceclofenac, por separado y preferiblemente recubiertas.

Los ejemplos de productos farmacéuticos que permiten evitar el contacto entre los dos ingredientes son las ampollas que comprenden tabletas de ciclobenzaprina y tabletas de aceclofenac por separado; grupos de frascos que

comprenden cápsulas de aceclofenac y frascos que comprenden cápsulas de ciclobenzaprina por separado; cápsulas y/o tabletas basadas en ciclobenzaprina y aceclofenac que comprenden cristales recubiertos de ciclobenzaprina y/o cristales recubiertos de aceclofenac.

La presente invención no está limitada por el tipo o la vía de liberación de los ingredientes activos, que abarca productos de liberación inmediata, controlada, programada, o productos de desintegración rápida, etcétera. Del mismo modo, la presente invención no se ve limitada por la ruta de administración de los ingredientes activos, que abarca una administración oral, intramuscular, transdérmica, intranasal, rectal, etcétera. De acuerdo con un aspecto preferido, la ruta de administración es oral.

La presente invención se relaciona con asociaciones de ciclobenzaprina y aceclofenac en dosificaciones aceptables para el uso farmacéutico. De acuerdo con un aspecto preferido, la dosificación de aceclofenac, en cada administración, es de aproximadamente 100 mg, y preferiblemente, las dosificaciones de ciclobenzaprina en cada administración son de entre aproximadamente 2,5 mg y aproximadamente 10,0 mg.

En un segundo aspecto preferido, la presente invención comprende el uso de aceclofenac y ciclobenzaprina combinados en la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de enfermedades musculares dolorosas.

En un tercer aspecto preferido, la presente invención se relaciona con un método para el tratamiento de enfermedades musculares dolorosas, que comprende la administración de aceclofenac y ciclobenzaprina combinados.

Los ejemplos de enfermedades musculares dolorosas son el dolor lumbar agudo y crónico, la cervicalgia, el síndrome cervicobraquial, la lumbosciatalgia, el síndrome de fatiga crónica, el síndrome de dolor miofascial, el síndrome de dolor regional complejo, la polimialgia reumática, la polimiositis, la dermatomiositis, entre otros.

De acuerdo con un aspecto preferido, la presente invención comprende la administración simultánea de ciclobenzaprina y aceclofenac, o la administración de ciclobenzaprina y aceclofenac en un intervalo de tiempo menor que 60 minutos entre las dosificaciones de cada droga.

De acuerdo con un aspecto preferido, la presente invención comprende además la administración de una cantidad eficiente de la composición farmacéutica de la presente invención, preferiblemente en dosificaciones de aproximadamente 100 mg de aceclofenac en cada administración, y dosificaciones de entre aproximadamente 2,5 mg y aproximadamente 10 mg de ciclobenzaprina en cada administración.

De acuerdo con otro aspecto preferido, la presente invención comprende una dosificación de dos dosis diarias de ciclobenzaprina y dos dosis diarias de aceclofenac.

EJEMPLOS

A continuación se presentan ejemplos experimentales descriptos de forma detallada, donde se ilustra la presente invención sin limitar su alcance:

Ejemplo 1: Producción de tabletas de 100 mg de aceclofenac

Tamaño del lote: 3960 tabletas

Núcleo de la tableta	
(a) aceclofenac	396 g
(b) celulosa microcristalina	356 g
(c) croscarmellose de sodio	12 g
(d) palmitato de gliceril estearato	8 g

Núcleo de la tableta	
(e) povidona	24 g
(f) alcohol etílico	350 ml

- Se tamizan en malla 20 los ingredientes (a), (b), y la mitad del volumen de (c). Se transfiere a un mezclador-granulador y se mezcla por 5 minutos.

- En un recipiente apropiado, se agrega y se disuelve (e) y (f) para formar la solución de granulación.

- Se agrega la solución de granulación al polvo formado en el primer paso, en el mezclador-granulador, y se procede a mezclar nuevamente hasta que se forma una masa húmeda.

- Se hace pasar la masa húmeda a través de una malla 6 y se seca en un lecho fluido a 37-40°C.

- Se calibra el granulado en una malla recortada de 1,0 mm.

- Se tamiza la otra mitad de (c) en una malla 40, se lo agrega al granulado calibrado y se mezcla por 5 minutos.

- Se tamiza (d) en una malla 60, se lo agrega al granulado y se mezcla por 3 minutos.

- La mezcla final resultante se comprimió en tabletas oblongas usando punciones de 11 x 6,5 mm, donde dichas tabletas presentaron las siguientes características: peso promedio: 202 mg; dimensiones: 11 x 6,5 mm; dureza: entre 4,5 y 12,5 kPa; contenido de humedad de hasta 105°C/10 minutos: máximo de 3%; friabilidad: máximo de 1%.

Producción de tabletas recubiertas:

Suspensión de recubrimiento	
(g) Hipromelosa/macrogol	19 g
(h) Dióxido de titanio	4 g
(i) Polietilenglicol	0,8 g
(j) Agua destilada	250 ml

- En un recipiente apropiado que contiene 200 ml de (j), se agrega (g) bajo agitación y se mantiene la agitación hasta que la solución se torna transparente (I).
- En un recipiente apropiado se prepara la suspensión del pigmento a agregar, (h) sobre 50 ml de (j), y se homogeniza en un agitador por 3 minutos (II).
- Se mezcla la solución (I), (II) y (i) con agitación suave hasta que se forma una suspensión homogénea (suspensión de recubrimiento).

- Se aplica la suspensión de recubrimiento sobre los núcleos de las tabletas por aspersión, en un equipo de recubrimiento apropiado con circulación forzada de aire.

Peso promedio del núcleo de la tableta: 202 mg; peso promedio de la tableta recubierta: 208 mg.

Ejemplo 2A: Producción de tabletas de 2,5 mg de ciclobenzaprina

Tamaño del lote: 3440 tabletas

Núcleo de la tableta:	
(a) clorhidrato de ciclobenzaprina	8,6 g
(b) celulosa microcristalina	68,8 g
(c) fosfato de tricalcio	6,9 g
(d) croscarmellose de sodio	3,1 g
(e) lactosa	100,4 g
(f) estearato de magnesio	1,4 g

- Se tamizan en malla 20 los ingredientes (a), (b), (c), (d) y (e). Se transfiere a un mezclador-granulador y se mezcla por 10 minutos.

