

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COM

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Radicacion : 00016324 00000005

Folios: 7

Fecha (AMD): 2002-10-24 13:02:32

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF: Expediente 00-016-924

TÍTULO SOLICITADO: "Composiciones que comprenden compuestos antiepilépticos de Gabapentina, pregabalina y análogos junto con antagonistas de NMDA y NSAID, con propiedades analgésicas"

SOLICITANTE: Warner Lambert Company

APODERADO: Rodolfo Rodríguez Madrid

TRÁMITE: Sustentación de Oposición

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad TECNOQUÍMICAS S.A., en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, y estando dentro de los términos de la prórroga solicitada, por medio del presente escrito, me permito ratificar y sustentar los argumentos del escrito principal de oposición, también radicado dentro del plazo de ley ante esa entidad.

I. RATIFICACIÓN

La combinación pretendida por la solicitud, que contiene al menos un compuesto antiepiléptico y una cantidad efectiva de al menos un compuesto antagonista de NMDA y NSAID, carece de nivel inventivo, en virtud del conocimiento individual y combinado de éstos. Así mismo, se pretende la protección de la utilización de agentes antiepilépticos ahora como analgésicos para el tratamiento del dolor.

II. COMPLEMENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Existen medicamentos en el mercado para el tratamiento de la epilepsia tales como FRISIUM (clobazam). La literatura farmacéutica reconoce la posibilidad de administrar medicación adicional a los pacientes con esta enfermedad, que no puedan ser controlados suficientemente con la terapia básica correspondiente. En este caso deben administrarse

dosis altas de **FRISIUM** y debe contarse con la posibilidad de una potenciación del efecto cuando se toma simultáneamente con otros medicamentos de acción sedante central como analgésicos o tranquilizantes¹.

Lo anterior muestra, sin más, que la administración de antiepilépticos en combinación con analgésicos, es una posibilidad revelada en la literatura farmacéutica con anterioridad a la fecha de prioridad de la presente solicitud y por lo tanto la solicitud carece de nivel inventivo. El objeto de hacer este tipo de combinaciones es lograr un mayor efecto que el que se lograría mediante la administración individual de cada uno de los agentes. A esto se le conoce como Interacción Farmacológica (IF) que se define como "respuesta farmacológica o clínica que ante la administración de una combinación de F -fármacos- resulta diferente de aquella que es anticipada a partir de los efectos conocidos para cada uno de los miembros de la combinación, cuando éstos se administran individualmente"². Hago notar que las IF más comunes son aquellas que involucran potenciaciones farmacodinámicas mutuas de fármacos que actúan a nivel del sistema nervioso central entre los cuales se encuentran los antihistamínicos y los **antiepilépticos**. Esto significa, una vez más, la utilización de este tipo de fármacos para llevar a cabo combinaciones que potencian el efecto de éstos.

Por otra parte, el dolor en la esclerosis múltiple (EM) puede derivarse de múltiples causas y se caracteriza por la presencia del dolor en los músculos del cuerpo por la mala postura o la contracción muscular, entre otros. El documento que se anexa a este escrito, titulado "*Tratamientos sintomáticos en la esclerosis múltiple (I I) el dolor*" del Dr. Fernando Castellanos Pinedo, en su página 3 ilustra claramente los mecanismos alternativos que pueden ser utilizados para el tratamiento del dolor. Inicialmente se lleva a cabo un tratamiento farmacológico con fármacos conocidos como la carbamazepina u otros anticonvulsivantes como la difenilhidantoina. Así mismo, tanto el dolor crónico como otros tipos de dolor, pueden mejorar con otros antiepilépticos, como la gabapentina o el topiramato. Hago notar, que la solicitud colombiana pretende reivindicar una combinación de una cantidad efectiva de al menos un compuesto antiepiléptico con propiedades que alivian el dolor, seleccionados entre la **Gabapentina**, Pregabalina y **Carbamazepina**, entre otros. Lo anterior demuestra que antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud, existían publicaciones en literatura farmacológica que señalaran la utilización de anticonvulsivantes para el tratamiento del dolor.

¹ www.aventis.com. Productos clasificación general. Julio/97

² www.farmakos.com. BARATTI, Carlos M. Bases Farmacológicas de las Reacciones Adversas a los Fármacos y de las Interacciones Medicamentosas. Aunque no se conoce la fecha de publicación del documento anexo, todos los escritos que se citan como bibliografía, fueron publicados con anterioridad a la fecha de prioridad de la solicitud colombiana CO-00-016-924.

