



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

DVN
NOV

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

00-16924

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO Composiciones analgésicas que
comprenden compuestos ANTIEPILEPTI-
cos y METODOS PARA USARLAS

NUEVO TITULO: folio 130

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/185 // 31/13

71. SOLICITANTE WARNER LAMBERT COMPANY

DOMICILIO MORRIS PLAINS, NEW JERSEY, EEUU.
Cd. Carlos O. Maya

74. APODERADO Rodolfo Rodriguez MADRID

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 8 de MARZO, 2000

207037

24



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

WARNER LAMBERT COMPANY

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

EE.UU.

Departamento o Estado

New Jersey

Dirección

201 Tabor Road

Ciudad

Morris Plains

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

Dirección y Domicilio

Transv. 6 No. 27-10 Pent-House

Ciudad

Santafé de Bogotá

Teléfono 3-417003

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

HURT, MARK RICHARD:

MUNDEL, TREVOR.

Identificación

Ciudadano de EE.UU y Ciudadano de Sudáfrica

Dirección

2903 Leslie Park Circle, MI 48105, EE.UU;

2300 Melrose, Michigan 48105, EE.UU

Ciudad

Ann Arbor y Ann Arbor

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

(54) Título de la Invención

COMPOSICIONES ANALGESICAS QUE COMPRENDEN COMPUESTOS
ANTICEPTICOS Y METODOS PARA USARLAS.

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País EE.UU

(32) Fecha 10 de MARZO/99

(31) No. Solicitud 60/123.739

Para Publicar a los

☒ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/105 // 31/13

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención está dirigida a combinaciones nuevas de compuestos antiepilépticos que demuestran propiedades para aliviar el dolor, con compuestos seleccionados del grupo que consiste en analgésicos, antagonistas del receptor de NMDA, NSAID y combinaciones de las mismas, y composiciones farmacéuticas que las comprenden. Se ha descubierto que la administración de compuestos antiepilépticos que demuestran propiedades que alivian el dolor en estas combinaciones nuevas da como resultado una reducción mejorada en la frecuencia y severidad del dolor. también se cree que estas combinaciones nuevas pueden reducir la incidencia de efectos colaterales no deseados en comparación con el uso de dosis más elevadas de un tratamiento de un solo agente para lograr un efecto terapéutico similar. La presente invención también

ANEXOS DE LA SOLICITUD CONTINUA EN HOJA ANEXA

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC (protocolo No. 17877 de Oct. 22/97)	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista: SI	
Copia certificada de la primera solicitud:	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☒
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☒
Otros Documentos (Poder de Cesión de los Inventores)	☒

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

//

NOMBRE

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

CC. 23'574.206Cartagena

T.P.No. 59.363

CONTINUA RESUMEN

está dirigida a métodos para usar cantidades efectivas de las composiciones farmacéuticas nuevas para tratar el dolor en mamíferos

3
1

COMPOSICIONES ANALGÉSICAS QUE COMPRENDEN COMPUESTOS
ANTIEPILÉPTICOS Y MÉTODOS PARA USARLAS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a combinaciones nuevas de compuestos antiepilépticos que demuestran propiedades para aliviar el dolor, con compuestos seleccionados del grupo que consiste en analgésicos, antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) y drogas antiinflamatorias no esteroides (NSAID) y composiciones farmacéuticas que comprenden las mismas. Se ha descubierto que la administración de compuestos antiepilépticos que demuestran el alivio del dolor en estas combinaciones nuevas da como resultado una reducción mejorada en la frecuencia y severidad del dolor. También se cree que estas combinaciones nuevas pueden reducir la incidencia de efectos colaterales no deseados en comparación con el uso de dosis más elevadas de un tratamiento de un solo agente para lograr un efecto terapéutico similar. La presente invención también está dirigida a métodos para ~~usar~~ cantidades efectivas de las composiciones farmacéuticas nuevas para tratar el dolor en mamíferos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Actualmente, se recomienda una serie de tratamientos que involucran la administración de drogas únicas para el alivio del dolor. La administración única de analgésicos narcóticos y no narcóticos y NSAID han demostrado exhibir propiedades de alivio del dolor. Algunos antiepilépticos, tales como la gabapentina y la pregabalina, también han demostrado propiedades de alivio del dolor.

A pesar de los beneficios que derivan de los regímenes actuales para aliviar el dolor con una única droga, estos regímenes tienen desventajas. Un área de interés se relaciona con la incidencia de efectos colaterales no deseados causados por muchos de los regímenes para el tratamiento del dolor disponibles en la actualidad. Los analgésicos narcóticos, tales como la morfina, son escasamente prescritos para el dolor debido a los efectos adictivos bien conocidos y significativos efectos colaterales al sistema nervioso central (SNC) y efectos colaterales gastrointestinales que resultan de su administración única. Otra clase de drogas que con frecuencia se usan solas para el tratamiento del dolor, las drogas antiinflamatorias no esteroides, tales como el ibuprofeno y naproxeno, son criticadas por causar irritación al tracto gastrointestinal.