- Se tamiza (f) en malla 60, se lo agrega al granulado y se mezcla por 3 minutos.

- La mezcla final resultante se comprimió en tabletas oblongas usando punciones de 6,5 x 3,2 mm, donde dichas tabletas presentaron las siguientes características: peso promedio: 55 mg; dimensiones: 6,5 x 3,2 mm; dureza: entre 4 y 9,0 kPa; contenido de humedad de la tableta a 105°C/10 minutos: máximo de 6%; friabilidad: máximo de 1%.

Producción de tabletas recubiertas:

Suspensión de recubrimiento	
(g) Hipromelosa/macrogol	5,5 g
(h) Dióxido de titanio	1,4 g
(i) Óxido de hierro amarillo	0,1 g
(j) Agua destilada	250 ml

- En un recipiente apropiado que contiene 200 ml de (j), se agrega (g) bajo agitación y se mantiene la agitación hasta que la solución se torna transparente (I).

- En un recipiente apropiado se prepara la suspensión del pigmento a agregar, (h) e (i) sobre 50 ml de (j), y se homogeniza en un agitador por 3 minutos (II).

- Se mezcla (I) y (II) con agitación suave hasta que se forma una suspensión homogénea (suspensión de recubrimiento).

- Se aplica la suspensión de recubrimiento sobre los núcleos de las tabletas por aspersión, en un equipo de recubrimiento apropiado con circulación forzada de aire.

Peso promedio del núcleo de la tableta: 55 mg; peso promedio de la tableta recubierta: 57 mg.

Ejemplo 2B: Producción de tabletas de 5,0 mg de ciclobenzaprina

Tamaño del lote: 3404 tabletas

Núcleo de la tableta:	
(a) clorhidrato de ciclobenzaprina	17,0 g
(b) celulosa microcristalina	138,2 g
(c) fosfato de tricalcio	14,3 g
(d) croscarmellose de sodio	6,5 g
(e) lactosa	195,4 g
(f) estearato de magnesio	3,06 g

El núcleo de la tableta se preparó como en el ejemplo 2A. La mezcla final se comprimió en tabletas oblongas usando punciones de 8,5 x 5 mm, donde dichas tabletas presentaron las siguientes características: peso promedio: 110 mg; dimensiones: 8,5 x 5 mm; dureza: entre 5 y 9,0 kPa; contenido de humedad de la tableta a 105°C/10 minutos: máximo de 6%; friabilidad: máximo de 1%.

Producción de tabletas recubiertas:

Suspensión de recubrimiento	
(g) Hipromelosa/macrogol	9,0 g
(h) Dióxido de titanio	2,0 g
(i) Óxido de hierro amarillo	0,2 g
(j) Agua destilada	250 ml

La suspensión de recubrimiento se produjo como en el Ejemplo 2A.

Peso promedio del núcleo de la tableta: 100 mg; peso promedio de la tableta recubierta: 113 mg.

Ejemplo 2C: Producción de tabletas de 10,0 mg de ciclobenzaprina

Tamaño del lote: 3333 tabletas

Núcleo de la tableta:	
(a) clorhidrato de ciclobenzaprina	33,4 g
(b) celulosa microcristalina	340 g
(c) fosfato de tricalcio	33,3 g
(d) croscarmellose de sodio	13,3 g
(e) lactosa	339,6 g
(f) estearato de magnesio	7,0 g

El núcleo de la tableta se preparó como en el ejemplo 2A. La mezcla final se comprimió en tabletas oblongas usando punciones de 12 x 5,5 mm, donde dichas tabletas

presentaron las siguientes características: peso promedio: 230 mg; dimensiones: 12 x 5,5 mm; dureza: entre 7 y 10,0 kPa; contenido de humedad de la tableta a 105°C/10 minutos: máximo de 6%; friabilidad: máximo de 1%.

Producción de tabletas recubiertas:

Suspensión de recubrimiento	
(g) Hipromelosa/macrogol	19,0 g
(h) Dióxido de titanio	4,0 g
(i) Óxido de hierro amarillo	0,33 g
(j) Agua destilada	250 ml

La suspensión de recubrimiento se produjo como en el Ejemplo 2A.

Peso promedio del núcleo de la tableta: 230 mg; peso promedio de la tableta recubierta: 237 mg.

Ejemplo 3: Conjunto de elementos que contiene tabletas de aceclofenac y tabletas de ciclobenzaprina en ampollas individuales

En una ampolla de PVDC con dos vesículas se acondiciona una tableta de 100 mg de aceclofenac (Ejemplo 1) y una tableta de 5,0 mg de ciclobenzaprina (Ejemplo 2B). Después de cerrar con una lámina de aluminio, se envasan catorce de dichas ampollas en una caja de papel duro, con

instrucciones para tomar el contenido de ampollas en intervalos de 12 horas.

Ejemplo 4: Conjunto de elementos que contiene tabletas de aceclofenac y tabletas de ciclobenzaprina en cartón

Dos tabletas de aceclofenac con una dosificación de 100 mg (Ejemplo 1) se acondicionan en una ampolla con dos vesículas. Dos tabletas de ciclobenzaprina con una dosificación de 10,0 mg (Ejemplo 2C) se acondicionan en una ampolla con dos vesículas. Después de cerrar con una lámina de aluminio, cada una de las dos ampollas se adhiere posteriormente a un cartón hecho de papel duro, con dos líneas de 4 orificios alineados para permitir el corte de las ampollas, con la formación de dos líneas de tabletas en ampollas, donde las vesículas están expuestas a través de los orificios y cada una de las líneas está compuesta por una tableta de aceclofenac y una tableta de ciclobenzaprina. Se envasan cinco de dichos cartones en una caja de papel duro, junto con instrucciones para la administración del contenido de una línea de 2 tabletas, compuesta por una tableta de aceclofenac y una tableta de ciclobenzaprina, en intervalos de 12 horas.