76A

Así mismo, el documento establece la posibilidad de abordar al paciente con EM y dolor crónico, con la utilización de alguno de los fármacos anteriormente mencionados, probándolos en forma individual inicialmente y si no hay una respuesta a ninguno de ellos, en combinación. Los **analgésicos** simples como el paracetamol o el metamizol, pueden ser de ayuda en algunos enfermos. Lo anterior indica claramente que la combinación de estos con anticonvulsivantes o antiepilépticos produce un efecto mejorado que el que produciría la administración de estos en forma individual.

III. PRUEBAS

Además de las solicitadas en el escrito de oposición, y de aquellas que oficiosamente considere el despacho, ruego que se tengan como tales las siguientes:

3.1 Copia íntegra del artículo "Tratamientos sintomáticos en la esclerosis múltiple (I 1) el dolor". CASTELLANOS PINEDO, Fernando. Aunque el artículo no señala su fecha de publicación, uno de los documentos que se citan como bibliografía tiene fecha de 1998, fecha anterior a la de la prioridad de la solicitud colombiana CO-00-016-924.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P. 44655 del C. S de la J.

4
26

TRATAMIENTOS SINTOMÁTICOS

EN LA ESCLÉROSIS MÚLTIPLE (II)

EL DOLOR

Dr. D. Fernando Castellanos Pinedo
Neurólogo Colaborador de la

AEDEM

• INTRODUCCIÓN

El dolor en la EM puede deberse a múltiples causas, en algunas de ellas la enfermedad participa directamente, mientras que en otras el dolor es una consecuencia de algún otro síntoma, por ejemplo la espasticidad. En este último caso, una mala postura o la simple contracción muscular provoca un dolor cuyo origen podríamos calificar de "mecánico". Sin embargo, como hemos dicho, el proceso intrínseco de la enfermedad puede también provocar dolor por sí mismo, de forma aguda, asociado por ejemplo a una lesión desmielinizante con inflamación activa, o crónica, cuando existe una lesión ya irreversible que afecta a las vías que conducen la sensibilidad.

• SÍNTOMAS DOLOROSOS EN LA EM

El dolor en la EM es más frecuente de lo que se creía hace unos años, pudiendo afectar entre un 30-65% de los pacientes. Existen unos síndromes dolorosos que son más típicos de la EM:

1. Neuralgia del trigémino: aunque ésta es una entidad que también vemos en la población normal, es mucho más frecuente entre los enfermos de EM. Consiste en un dolor muy intenso que dura segundos o pocos minutos, aparece de forma abrupta en un lado de la cara y puede irradiarse hacia el ojo, la mejilla o el mentón, según la rama del nervio afectada. En la EM este síntoma tiende a afectar a ambos lados de la cara con más frecuencia que en la población normal. El tratamiento consiste en el uso de fármacos como la carbamacepina (Tegretol) u otros anticonvulsivantes (ver más adelante). El curso es variable y puede haber periodos de remisión espontánea o incluso desaparecer. En casos resistentes puede recurrirse a algunas técnicas neuroquirúrgicas (rizotomía o

termocoagulación del nervio).

2. Fenómeno de Lhermitte: incluimos aquí este síntoma aunque muchos pacientes no lo consideran exactamente doloroso. Consiste en una sensación repentina de descarga eléctrica que desciende desde el cuello hacia la espalda y las extremidades, coincidiendo a menudo con flexionar el cuello hacia delante. Los pacientes que tienen este síntoma habitualmente presentan lesiones en la médula espinal cervical. No es frecuente que este sea un síntoma persistente en la EM y generalmente aparece asociado a un brote junto con otros síntomas de afectación de la médula cervical. Cuando es frecuente o molesto puede utilizarse carbamacepina, aunque la respuesta al fármaco es más irregular que en otros síndromes.
3. Espasmos tónicos: este es un síntoma si no único, al menos muy peculiar de la EM. Consiste en una contractura muscular que provoca la extensión de uno o los dos miembros de un lado, de aparición también brusca, con una duración de 30 segundos a 2 minutos. Puede ser dolorosa en la mitad de los casos. El origen de estas contracciones no está claro, pero suelen responder bien a la carbamacepina.
4. Prurito: algunos pacientes presentan ataques de picazón o prurito que, aunque estrictamente no pueden describirse como dolor, crean una sensación de malestar a menudo mayor que en cuadros que llamamos dolorosos, y en algunos casos los pacientes han llegado a provocarse graves lesiones cutáneas por rascado. Estos ataques de picor pueden tener cualquier localización y duran 20 ó 30 minutos, pudiendo repetirse varias veces a lo largo del día. Afortunadamente, suelen durar unas semanas para después remitir espontáneamente. Responde mal a tratamiento con carbamacepina y existe muy escasa experiencia con otros fármacos.