Otro interés de los regímenes actuales para el tratamiento del dolor se refiere a su efectividad. Muchos ingredientes únicos empleados en los regímenes actuales para el alivio del dolor no pueden lograr un adecuado alivio del dolor en sus dosis terapéuticas máximas aprobadas en algunos estados de dolor severo. Además de no lograr un alivio del dolor adecuado, el hecho de aumentar la dosis de la droga puede producir un aumento en los efectos colaterales¹ "deseados" tal como el deterioro cognoscitivo, náuseas y constipación.

En vistas de estos intereses, es evidente que hay una necesidad de un regimen mejorado para el dolor que proporcione un beneficio terapéutico mejorado (es decir, severidad reducida y/o frecuencia del dolor) y/o reduzca la incidencia de efectos colaterales no deseados causados por muchos de los regímenes actuales.

RESUMEN DE LA INVENCION

En la actualidad, los inventores han encontrado de manera sorprendente que los compuestos antiepilépticos que tienen propiedades para aliviar el dolor, cuando se administran de manera conjunta con compuestos seleccionados del grupo que

consiste en analgésicos, antagonistas del receptor de NMDA, y NSAID, dan como resultado un alivio del dolor mejorado no esperado.

La presente invención está dirigida a combinaciones nuevas para aliviar el dolor, las combinaciones comprenden compuestos antiepilépticos, tales como gabapentina y pregabalina, que han demostrado propiedades que alivian el dolor, y compuestos seleccionados del grupo que consiste en antagonistas del receptor de NMDA, analgésicos, y NSAID. También se cree que la incidencia de efectos colaterales no deseados se puede reducir mediante la administración conjunta de estos compuestos con compuestos antiepilépticos que tengan propiedades para aliviar el dolor en comparación con el uso de dosis más elevadas de un tratamiento con un agente único para lograr un efecto terapéutico similar.

La presente invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden las combinaciones nuevas de ciertos compuestos antiepilépticos con compuestos seleccionados del grupo que consiste en antagonistas del receptor de NMDA, analgésicos, y NSAID. Los ingredientes activos se combinan con al menos un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas nuevas se preparan

en una amplia variedad de sistemas de distribución farmacéuticos conocidos para los especialistas en el arte, preferentemente formas de dosificación orales y parenterales.

La presente invención también está dirigida a métodos para tratar a mamíferos que sufren algún dolor con composiciones farmacéuticas nuevas para aliviar el dolor. El método comprende el paso de administrar las composiciones farmacéuticas que comprenden las combinaciones antiepilépticas nuevas para mamíferos que necesitan aliviar su dolor.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra las acciones anti-hiperalgésicas de las combinaciones fijas 1:1 (1 parte en peso de gabapentina con 1 parte en peso de naproxeno de sodio) de gabapentina y naproxeno de sodio en varias dosificaciones.

La Figura 2 muestra las acciones anti-hiperalgésicas de las combinaciones fijas 50:1 (50 partes en peso de gabapentina con 1 parte en peso de naproxeno de sodio) de gabapentina y naproxeno de sodio en varias dosificaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En la actualidad, se ha encontrado de manera inesperada de acuerdo con la presente invención que los efectos analgésicos se pueden intensificar por la administración conjunta de uno o más compuestos antiepilépticos que demuestran propiedades para aliviar el dolor junto con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en analgésicos, NSAID, antagonistas del receptor de NMDA, y combinaciones de los mismos. Como se usa en la presente, el término "administración conjunta" incluye la administración de compuestos antiepilépticos, antes, durante o después de la administración de compuestos seleccionados del grupo que consiste en antagonistas del receptor de NMDA, analgésicos y NSAID.

Una ventaja de usar las combinaciones nuevas descritas en la presente es la severidad y/o frecuencia reducidas del dolor. Otra ventaja potencial es la mejora general en el control del dolor, que puede incluir una reducción en la dosificación y efectos colaterales no deseados.

Los analgésicos usados en esta invención pueden ser, por ejemplo, analgésicos no narcóticos o compuestos analgésicos narcóticos.

Los analgésicos no narcóticos generalmente se definen como aquellos compuestos que alivian el dolor sin ser adictivos. Un ejemplo no limitativo de un analgésico no narcótico incluye acetaminofeno.