Ejemplo 5. Producción de granulado de aceclofenac

Tamaño del lote: 800 g

Granulado de aceclofenac	
(a) aceclofenac	396 g
(b) celulosa microcristalina	356 g
(c) croscarmellose de sodo	12 g
(d) palmitato de gliceril estearato	8 g
(e) povidona	24 g
(f) alcohol etílico	350 ml

- Se tamizan en malla 20 los ingredientes (a), (b), y la mitad del volumen de (c). Se transfiere a un mezclador-granulador y se mezcla por 5 minutos.

- En un recipiente apropiado, se agrega y se disuelve (e) y (f) para formar la solución de granulación.

- Se agrega y se solubiliza (e) en la solución de granulación.

- Se agrega la solución de granulación al polvo formado en el primer paso, en el mezclador-granulador, y se procede a mezclar nuevamente hasta que se forma una masa húmeda.

- Se hace pasar la masa húmeda a través de una malla 6 y se seca en un lecho fluido a 37-40°C.

- Se calibra el granulado en una malla recortada de 1,0 mm.

- Se tamiza la otra mitad de (c) en una malla 40, se lo agrega al granulado calibrado y se mezcla por 5 minutos.
- Se tamiza (d) en una malla 60, se lo agrega al granulado y se mezcla por 3 minutos.

Ejemplo 6. Producción de granulado de aceclofenac

Tamaño del lote: 767 g

Núcleo de la tableta	
(a) clorhidrato de ciclobenzaprina	33,4 g
(b) celulosa microcristalina	340 g
(c) fosfato de tricalcio	33,3 g
(d) croscarmellose de sodio	13,3 g
(e) lactosa	339,6 g
(f) estearato de magnesio	7,0 g

- Se tamizan en malla 20 los ingredientes (a), (b), (c), (d) y (e). Se transfiere a un mezclador-granulador y se mezcla por 10 minutos.
- Se tamiza (f) en malla 60, se lo agrega al granulado y se mezcla por 3 minutos.

Ejemplo 7: Producción de cápsulas que contienen una tableta basada en aceclofenac y una tableta basada en

ciclobenzaprina

En una cápsula de gelatina de tamaño cero se acondiciona una tableta de aceclofenac con una dosificación de 100 mg (Ejemplo 1) y una tableta de ciclobenzaprina con una dosificación de 5,0 mg (Ejemplo 2B).

Ejemplo 8. Estudio comparativo de clorhidrato de ciclobenzaprina y aceclofenac juntos y aislados

Se colocó una muestra de clorhidrato de ciclobenzaprina puro, una muestra de aceclofenac puro y una muestra de una mezcla clorhidrato de ciclobenzaprina y aceclofenac en una relación de 1 a 1 en frascos de vidrio abiertos, y éstos se colocaron en un horno con una temperatura de 50°C y una humedad relativa de 90%.

El análisis cromatográfico de las muestras después de un período de 30 días indicó una caída significativa del contenido de ciclobenzaprina y aceclofenac en el recipiente donde se habían mezclado los ingredientes activos, mientras que los contenidos permanecieron inalterados en los frascos que estuvieron aislados.

Ejemplo 9. Estudio de la estabilidad de tabletas recubiertas de aceclofenac (100 mg) y tabletas recubiertas de clorhidrato de ciclobenzaprina (10 mg)

Se encapsularon tabletas recubiertas de aceclofenac (Ejemplo 1) y tabletas recubiertas con 10 mg de clorhidrato de ciclobenzaprina (Ejemplo 2C) en cápsulas de gelatina, que luego se envasaron en frascos de vidrio cerrados herméticamente. Las muestras se colocaron en un horno a 40°C y 75% de humedad relativa. Después de un período de 60 días, se analizaron las tabletas y se verificó que el contenido de ingredientes activos se hallaba prácticamente inalterado.

Ejemplo 10: Evaluación de la seguridad y la eficacia de la asociación de clorhidrato de ciclobenzaprina y aceclofenac en comparación con las drogas aisladas

Para evaluar la seguridad y la sinergia de las drogas en asociación en el tratamiento del dolor lumbar agudo en un período de 7 días, se realizará un estudio clínico multicéntrico, de fase IIb/III, con distribución al azar, doblemente ciego, con la evaluación de 228 pacientes, realizado bajo la orientación de médicos calificados.

En el estudio clínico se evaluará (a) la eficacia de la asociación de clorhidrato de ciclobenzaprina y aceclofenac en el tratamiento de la lumbalgia aguda, en comparación con las drogas individuales; (b) la seguridad y la tolerabilidad de la asociación de clorhidrato de

ciclobenzaprina y aceclofenac en el tratamiento del dolor lumbar agudo, en comparación con las drogas individuales; (c) la eficacia y la seguridad de dos dosis diferentes de clorhidrato de ciclobenzaprina (2,5 mg y 5,0 mg) en asociación con aceclofenac.

Para completar el estudio clínico, los pacientes se seleccionarán de acuerdo con los siguientes criterios: (a) hombres y mujeres de entre 18 y 65 años de edad; (b) narración de dolor de espalda en los últimos 5 días, donde el dolor continuo aumenta al intentar realizar movimientos asociados con la palpitación dolorosa en el área dorsal, con irradiación hasta las rodillas. Se incluirán los pacientes que hayan sufrido su primer episodio de dolor y aquellos con dolores recurrentes; y (c) la evaluación de la Escala Visual Analógica (AVS) debe ser ≥ 60 mm en la evaluación basal; y (d) firma del acuerdo de cumplimiento libre y explicación por el comité de ética.

Los pacientes seleccionados se dividirán en 4 grupos que recibirán el siguiente tratamiento: (grupo 1) 100 mg de aceclofenac + 2,5 mg de clorhidrato de ciclobenzaprina BID; (grupo 2) 100 mg de aceclofenac + 5,0 mg de clorhidrato de ciclobenzaprina BID; (grupo 3) 100 mg de aceclofenac BID; (grupo 4) 10 mg de clorhidrato de ciclobenzaprina BID; se

usará Paracetamol 750 como medicamento de rescate.

Para verificar la eficacia, la evaluación se dividirá en dos visitas en el 4° y el 8° día.

En la visita realizada el 4° día se evaluará (a) la reducción de la intensidad del dolor con relación al basal (día 1) mediante la AVS; (b) los cambios en la puntuación del cuestionario de calidad de vida de Roland Morris, en comparación con el basal (día 1).