Aparte de estos síntomas más o menos típicos de la EM, algunos pacientes también sufren dolor crónico, habitualmente como consecuencia de la lesión irreversible de vías sensitivas. Este dolor puede tener cualquier localización aunque es más frecuente en las extremidades. En otros casos con lesiones medulares a la altura del tórax, el dolor puede tener una distribución "en cinturón", como una banda dolorosa que abrazara el pecho o el abdomen. Los pacientes suelen describir el dolor como "quemante" o como un escozor, o también con sensación de hormigueo y pinchazos. A veces, sobre un dolor fijo de intensidad más o menos moderada, los pacientes sufren ataques de dolor más fuerte, que puede llegar a tener una cualidad eléctrica ("es como un calambre"). En estos casos el dolor puede aparecer espontáneamente, pero a menudo es provocado o agravado por el simple roce de la zona afectada con algún objeto o con la ropa, la sábana, etc. Este dolor puede empeorar por la noche y también con el calor o el ejercicio.

• TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO

6
270

El tratamiento de esta forma de dolor es a menudo complejo y desesperante para médico y paciente. Inicialmente se intentará tratamiento farmacológico, siendo los fármacos más utilizados la carbamacepina y algunos antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina (Tryptizol). También se han utilizado otros anticonvulsivantes como la difenilhidantoina (Epanutin o Neosidantoina). Recientemente, se ha comprobado que tanto el dolor crónico en extremidades como otros tipos de dolor en la EM (neuralgia del trigémino, sobre todo) pueden mejorar con algunos de los nuevos fármacos antiepilépticos, como la gabapentina (Neurontin), la lamotrigina (Lamictal, Labileno) o el topiramato (Topamax).

El abordaje del paciente con EM y dolor crónico no atribuible a otra causa consistirá en la utilización de alguno de estos fármacos, probándolos de uno en uno inicialmente y, si no hay respuesta a ninguno de ellos, en combinación. Los analgésicos simples, como el paracetamol (Termalgín, Gelocatil) o el metamizol (Nolotil), pueden ser de ayuda en algunos enfermos pero raramente sirven de algo en el paciente con dolor crónico grave. El uso de derivados de la morfina como el tramadol (Adolonta), por vía oral, o el fentanilo (Durogesic), por vía subcutánea, debe hacerse con precaución y, si no suponen ningún alivio, deben suspenderse. Si el dolor está localizado en un área cutánea no muy extensa, una alternativa puede ser el uso de crema anestésica de capsaicina (Capsidol).

Como en cualquier proceso con dolor crónico, las técnicas de retroalimentación, de relajación o la acupuntura pueden ser de utilidad y no deben ser despreciadas.

Cuando el dolor es incapacitante y resistente a todos estos tratamientos, es conveniente que el paciente sea evaluado por una Unidad de Tratamiento del Dolor, donde puede valorarse la conveniencia de alternativas de tratamiento como la estimulación nerviosa transcutánea, el bloqueo químico con fenol de las raíces nerviosas o la administración de anestésicos o mórficos en infusión continua. En aquellos casos más graves y resistentes a todos los tratamientos anteriores, lo que afortunadamente no es muy frecuente, puede considerarse incluso la sección de las raíces posteriores o de los cordones posteriores de la médula.

• OTRAS CAUSAS DEL DOLOR

Como ya hemos mencionado otras veces, conviene recordar que no todos los síntomas que padece el paciente con EM se deben a la EM, y que siempre es necesario tener en cuenta otras posibles causas de dolor, porque si no estaremos perdiendo el tiempo y la oportunidad de recibir un tratamiento adecuado. Entre los procesos que más frecuentemente pueden provocar dolor en los pacientes con EM podemos citar los siguientes: dolor abdominal causado por estreñimiento y/o flatulencia, dolor en el vientre bajo por espasmo o distensión de la vejiga, dolor dorsal o lumbar por fracturas vertebrales (que son más frecuentes en los pacientes en tratamiento crónico con esteroides y/o inmovilizados), dolor por úlceras de decúbito y dolor de espalda por patología degenerativa de columna (artrosis, hernias

discales).

Por otro lado, conviene también recordar que el dolor de cabeza no es un síntoma atribuible a la EM salvo en circunstancias muy excepcionales: una neuritis óptica puede cursar con dolor ocular o retro-ocular ("por detrás del ojo"), la afectación de las raíces cervicales más altas puede provocar dolor en la parte posterior de la cabeza, habitualmente en un lado. Pero, en general, cuando un paciente con EM tiene dolor de cabeza la causa hay que buscarla en otro sitio. Las jaquecas o migrañas son bastante frecuentes en la población general y suelen aparecer a la misma edad en la que debutan muchos pacientes con EM, entre los 20 y los 30 años, por lo que ambas entidades pueden ocurrir juntas en un mismo paciente con relativa frecuencia. La depresión y ansiedad que con frecuencia sufren los enfermos pueden asociarse también a un dolor crónico de cabeza que denominamos cefalea tensional, susceptible de mejorar con tratamiento psiquiátrico.