En la visita realizada el 8° día, el final del tratamiento, se evaluará (a) la reducción de la intensidad del dolor en comparación con el basal (día 1) mediante la AVS; (b) la cantidad de días transcurridos hasta una remisión significativa del dolor, definida como una puntuación de AVS ≤ 10 mm; (c) el cambio en la puntuación del cuestionario de calidad de vida de Roland Morris, en comparación con el basal (día 1); (d) el consumo del medicamento de rescate; (e) la evaluación global del paciente por el médico; y (f) la evaluación global del tratamiento por el paciente mismo.

Para verificar la seguridad del tratamiento se evaluará (a) la narración espontánea de efectos adversos;

(b) cambios en la puntuación del cuestionario de somnolencia diaria de Epworth los días 4 y 8, en comparación con el basal (día 1); y (c) el cumplimiento del tratamiento.

Es importante destacar que la presente invención no se limita a la descripción presentada en la presente documentación, sino que también se contemplan todos los cambios y las adaptaciones que no se aparten del espíritu y el alcance de la invención.

REIVINDICACIONES:

1. Composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende una asociación de (i) ciclobenzaprina, sus sales o solvatos, (ii) aceclofenac, sus sales o solvatos, y opcionalmente, (iii) uno o más excipientes aceptables para el uso farmacéutico.
2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la ciclobenzaprina no está en contacto con el aceclofenac.
3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADA PORQUE comprende aceclofenac y ciclobenzaprina en unidades de dosificación separadas.
4. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADA PORQUE se halla en forma de ampollas que comprenden unidades de dosificación de ciclobenzaprina y unidades de dosificación de aceclofenac por separado.
5. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, CARACTERIZADA PORQUE toma la forma de un grupo de frascos que comprenden unidades de

dosificación de aceclofenac y otros frascos que comprenden unidades de dosificación de ciclobenzaprina por separado.

6. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADA PORQUE se halla en una forma farmacéutica para uso oral.

7. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADA PORQUE comprende aceclofenac y ciclobenzaprina en una sola unidad de dosificación.

8. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADA PORQUE es una tableta.

9. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADA PORQUE es una cápsula dura.

10. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, CARACTERIZADA PORQUE es una tableta multicapa, donde la capa que comprende ciclobenzaprina está separada físicamente de la capa que comprende aceclofenac por una capa intermedia aislante.

11. Composición farmacéutica de acuerdo con la

reivindicación 9, CARACTERIZADA PORQUE es una cápsula que comprende gránulos o tabletas de ciclobenzaprina, y gránulos o tabletas de aceclofenac.

12. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, CARACTERIZADA PORQUE los gránulos o las tabletas de ciclobenzaprina o aceclofenac están recubiertos.

13. Uso de aceclofenac y ciclobenzaprina juntos, CARACTERIZADO PORQUE es en la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de enfermedades musculares dolorosas.

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE comprende la administración simultánea de ciclobenzaprina y aceclofenac, o la administración de ciclobenzaprina y aceclofenac con un intervalo de tiempo entre las dosis de cada droga menor que 60 minutos.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 13 ó 14, CARACTERIZADO PORQUE es en dosis de aproximadamente 100 mg de aceclofenac en cada administración, y dosis de entre aproximadamente 2,5 mg y aproximadamente 10,0 mg de ciclobenzaprina en cada administración.

16. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, 14 ó 15, CARACTERIZADO PORQUE comprende dos dosis diarias de ciclobenzaprina y dos dosis diarias de aceclofenac.

17. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, CARACTERIZADO PORQUE dicha enfermedad muscular dolorosa se selecciona del grupo que consiste en dolor lumbar agudo y crónico, cervicalgia, síndrome cervicobraquial, lumbosciatalgia, síndrome de fatiga crónica, síndrome de dolor miofascial, síndrome de dolor regional complejo, polimialgia reumática, polimiositis, dermatomiositis.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE CICLOBENZAPRINA Y
ACECLOFENAC EN ASOCIACIÓN

RESUMEN

Asociación de ingredientes activos que se relaciona, más específicamente, con una asociación de ciclobenzaprina y aceclofenac. Adicionalmente, se describe el uso de aceclofenac y ciclobenzaprina en asociación para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de enfermedades musculares dolorosas, y también con un método para el tratamiento de enfermedades musculares dolorosas mediante el uso de una asociación de aceclofenac y ciclobenzaprina.

**"PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING CYCLOBENZAPRINE AND
ACECLOFENAC IN ASSOCIATION".**

Field of the invention

The present invention refers to a pharmaceutical
5 composition comprising an association of active
ingredients. More specifically: the pharmaceutical
composition comprises an association of cyclobenzaprine and
aceclofenac. Additionally, the present invention also
refers to the use of aceclofenac and cyclobenzaprine in
10 association for preparing a medicine useful in the
treatment of painful muscular conditions, as well as a
method for treatment of painful muscular conditions using a
pharmaceutical composition comprising an association of
aceclofenac and cyclobenzaprine.

Background of the invention:

15 Aceclofenac, also named 2-[2-[2-[(2,6-
dichlorophenyl)amino]phenyl]acetyl]oxyacetic acid (CAS RN:
89796-99-6) is a nonsteroidal anti-inflammatory agent, with
remarkable anti-inflammatory, analgesic and antipyretic
20 properties. The usual dosage of aceclofenac, normally
presented in its acid form, is of two daily doses of 100
mg.

Cyclobenzaprine, also named 3-(5H-
dibenzo[a,d]cyclohepten-5-ylidene)- N,N-dimethyl-1-
25 propanamine is a tricyclic muscle relaxant used in the
treatment of muscular spasm related with painful
musculoskeletal conditions. Usual dosages of
cyclobenzaprine (normally presented in the form of
hydrochloride salt) are of 3 daily dosages of 5 mg or 10
30 mg, and the main side effects of the drug are related to
drowsiness and dizziness.

Although there are several references about the

combined use of cyclobenzaprine with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, results of clinical controlled studies are non-conclusive about the real benefit of the use of said association, mainly when the potential side effects of cyclobenzaprine are considered.

Aiming for the obtainment of products with a suitable safety and efficacy profile, as well as easiness of administration for the treatment of diseases which have concomitancy between inflammatory, painful spasm and excessive muscular contraction components, the present inventors noted that association of cyclobenzaprine with aceclofenac can be specially interesting, due to the high analgesic and anti-inflammatory strength of aceclofenac associated to its favorable safety profile, its fast action outset and its prolonged effect.

In a complementary aspect, the present inventors noted that, due to chemical interactions, it is particularly interesting the vehiculation of cyclobenzaprine and aceclofenac in pharmaceutical products that avoid contact between the two active ingredients and/or prevent such interactions.

Within the best knowledge of the present inventors, there is not, in the present state of the art, any publication concerning the efficacy and safety of the specific association of aceclofenac with cyclobenzaprine, neither about the chemical interaction between said active ingredients.

Description of the invention

In a first main aspect, the present invention is related to a pharmaceutical composition comprising an association of (i) cyclobenzaprine, its salts or solvates, (ii) aceclofenac, its salts or solvates and, optionally,

(iii) one or more excipients pharmaceutically acceptable.

According to the present invention, the term association comprises products in which cyclobenzaprine and aceclofenac are comprised in a single dosage unit (for example, single tablet or capsule), as well as in the form of kits for combined drug vehiculation (for example; blisters comprising aceclofenac tablets and cyclobenzaprine tablets or set of flasks comprising cyclobenzaprine capsules and flasks comprising aceclofenac capsules).

According to the present invention, the term cyclobenzaprine comprises a cyclobenzaprine in the form of free base, as well as salts of cyclobenzaprine with organic or inorganic acids and hydrates or solvates thereof. According to a preferred aspect, cyclobenzaprine is in hydrochloride salt form.

According to the present invention, the term aceclofenac comprises aceclofenac in acid form, as well as salts of aceclofenac with organic or inorganic bases and hydrates or solvates thereof. According to a preferred aspect, aceclofenac is in acid form.

Examples of pharmaceutically acceptable excipients are, for instance, described in the publication: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, USA.

In a preferred aspect of the present invention, cyclobenzaprine and aceclofenac are vehicled in pharmaceutical forms and/or products that avoid contact between the two active ingredients.

Examples of pharmaceutical forms that avoid contact between two active ingredients are: triple layer tablets wherein each active ingredient is disposed in a separate layer by an intermediate isolating layer; capsules

comprising cyclobenzaprine based granulates and aceclofenac based granulates, separately and preferably coated; capsules comprising cyclobenzaprine based tablets and aceclofenac based tablets, separately and preferably coated.

Examples of pharmaceutical products that avoid contact between the two ingredients are: blisters comprising cyclobenzaprine tablets and aceclofenac tablets, separately; groups of flasks comprising aceclofenac capsules and flasks comprising cyclobenzaprine capsules, separately; cyclobenzaprine and aceclofenac based capsules and/or tablets comprising coated crystals of cyclobenzaprine and/or coated crystals of aceclofenac.

The present invention is not limited by the type or release path of the active ingredients; involving products of immediate, controlled, programmed release, or products of fast disintegration, etc. In the same way, the present invention is not limited by the route of administration of the active ingredients; involving oral, intramuscular, transdermic, intranasal, rectal administration, etc. According to a preferred aspect, the administration route is oral.

The present invention refers to associations of cyclobenzaprine and aceclofenac in pharmaceutically acceptable dosages. According to a preferred aspect, the aceclofenac dosage, in each take, is about 100 mg and preferably cyclobenzaprine dosages in each take are about 2.5 mg to about 10.0 mg.

In a second preferred aspect, the present invention comprises the use of aceclofenac and cyclobenzaprine, together in the preparation of a medicine useful in the treatment of painful muscular diseases.

In a third preferred aspect, the present invention is related to a method for treatment of painful muscular diseases comprising administration of aceclofenac and cyclobenzaprine together.

5 Examples of painful muscular diseases are: acute and chronic low back pain, cervicalgia, cervicobrachial syndrome, lumbosciatalgia, chronic fatigue syndrome, myofascial pain syndrome, complex regional pain syndrome, polymyalgia rheumatica, polymyositis, dermatomyositis,
10 among others.

 According to a preferred aspect, the present invention comprises simultaneously administration of cyclobenzaprine and aceclofenac or administration of cyclobenzaprine and aceclofenac in a time interval less than 60 minutes between
15 the dosages of each drug.

 According to a preferred aspect, the present invention still comprises administration of an effective amount of the pharmaceutical composition of the present invention, preferably, in dosages of about 100 mg aceclofenac in each
20 take and dosages of about 2.5 mg to about 10 mg of cyclobenzaprine in each take.

 According to another preferred aspect, the present invention comprises a dosage of two daily doses of cyclobenzaprine and two daily doses of aceclofenac.

25 **Examples:**

 Experimental examples are following described in a detailed manner that illustrates the present invention without limiting its scope:

Example 1: Production of aceclofenac 100 mg tablets

30 Batch size: 3,960 tablets

Tablet core:	
(a) aceclofenac	396 g

Tablet core:	
(b) microcrystalline cellulose	356 g
(c) sodium croscamelose	12 g
(d) glyceryl stearate palmitate	8 g
(e) Povidone	24 g
(f) Ethyl alcohol	350 mL

- Sieve in mesh 20 the ingredients (a), (b) and half of the (c) volume. Transfer in a mixer-granulator and mix for 5 minutes.

- In a proper recipient, add and dissolve (e) and (f),
5 forming the granulating solution.

- Add the granulating solution over the powder formed in the first step, in the mixer-granulator, and proceed to a new mixture until the formation of a wet mass.

- Pass the wet mass through mesh 6 and dry in a
10 fluidized bed at 37 - 40 °C.

- Calibrate the granulated in 1.0 mm rough mesh.

- Sieve the other (c) half in mesh 40, add to the calibrated granulate and mix for 5 minutes.

- Sieve (d) in mesh 60, add to the granulate and mix
15 for 3 minutes.