Bibliografía

Moulin DE. Pain in central and peripheral demyelinating disorders. Neurol Clin 1998; 16: 889-98.

Schapiro RT, Baumhufner RW, Tourtellote WW. Esclerosis Múltiple: un punto de vista clínico para su manejo. En Raine CS, McFarland HF, Tourtellote WW (eds.): Esclerosis Múltiple, bases clínicas y patogénicas. Chapman & Hall (Londres). Edición en español: Editores Médicos, S.A. (Madrid), 2000; págs.: 391-417.



772
375
2005-01-27

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor
Carlos Maya Rodríguez
Apoderado

Oficio N°
1931

REFERENCIA	Radicación	00 16924
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	015

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 16924, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 3-20
- . Ejemplos: folios 20-24
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: reivindicaciones 1-13 (folios 136-138), reivindicaciones 14-21 (folios 32-33)
- . Observaciones presentadas: folios 150-212 y folios 215-221
- . No se presentó respuesta a las observaciones
- . Se reivindica prioridad presentada en Estados Unidos, el 10.03.99, bajo el número 60/123739

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 21 de la presente solicitud, se refiere a combinaciones de una cantidad efectiva de al menos un antiepiléptico con propiedades que alivian el dolor y una cantidad efectiva de al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en antagonistas del receptor (NMDA).

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/185 // 31/13

Análisis a las oposiciones presentadas y a la respuesta a tales oposiciones realizadas por el solicitante

Después de la lectura de los argumentos presentados por el señor José Luís Reyes, se concluye lo siguiente:

Las oposiciones presentadas por el Dr. Reyes se fundamentan en que la utilización de la Gabapentina, la pregabalina y análogos como analgésicos constituye un segundo uso, puesto que son principios activos que han sido tradicionalmente empleados para el tratamiento de la epilepsia. De otra parte, se dice que los agentes analgésicos NMDA y NSAID son ampliamente conocidos en la industria farmacéutica en forma individual y combinada, su indicación terapéutica y su empleo en composiciones farmacéuticas analgésicas han sido revelados con amplia antelación a la fecha de prioridad de la solicitud colombiana. También se dice que la combinación de de varios fármacos es una técnica frecuentemente utilizada en farmacología citando diferentes ejemplos de diferentes combinaciones de principios activos presentes en el mercado. Cita que las reivindicaciones son indeterminadas y finalmente adjunta un artículo donde se menciona la combinación de antiepilépticos con analgésicos que data del año 2002.

El solicitante no respondió a los argumentos presentados.

Teniendo en cuenta lo anterior, en la oposición se demuestra que anterior a la fecha de prioridad reivindicada, el estado de la técnica muestra de manera clara la existencia de los principios antiepilépticos mencionados en la presente solicitud, así como de los analgésicos, pero de manera separada. En cuanto a los argumentos de la obviedad de la combinación teniendo en cuenta los ejemplos presentados, no es claro que, basándose en las combinaciones de ergotamina-cafeína o con los productos Winadine o Algimide, se pueda llegar a las combinaciones que se pretenden proteger; en cuanto al artículo presentado, es claro que su fecha de publicación es posterior a la fecha de prioridad de la presente solicitud y no se puede tener en cuenta como documento relevante para el análisis de la patentabilidad de la solicitud.

En conclusión, las oposiciones presentadas no son fundadas y no se tendrán en cuenta para la evaluación de la patentabilidad de la presente solicitud.

Claridad de la solicitud

El art. 30 de la decisión 486 establece que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

Teniendo en cuenta lo anterior, el objeto de la solicitud no es claro, puesto que se reivindican combinaciones farmacéuticas que se pueden asimilar como método de tratamiento, ya que de la manera en que se encuentran redactadas las reivindicaciones, se entiende que se están reivindicando los principios activos por separado para ser administrados de manera secuencial.

Si el solicitante pretende proteger una composición farmacéutica que contenga los principios activos que se reivindican, se le recuerda que una composición farmacéutica se debe caracterizar por sus componentes específicos (principios activos y auxiliares), así como la proporción de los mismos dentro de ésta, por ende, las composiciones que se pretenden proteger no son claras por sí mismas.

El uso de términos como “con propiedades que alivian el dolor” y “cantidad efectiva” no definen de manera precisa las composiciones que se pretenden proteger.

Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso.

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 10.03.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	WO 9908670	“Análogos de GABA para prevenir y tratar daño gastrointestinal”	25.02.99
2	WO 9807447	“Anticonvulsivante que contiene una composición para el tratamiento del dolor neuropático”	26.02.98

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la NOVEDAD

El artículo 16 de la decisión 486 contempla que *"Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica"*

La publicación WO 9908670 revela una composición que comprende un NSAID y un análogo de GABA, dentro de los NSAID se incluyen sulindac, naproxeno, diclofenaco y se incluye dentro de los análogos de GABA la gabapentina y la pregabalina.