- The resulting final mixture was compressed in oblong tablets, with the use of punctures of 11 x 6.5 mm, with the following characteristics: average weight: 202 mg; dimensions: 11 x 6.5 mm; hardness: 4.5 to 12.5 kPa;
20 moisture content to 105°C/10min: maximum of 3%; friability: maximum of 1%.

Coated tablet production:

Coating suspension	
(g) Hypromelose / macrogol	19 g
(h) Titanium dioxide	4 g

Coating suspension	
(i) Polyethylene glycol	0.8 g
(j) Distilled water	250 mL

- In an suitable vessel containing 200 mL of (j), add (g), under agitation and keep agitation until the solution gets clear (I).

5 - Prepare the suspension of the add pigment, in an suitable vessel, (h) over 50 mL of (j) and homogenize in a shaker for 3 minutes (II).

- Mix the solution (I), (II) and (i), with smooth agitation, until the formation of a homogeneous suspension (coating suspension).

10 - Make the application of the coating suspension over the tablet cores, by aspersion, in a coating equipment with air forced circulation.

Average weight of the tablet core: 202 mg; average weight of the coated tablet: 208 mg.

15 **Example 2A: Production of cyclobenzaprine 2.5 mg tablets**

Batch size: 3,440 tablets

Tablet core:	
(a) cyclobenzaprine hydrochloride	8.6 g
(b) microcrystalline cellulose	68.8 g
(c) tricalcium phosphate	6.9 g
(d) sodium croscamelose	3.1 g
(e) lactose	100.4 g
(f) magnesium stearate	1.4 g

20 - Sieve in mesh 20 the ingredients (a), (b), (c), (d) and (e). Transfer for a mixer-granulator and mix for 10 minutes.

42

- Sieve (f) in mesh 60, add to the granulate and mix for 3 minutes.

- The resulting final mixture was compressed in oblong tablets, with the use of punctures of 6.5 x 3.2 mm, with the following characteristics: average weight: 55 mg; dimensions: 6.5 x 3.2 mm; hardness: 4 to 9.0 kPa; tablet's moisture content in 105°C/10 min: maximum of 6%; friability: maximum of 1%.

Coated tablet production:

Coating suspension	
(g) Hypromellose / macrogol	5.5 g
(h) Titanium dioxide	1.4 g
(i) Yellow iron oxide	0.1 g
(j) Distilled water	250 mL

- In an suitable vessel containing 200 mL of (j), add (g), under agitation and keep agitation until the solution becomes clear (I).

- Prepare the suspension of the add pigment, in a suitable vessel, (h) and (i) over 50 mL of (j) and homogenize in a shaker for 3 minutes (II).

- Mix (I) and (II) with smooth agitation, until the formation of a homogeneous suspension (coating suspension).

- Make the application of the coating suspension over the tablet cores, by aspersion, in a coating equipment with air forced circulation.

Average weight of the tablet core: 55 mg; average weight of the coated tablet: 57 mg.

Example 2B: Production of cyclobenzaprine 5,0 mg tablets

Batch size: 3,404 tablets

Tablet core:

43

Tablet core:	
(a) cyclobenzaprine hydrochloride	17.0 g
(b) microcrystalline cellulose	138.2 g
(c) tricalcium phosphate	14.3 g
(d) sodium croscamelose	6.5 g
(e) lactose	195.4 g
(f) magnesium stearate	3.06 g

The tablet's core was prepared as the example 2A. The final mixture was compressed in oblong tablets, with the use of punctures of 8.5 x 5 mm, with the following characteristics: average weight: 110 mg; dimensions: 8.5 x 5 mm; hardness: 5 to 9.0 kPa; tablet's moisture content at 105°C/10 min: maximum of 6%; friability: maximum of 1%.

Coated tablet production:

Coating suspension	
(g) Hypromellose / macrogol	9.0 g
(h) Titanium dioxide	2.0 g
(i) Yellow iron oxide	0.2 g
(j) Distilled water	250 mL

The coating suspension was produced as in Example 2A.

Average weight of the tablet core: 100 mg; average weight of the coated tablet: 113 mg.

Example 2C: Production of cyclobenzaprine 10.0 mg tablets.

Batch size: 3,333 tablets

Tablet core:	
(a) cyclobenzaprine hydrochloride	33.4 g
(b) microcrystalline cellulose	340 g
(c) tricalcium phosphate	33.3 g
(d) sodium croscamelose	13.3 g

44

Tablet core:	
(e) lactose	339.6 g
(f) magnesium stearate	7.0 g

The tablet's core was prepared as the example 2A. The final mixture was compressed in oblong tablets, with the use of punctures of 12 x 5.5 mm, with the following characteristics: average weight: 230 mg; dimensions: 12 x 5.5 mm; hardness: 7 to 10.0 kPa; tablet's moisture content at 105°C/10 min: maximum of 6%; friability: maximum of 1%.

Coated tablet production:

Coating suspension	
(g) Hypromellose / macrogol	19.0 g
(h) Titanium dioxide	4.0 g
(i) Yellow iron oxide	0.33 g
(j) Distilled water	250 mL

The coating suspension was produced as in Example 2A.

Average weight of the tablet core: 230 mg; average weight of the coated tablet: 237 mg.

Example 3: Kit containing aceclofenac tablets and cyclobenzaprine tablets in single blisters.

In a PVDC blister with two vesicles are conditioned: one aceclofenac 100 mg tablet (Example 1) and one cyclobenzaprine 5.0 mg tablet (Example 2B). After the closure with an aluminum foil, fourteen of the said blisters are packed in a hard paper cartridge with the instructions to take the blister content in intervals of 12 hours.

Example 4: Kit containing aceclofenac tablets and cyclobenzaprine tablets in cardboards.

Two aceclofenac tablets with 100 mg of dosage (Example

45

1) are conditioned in a blister with two vesicles. Two cyclobenzaprine tablets with 10.0 mg of dosage (Example 2C) are conditioned in a blister with two vesicles. After the closure with aluminum foil, each of the two blisters are then stick to cardboard made of hard paper, with two lines of 4 orifices, aligned in a way to permit blister's mortise, with the formation of two lines of blistered tablets, with the vesicles exposed through the holes; being each of the lines composed by an aceclofenac tablet and a cyclobenzaprine tablet. Five of said cardboards are packed in a hard paper cartridge, along with intake instructions, at intervals of 12 hours, of the content of one line of 2 tablets, composed by one aceclofenac tablet and one cyclobenzaprine tablet.

Example 5. Production of aceclofenac granulate.

Batch size: 800 g

Aceclofenac granulate:	
(a) aceclofenac	396 g
(b) microcrystalline cellulose	356 g
(c) sodium croscamelose	12 g
(d) glyceryl stearate palmitate	8 g
(e) povidone	24 g
(f) ethylic alcohol	350 mL

- Sieve in mesh 20 the ingredients (a), (b), and half of the (c) volume. Transfer for a mixer-granulator and mix for 5 minutes.

- In a proper recipient, add and dissolve (e) and (f), forming the granulating solution.

- Add and solubilize (e) in the granulating solution.

- Add the granulating solution over the powder formed in the first step, in the mixer-granulator, and proceed to

46

a new mixture until the formation of a wet mass.

- Pass the wet mass through mesh 6 and dry in a fluidized bed to 37 - 40 °C.

- Calibrate the granulate in 1,0 mm rough mesh.

5 - Sieve the other (c) half in mesh 40, add to the calibrated granulate and mix for 5 minutes.

- Sieve (d) in mesh 60, add to the granulate and mix for 3 minutes.

Example 6. Production of aceclofenac granulate.

10 Batch size: 767 g

Tablet core:	
(a) cyclobenzaprine hydrochloride	33.4 g
(b) microcrystalline cellulose	340 g
(c) tricalcium phosphate	33.3 g
(d) sodium croscamellose	13.3 g
(e) lactose	339.6 g
(f) magnesium stearate	7.0 g

- Sieve in mesh 20 the ingredients (a), (b), (c), (d) and (e). Transfer for a mixer-granulator and mix for 10 minutes.

15 - Sieve (f) in mesh 60, add to the granulate and mix for 3 minutes.

Example 7: Production of capsules containing one aceclofenac based tablet and one cyclobenzaprine based tablet.

20 In a zero size gelatin capsule are conditioned: one aceclofenac tablet with 100 mg dosage (Example 1) and one cyclobenzaprine tablet with 5.0 mg dosage (Example 2B).

Example 8. Comparative stability study of cyclobenzaprine hydrochloride and aceclofenac together and in an isolate manner.

47

One sample of pure cyclobenzaprine hydrochloride, one sample of pure aceclofenac and one sample of a mixture of cyclobenzaprine hydrochloride and aceclofenac in a ratio of 1 to 1 were disposed in opened glass flasks and were put in an oven with temperature of 50°C and relative moisture of 90%.

The chromatographic analysis of the samples after a 30 day period showed a significant drop in the content of cyclobenzaprine and aceclofenac in the flask in which the active ingredients were mixed, while the active contents remained unaltered in the flasks that were isolated.

Example 9. Study of stability of aceclofenac coated tablets (100 mg) and cyclobenzaprine hydrochloride coated tablets (10 mg).

Aceclofenac coated tablets (Example 1) and 10 mg cyclobenzaprine hydrochloride coated tablets (Example 2C) were encapsulated in gelatin capsules, which were then packaged in glass flasks hermetically closed. The samples were put in an oven at 40°C and 75% of relative moisture. After a 60 day period the tablet analysis was made, and it was verified that the content of the actives was practically unaltered.

Example 10: Evaluation of the safety and efficacy of the association of cyclobenzaprine hydrochloride and aceclofenac in comparison with the isolated drugs.

To evaluate the safety and synergism of the drugs in association in the treatment of acute low back pain in the 7 day period, a multicentric clinical study will be made, phase IIb/III, randomized, double-blind, with 228 assessable patients, conducted under the orientation of qualified physicians.

In the clinical study will be evaluated: (a) the

48

efficacy of the association of cyclobenzaprine hydrochloride and aceclofenac in the treatment of acute lombalgia in comparison with the single drugs; (b) the safety and tolerability of the association of cyclobenzaprine hydrochloride and aceclofenac in the treatment of acute low back pain in comparison with the single drugs; (c) the efficacy and safety of two different doses of cyclobenzaprine hydrochloride (2.5 mg and 5.0 mg) in association with aceclofenac.

For the fulfillment of the clinical study the patients will be selected in accordance with the following criteria: (a) men and women between 18 and 65 years old; (b) back pain narration in the last 5 days, the continuous pain being increased by movement attempts associated with the painful palpation in the back area, with irradiation at maximum to the knees. Will be included both patients that had its first pain episode, as the ones with recurrent pain; and (c) evaluation of the Analogical Visual Scale (AVS) must be ≥ 60 mm in the basal evaluation; and (d) signature of the term of compliance free and explained by the ethical committee.

The selected patients will be divided in 4 groups that will receive the following treatment: (group 1) aceclofenac 100 mg + cyclobenzaprine hydrochloride 2.5 mg BID; (group 2) aceclofenac 100 mg + cyclobenzaprine hydrochloride 5.0 mg BID; (group 3) aceclofenac 100 mg BID; (group 4) cyclobenzaprine hydrochloride 10 mg BID; Paracetamol 750 will be used in the rescue medicine.

To verify the efficacy the evaluation will be divided in two visits in the 4th and 8th days.

In the visit made in the 4th day will be evaluated: (a) the reduction of pain intensity in relation with the

49

basal (day 1) through AVS; (b) changes in the punctuation of the questionnaire of Roland Morris' life quality in comparison with the basal (day 1).

In the visit made in the 8th day, end of treatment, will be evaluated: (a) the intensity's reduction of the pain in comparison to the basal (day 1) through AVS; (b) the number of days for the significant pain remission, defined as punctuation in AVS $\leq$ 10 mm; (c) change in the punctuation of the questionnaire of Roland Morris' life quality in comparison with the basal (day 1); (d) rescue medicine's consumption; (e) patient's global evaluation by the physician; and (f) treatment's global evaluation by the patient itself.

To verify the treatment's safety will be evaluated: (a) the spontaneous narration of adverse events; (b) changes in the punctuation of the questionnaire of Epworth's daytime somnolence in the days 4 and 8 compared with the basal (day 1); and (c) the compliance to the treatment.