La solicitud WO 9807447 publica composiciones terapéuticas que incluyen un anticonvulsivante (pregabalina, lamotrigina) y un antagonista de NMDA (dextrometorfan, dextrofan)

Comparando elemento por elemento, muchas de las composiciones de la presente solicitud son iguales a las de las anterioridades citadas y pueden afectar la novedad de la presente solicitud.

225

Evaluación del NIVEL INVENTIVO

El art. 18 de la Decisión 486 contempla "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"

La publicación WO 9908670 revela una composición que comprende un NSAID y un análogo de GABA, dentro de los NSAID se incluyen sulindac, naproxeno, diclofenaco y se incluye dentro de los análogos de GABA la gabapentina y la pregabalina.

La solicitud WO 9807447 publica composiciones terapéuticas que incluyen un anticonvulsivante (pregabalina, lamotrigina) y un antagonista de NMDA (dextrometorfan, dextrofan)

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar combinaciones y composiciones de anticonvulsivantes y analgésicos, es una derivación evidente del estado de la técnica ya que los documentos citados enseñan composiciones similares que persiguen el mismo propósito.

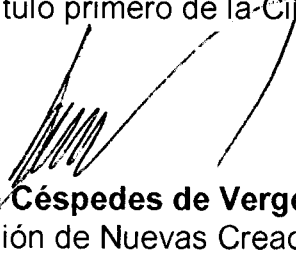
Una persona versada en la materia, utilizando las enseñanzas de las anterioridades podría llegar a las composiciones que se pretenden proteger.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO 9908670	1-21	Novedad
		1-21	Nivel Inventivo
2	WO 9807447	1-21	Novedad
		1-21	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2,literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

27 ENE. 2005

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha_____

CONCEPTO TÉCNICO Número 0058	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
---------------------------------	-------------------------------------

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification⁶ : A61K 31/195	A1	(11) International Publication Number: WO 99/08670 (43) International Publication Date: 25 February 1999 (25.02.99)
(21) International Application Number: PCT/US98/15694 (22) International Filing Date: 29 July 1998 (29.07.98) (30) Priority Data: 60/056,753 20 August 1997 (20.08.97) US 60/074,794 16 February 1998 (16.02.98) US 60/082,936 24 April 1998 (24.04.98) US (71) Applicants (for all designated States except US): WARNER-LAMBERT COMPANY [US/US]; 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US). THE UNIVERSITY OF OKLAHOMA [US/US]; 800 N.E. 13th Street (7N526), Oklahoma City, OK 73104 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): GUGLIETTA, Antonio [IT/US]; 623 Trego Circle, Ann Arbor, MI 48103 (US). TAYLOR, Charles, Price, Jr. [US/US]; 405 Madison Street, Chelsea, MI 48118 (US). REN, Jiayuan [CN/US]; 8301 N.W. 112th Street, Oklahoma City, OK 73162 (US). WATSON, W., P. [GB/GB]; 9 Station Road, Meadowfield, Durham DH7 8NF (GB). RAFFERTY, Michael, Francis [US/US]; 3711 Rolling Ridge Court, Ann Arbor, MI 48105 (US). DIOP, Laurent [FR/FR]; 38, rue de Villeras, Val d'Albion, F-91400 Saclay (FR). CHOVET, Maria [FR/FR];		10, Villa du Cadran Solaire, F-92120 Montrouge (FR). BUENO, Lionel [FR/FR]; 1, chemin Laubarede, F-31840 Aussonne (FR). LITTLE, Hilary, J. [GB/GB]; Field House, Bedburn, Hamsterley, County Durham DL13 3NN (GB). (74) Agents: RYAN, M., Andrea; Warner-Lambert Company, 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US) et al. (81) Designated States: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.
(54) Title: GABA ANALOGS TO PREVENT AND TREAT GASTROINTESTINAL DAMAGE		
(57) Abstract GABA analogs are useful to prevent and treat gastrointestinal damage and ethanol withdrawal syndrome. Preferred treatments employ gabapentin or pregabalin.		

well-tolerated, and the ease of IV and oral administration of the drugs. Further, the drugs are not metabolized in the body to any great extent.

The subjects as used herein are mammals, including humans.