It is important to highlight that the present invention is not limited to the description here presented, also contemplating all changes and adaptations that does not apart from the spirit and scope of the invention.

10

CLAIMS

1. Pharmaceutical composition wherein it comprises an association of: (i) cyclobenzaprine, its salts or solvates, (ii) aceclofenac, its salts or solvates and, optionally, (iii) one or more pharmaceutically acceptable excipients.

2. Pharmaceutical composition according to claim 1 wherein cyclobenzaprine is not in contact with aceclofenac.

3. Pharmaceutical composition according to claim 1 or 2 wherein it comprises aceclofenac and cyclobenzaprine in separated dosage units.

4. Pharmaceutical composition according to any of the preceding claims wherein it is in the form of blisters comprising cyclobenzaprine dosage units and aceclofenac dosage units, separately.

5. Pharmaceutical composition according to claim 1, 2 or 3 wherein it is in the form of a group of flasks comprising aceclofenac dosage units and other flasks comprising cyclobenzaprine dosage units, separately.

6. Pharmaceutical composition according to any of the preceding claims wherein it is in the oral usage's pharmaceutical form.

7. Pharmaceutical composition according to any of the preceding claims wherein it comprises aceclofenac and cyclobenzaprine in a single dosage unit.

8. Pharmaceutical composition according to claim 7 wherein it is a tablet.

9. Pharmaceutical composition according to claim 7 wherein it is a hard capsule.

10. Pharmaceutical composition according to claim 8 wherein it is a multilayer tablet in which the layer comprising cyclobenzaprine is physically separated

57

from the layer comprising aceclofenac by an isolating intermediate layer.

11. Pharmaceutical composition according to claim 9 wherein it is a capsule comprising cyclobenzaprine granules or tablets and aceclofenac granules or tablets.
12. Pharmaceutical composition according to claim 11 wherein the referred cyclobenzaprine or aceclofenac granules or tablets are coated.
13. Use of aceclofenac and cyclobenzaprine together wherein it is in the preparation of a medicine useful in the treatment of painful muscular diseases.
14. Use according to claim 13 wherein it comprises simultaneously administration of cyclobenzaprine and aceclofenac or administration of cyclobenzaprine and aceclofenac in a time interval, between the doses of each drug, of less than 60 minutes.
15. Use according to claim 13 or 14 wherein it is in doses of about 100 mg of aceclofenac in each take, and doses of about 2.5 mg to about 10.0 mg of cyclobenzaprine in each take.
16. Use according to claim 13, 14 or 15 wherein it comprises two daily doses of cyclobenzaprine and two daily doses of aceclofenac.
17. Use according to any claims from 13 to 16 wherein said painful muscular disease is selected from the group consisting of: acute and chronic low back pain, cervicalgia, cervicobrachial syndrome, lumbosciatalgia, chronic fatigue syndrome, myofascial pain syndrome, complex regional pain syndrome, polymyalgia rheumatica, polymyositis, dermatomyositis.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to an association of active ingredients. More specifically: to an association of cyclobenzaprine and aceclofenac. Additionally, the present invention is also related to the use of aceclofenac and cyclobenzaprine, in association for the preparation of a medicine useful in the treatment of painful muscular diseases, as well as to a method of treatment of painful muscular diseases using an association of aceclofenac and cyclobenzaprine.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 December 2007 (13.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/140555 A1

(51) International Patent Classification:

A01N 37/12 (2006.01) A61K 31/195 (2006.01)
A01N 37/44 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/BR2007/000139

(22) International Filing Date:

6 June 2007 (06.06.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0602179-4 8 June 2006 (08.06.2006) BR

(71) Applicant (for all designated States except US): BIOLAB
SANUS FARMACÊUTICA LTDA. [BR/BR]; Av. Dos
Bandeirantes 5386, Planalto Paulista, 04071-900 São Paulo
(BR).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): JÚNIOR, Dante
Alario [BR/BR]; Rua Ângelo Paris Fornazza 211, Chácara
Santo Antônio, 04728-170 São Paulo (BR).

(74) Agents: DI BLASI, Gabriel et al.; Rua do Ouvidor 121,
11º andar, Centro, 20040-030 Rio De Janeiro (BR).

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

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

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING CYCLOBENZAPRINE AND ACECLOFENAC IN ASSOCI-
ATION

(57) Abstract: The present invention relates to an association of active ingredients. More specifically: to an association of cy-
clobenzaprine and aceclofenac. Additionally, the present invention is also related to the use of aceclofenac and cyclobenzaprine, in
association for the preparation of a medicine useful in the treatment of painful muscular diseases, as well as to a method of treatment
of painful muscular diseases using an association of aceclofenac and cyclobenzaprine.

WO 2007/140555 A1

54

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR07/00139

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: A01N 37/12(2006.01);37/44(2006.01);A61K 31/195(2006.01)

USPC: 514/563

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)

U.S. : 514/563

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 practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6,599,529 B1 (SKINHOJ et al) 29 July 2003 (29.07.2003), abstract, columns 17-18.	1-3, 13 and 14
Y	US 2003/0068365 A1 (SUVANPRAKORN et al) 10 April 2003 (10.04.2003), abstract, pages 5, 12 and 17.	1-3, 13 and 14

☐ 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	"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
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

27 September 2007 (27.09.2007)

Date of mailing of the international search report

09 OCT 2007

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

Leonard M. Williams
Telephone No. 571-272-1600

Felicia D. Roberts
for

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR07/00139

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-12 and 15-17
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

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 ☐

Sandra Barbera
Firma Responsable

Fecha Nov. Dic. 03 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

Bogotá,
2020

Doctor(a)
URIBE RESTREPO JUAN CARLOS

REFERENCIA	Radicación No.	8 129871
	Solicitud internacional	PCT/BR2007/000139
	Fecha inicio fase nacional	08/01/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0610

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

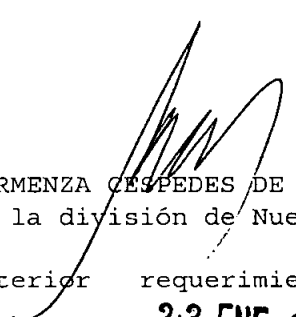
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud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

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

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 8 129871



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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 23 ENE. 2009
adpall