The invention also provides a composition comprising an NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drug) together with a GABA analog. The NSAID will be present in an anti-inflammatory amount, preferably somewhat less than normally used, and the GABA analog will be present in a cytoprotective amount, namely an amount which will be effective in preventing or reducing the gastrointestinal damage otherwise caused by the NSAID. In general, the NSAID will be present for doses of about 10 to about 500 mg, and the GABA analog will be present at about 1 to about 1500 mg. Any NSAID can be combined with any GABA analog according to this invention. Preferred GABA analogs to be employed are the compounds of Formulas I and II, especially gabapentin and pregabalin. Preferred NSAIDs to be employed in the compositions include sulindac, naproxen, indomethacin, mefenamic acid, diclofenac, fenoprofen, diflunisal, etodolac, ibuprofen, piroxicam, acetylsalicylic acid, oxaprozin, and bromfenac. Most of the NSAIDs to be used are commercially available, generally as salts such as calcium, sodium, or potassium, for example, fensprofen calcium and bromfenac sodium. Especially preferred combinations include pregabalin or gabapentin, together with naproxen sodium or ibuprofen. The compositions may contain common pharmaceutical excipients such as those described above.

The ability of GABA analogs to treat gastrointestinal diseases according to this invention has been established in several animal models of induced gastric lesions and alcoholism.

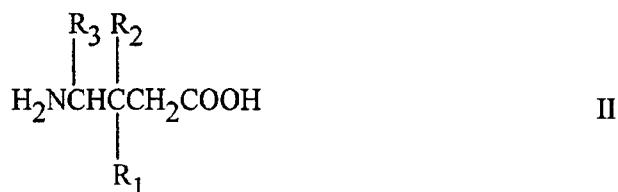
25

BRIEF DESCRIPTION OF FIGURES

Figure 1 shows the effect of gabapentin on gastric lesions caused by indomethacin.

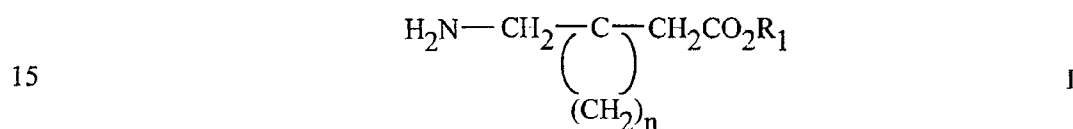
Figure 2 shows the effect of gabapentin on handling responses following withdrawal of chronic ethanol treatment.

14. The method according to Claim 13 employing gabapentin.
15. A method according to Claim 12 employing a compound of Formula II



wherein R₁ is a straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbon atoms,
 5 phenyl, or cycloalkyl of from 3 to 6 carbon atoms;
 R₂ is hydrogen or methyl; and
 R₃ is hydrogen, methyl, or carboxyl, and the pharmaceutically acceptable
 salts thereof.

16. The method according to Claim 15 employing pregabalin.
- 10 17. A pharmaceutical composition comprising a GABA analog and a non-steroidal anti-inflammatory drug together with a pharmaceutically acceptable excipient, carrier, or diluent therefor.
18. A composition of Claim 17 wherein the GABA-analog is a compound of Formula I



wherein R₁ is hydrogen or lower alkyl and n is an integer of from 4 to 6,
 and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

19. The composition of Claim 18 wherein the GABA analog is gabapentin.

229

-30-

20. A composition according to Claim 17 wherein the GABA analog is a compound of Formula II.
21. The composition of Claim 20 wherein the GABA analog is pregabalin.
- 5 22. A composition according to Claim 17 wherein the non-steroidal anti-inflammatory drug is selected from sulindac, naproxen, indomethacin, mefenamic acid, diclofenac, fenoprofen, diflunisal, etodolac, ibuprofen, piroxicam, acetylsalicylic acid, oxaprozin, and bromfenac, or pharmaceutical salts thereof.
- 10 23. A composition according to Claim 22 wherein the non-steroidal anti-inflammatory drug is selected from naproxen sodium, ibuprofen, or indomethacin.
24. A composition of Claim 23 comprised of naproxen sodium and pregabalin.
25. A composition of Claim 23 comprised of naproxen sodium and gabapentin.
- 15 26. A composition of Claim 23 comprising ibuprofen and pregabalin.
27. A composition of Claim 23 comprising ibuprofen and gabapentin.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



250

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 45/06	A1	(11) International Publication Number: WO 98/07447 (43) International Publication Date: 26 February 1998 (26.02.98)
(21) International Application Number: PCT/US97/14680 (22) International Filing Date: 21 August 1997 (21.08.97) (30) Priority Data: 60/024,508 23 August 1996 (23.08.96) US (71) Applicant (for all designated States except US): ALGOS PHARMACEUTICAL CORPORATION [US/US]; Collingwood Plaza, 4900 Route 33, Neptune, NJ 07753 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): CARUSO, Frank, S. [US/US]; 2 Bowling Green, Colts Neck, NJ 07722 (US). MINN, Fredrick, L. [US/US]; 601 Midway Lane, Blue Bell, PA 19422 (US). LYLE, John, W. [US/US]; 28 Inlet Terrace, Belmar, NJ 07719 (US). (74) Agents: DILWORTH, Peter, G. et al.; Dilworth & Barrese, 333 Earle Ovington Boulevard, Uniondale, NY 11553 (US).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: ANTICONVULSANT CONTAINING COMPOSITION FOR TREATING NEUROPATHIC PAIN (57) Abstract Composition for alleviating neuropathic pain which a neuropathic pain-alleviating amount of an anticonvulsant is combined with an anticonvulsant-potentiating amount of a nontoxic antagonist, or blocker, for the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor or nontoxic substance that blocks a major intracellular consequence of NMDA receptor activation.		

231

that block an NMDA receptor binding site, e.g., dextrorphan, or the NMDA channel, e.g., a source of magnesium such as magnesium sulfate.

The term "nontoxic" as used herein shall be understood in a relative sense and is intended to designate any substance that has been approved by the United States Food and Drug Administration ("FDA") for administration to humans or, in keeping with established regulatory criteria and practice, is susceptible to approval by the FDA for administration to humans. The term "nontoxic" is also used herein to distinguish the NMDA receptor antagonists, or blockers, that are useful in the practice of the present invention from NMDA receptor antagonists such as MK 801 (the compound 5-methyl-10,11-dihydro-SH-dibenze[a,d] cyclohepten-5,10-imine), CPP (the compound 3-[2-carboxypiperazin-4-yl] propyl-1-phosphonic acid) and PCP (the compound 1-(1-phenylcyclohexyl)piperidine) whose toxicities effectively preclude their therapeutic use.

The expression "neuropathic pain-alleviating" shall be understood herein to include the expressions "neuropathic pain-suppressing" and "neuropathic pain-inhibiting" as the invention is applicable to the alleviation of existing neuropathic pain as well as the suppression or inhibition of neuropathic pain which would otherwise ensue from an imminent neuropathic pain-causing event.

DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

Any of the pain-alleviating anticonvulsants can be used herein. For extensive listings of anticonvulsants, see, e.g., Goodman and Gilman's "The Pharmaceutical Basis Of

232

Therapeutics", 8th ed., McGraw-Hill, Inc. (1990), pp. 436-462, and "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17th ed., Mack Publishing Company (1985), pp. 1075-1083. Specific neuropathic pain-alleviating anticonvulsants that can be
5 used herein include lamotrigine, gabapentin, valproic acid, topiramate, famotodine, phenobarbital, diphenylhydantoin, phenytoin, mephenytoin, ethotoin, mephobarbital, primidone, carbamazepine, ethosuximide, methsuximide, phensuximide, trimethadione, benzodiazepine, phenacemide, acetazolamide,
10 progabide, clonazepam, divalproex sodium, magnesium sulfate injection, metharbital, paramethadione, phenytoin sodium, valproate sodium, clobazam, sulthiame, dilantin, diphenylan and L-5-hydroxytryptophan.

Among the nontoxic substances that block the NMDA
15 receptor and as such are useful for potentiating the neuropathic pain-alleviating activity of the anticonvulsant in accordance with this invention are dextromethorphan ((+)-3-hydroxy-N-methylmorphinan), its metabolite dextrophan ((+)-3-hydroxy-N-methylmorphinan), amantadine (1-amino
20 adamantine), memantine (3,5 dimethylaminoadamantone), their mixtures and their pharmaceutically acceptable salts. Other useful nontoxic substances that block the NMDA receptor include pyrroloquinoline quinone and cis-4-(phosphono-
methyl)-2-piperidinecarboxylic acid.

25 In addition to, or in place of, a blocker for the NMDA receptor, at least one nontoxic substance that blocks a major intracellular consequence of NMDA receptor activation can also be used. Activation of the NMDA receptor, a
subtype of excitatory amino acid receptors, induces a number
30 of changes in the functional activity of nerve cells and, in particular, their capacity for excitability or inhibition in

733

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A therapeutic composition comprising (a) a neuropathic pain-alleviating amount of at least one anticonvulsant and (b) an anticonvulsant-potentiating amount of at least one nontoxic antagonist for the NMDA receptor or nontoxic substance that blocks a major intracellular consequence of NMDA receptor activation.
2. The therapeutic composition of Claim 1 wherein anticonvulsant (a) is at least one member selected from the group consisting of lamotrigine, gabapentin, valproic acid, topiramate, famotodine, phenobarbital, diphenylhydantoin, phenytoin, mephenytoin, ethosoin, mephobarbital, primidone, carbamazepine, ethosuximide, methsuximide, phensuximide, trimethadione, benzodiazepine, phenacemide, acetazolamide, progabide, clonazepam, divalproex sodium, magnesium sulfate injection, metharbital, paramethadione, phenytoin sodium, valproate sodium, clobazam, sulthiame, dilantin, diphenylan and L-5-hydroxytryptophan.
3. The therapeutic composition of Claim 1 wherein nontoxic NMDA receptor blocker (b) is at least one member selected from the group consisting of dextromethorphan, dextrothorphan, amantadine, memantine and pharmaceutically acceptable salt thereof.
4. The therapeutic composition of Claim 1 wherein (a) and (b) each is present in the same or different sustained release carrier.

204

5. The therapeutic composition of Claim 1 containing a therapeutically effective amount of at least one other pharmacologically active substance (c).

5 6. The therapeutic composition of Claim 1 containing a therapeutically effective amount of at least one other pharmacologically effective substance (c) selected from the group consisting of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drug.

10 7. The therapeutic composition of claim 1 wherein anticonvulsant (a) is at least one member selected from the group consisting of lamotrigine, gabapentin, valproic acid, topiramate, famotodine, phenobarbital, 15 diphenylhydantoin, phenytoin, mephenytoin, ethotoin, mephobarbital, primidone, carbamazepine, ethosuximide, methsuximide, phensuximide, trimethadione, benzodiazepine, phenacemide, acetazolamide, progabide, clonazepam, divalproex sodium, magnesium sulfate injection, metharbital, 20 paramethadione, phenytoin sodium, valproate sodium, clobazam, sulthiame, dilantin, diphenylan and L-5-hydroxytryptophan and nontoxic NMDA receptor blocker (b) is dextromethorphan, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 8. A method of alleviating neuropathic pain which comprises administering to a mammal exhibiting neuropathic pain (a) a neuropathic pain-alleviating amount of at least one anticonvulsant and (b) an anticonvulsant- 30 potentiating amount of at least one nontoxic antagonist for the NMDA receptor or nontoxic substance that blocks a major

735

intracellular consequence of NMDA receptor activation with (a) being administered prior to, with or following the administration of (b).

5 9. The method of Claim 8 wherein anticonvulsant (a) is at least one member selected from the group consisting of lamotrigine, gabapentin, valproic acid, topiramate, famotodine, phenobarbital, diphenylhydantoin, phenytoin, mephenytoin, ethotoin, mephobarbital, primidone, 10 carbamazepine, ethosuximide, methsuximide, phensuximide, trimethadione, benzodiazepine, phenacemide, acetazolamide, progabide, clonazepam, divalproex sodium, magnesium sulfate injection, metharbital, paramethadione, phenytoin sodium, valproate sodium, clobazam, sulthiame, dilantin, diphenylan 15 and L-5-hydroxytryptophan.

 10. The method of Claim 8 wherein nontoxic NMDA receptor blocker (b) is at least one member selected from the group consisting of dextromethorphan, dextrorphan, 20 amantadine, memantine and pharmaceutically acceptable salt thereof.

 11. The method of Claim 8 wherein (a) and (b) are coadministered as a sustained release dosage form. 25

 12. The method of Claim 8 wherein anticonvulsant (a) is at least one member selected from the group consisting of lamotrigine, gabapentin, valproic acid, topiramate, famotodine, phenobarbital, diphenylhydantoin, 30 phenytoin, mephenytoin, ethotoin, mephobarbital, primidone, carbamazepine, ethosuximide, methsuximide, phensuximide,

738

trimethadione, benzodiazepine, phenacemide, acetazolamide, progabide, clonazepam, divalproex sodium, magnesium sulfate injection, metharbital, paramethadione, phenytoin sodium, valproate sodium, clobazam, sulthiame, dilantin, diphenylan
5 and L-5-hydroxytryptophan and nontoxic NMDA receptor blocker (b) is at least one member selected from the group consisting of dextromethorphan, dextrorphan, amantadine, memantine and pharmaceutically acceptable salt thereof and (a) and (b) are coadministered as a single dosage unit.

10

13. The method of claim 8 wherein anticonvulsant (a) is at least one member selected from the group consisting of lamotrigine, gabapentin, valproic acid, topiramate, famotodine, phenobarbital, diphenylhydantoin,
15 phenytoin, mephenytoin, ethotoin, mephobarbital, primidone, carbamazepine, ethosuximide, methsuximide, phensuximide, trimethadione, benzodiazepine, phenacemide, acetazolamide, progabide, clonazepam, divalproex sodium, magnesium sulfate injection, metharbital, paramethadione, phenytoin sodium,
20 valproate sodium, clobazam, sulthiame, dilantin, diphenylan and L-5-hydroxytryptophan and nontoxic NMDA receptor blocker (b) is dextromethorphan, or pharmaceutically acceptable salt thereof.