Los analgésicos narcóticos generalmente se definen como aquellos compuestos que son adictivos cuando se administran para tratar un mamífero por el dolor. Los ejemplos no limitativos de analgésicos narcóticos incluyen opiatos, derivados de opiatos, opioides, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos limitativos no específicos de analgésicos narcóticos incluyen alfentanilo, alfaprodina, anileridina, bezitramida, codeína, dihidrocodeína, difenoxilato, etilmorfina, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, isometadona, levometorfano, morfina, neperidina, oxicodona, fenomorfono, fenoperidina, piritradida, folcodina, proheptazoina, properidina, propirano, racemoramida, tebacon, trimeperidina, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La expresión "receptor de N-metil-D-aspartato" se debe entender como que incluye todas las subcategorías del lugar de unión asociadas con el receptor de NMDA, por ejemplo, el lugar

de unión de glicina, el lugar de unión de fenciclidina (PCP), etc., así como también el canal NMDA. La invención, en la presente contempla el uso de sustancias no tóxicas que bloquean o interfieren con un lugar de unión del receptor de NMDA. En una realización preferida los antagonistas del receptor de NMDA que se pueden usar en las combinaciones nuevas son compuestos que bloquean o reducen los efectos del NMDA en la subclase de NMDA de receptores glutamato neuronales (los ejemplos no limitativos incluyen dextrorfán, dextrometorfán, y ketamina) o que bloquean o interfieren con el canal de NMDA (por ejemplo, una sustancia que bloquea el canal de magnesio o de calcio). En otra realización preferida, el antagonista del receptor de NMDA es uno que es específico para un subtipo del receptor de NMDA, los que contienen la subunidad NR2B que se expresan en el cerebro anterior (los ejemplos no limitativos incluyen (1S,2S)-1-(4-hidroxifenil) 2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidina)-1-propanol). Otros antagonistas del receptor de NMDA que actúan en otros lugares de un receptor de NMDA incluyen, pero no están limitados a GV-150526 (un compuesto en el desarrollo preclínico por Glaxo Wellcome), ifenprodil, y ACEA's 1168.

Δ1065

El término "NSAID", como se usa para describir otros compuestos útiles en la combinación nueva de la presente,

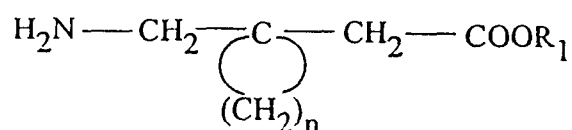
significa un compuesto antiinflamatorio no esteroide. Las NSAID están categorizadas según su capacidad para inhibir la ciclooxigenasa. La ciclooxigenasa 1 y la ciclooxigenasa 2 con dos isoformas principales de ciclooxigenasa y la mayoría de las NSAID estándar son inhibidores mezclados de las dos isoformas. La mayoría de las NSAID estándar se encuentran dentro de las cinco categorías estructurales siguientes: (1) derivados del ácido propiónico, tal como ibuprofeno, naproxeno, naprosin, diclofenac, y ketoprofeno; (2) derivados del ácido acético, tal como tolmetina y sulindac; (3) derivados del ácido fenámico, tal como ácido mefenámico y ácido meclofenámico; (4) derivados del ácido bifenilcarboxílico, tal como diflunisal y flufenisal; y (5) oxicamas, tal como piroxim, sudoxicam, e isoxican. Otras NSAID útiles incluyen la aspirina.

Otra clase de NSAID ha sido recientemente descripta, la cual inhibe selectivamente la ciclooxigenasa 2. Estos compuestos reducen el dolor e inhiben la respuesta inflamatoria sin dañar la mucosa gástrica, una toxicidad común observada con los inhibidores mezclados. El metasulfonato de (Z)-5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metileno]-2-imino-tiazolidinona (1:1), celecoxib, meloxicam, y sus sales farmacéuticamente aceptables son ejemplos de inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 2.

El término "compuesto antiepiléptico" generalmente se define como un principio activo farmacéuticamente aceptable que trata trastornos caracterizados por repetir ataques de disfunciones motoras, sensitivas, o psíquicas con o sin inconsciencia o movimientos convulsivos. Los ejemplos no limitativos de compuestos antiepilépticos que tienen actividad analgésica incluyen gabapentina, pregabalina, carbamazepina, lamotrigina, fenitoína, fosfenitoína, y análogos de los mismos.

El término "propiedades que alivian el dolor" generalmente se define en la presente como que incluye las expresiones "supresión del dolor", "reducción del dolor" e "inhibición del dolor" ya que la invención es aplicable al alivio del dolor existente, así como también a la supresión o inhibición del dolor que podría de otra manera resultar del evento inminente que causa el dolor.

En una realización preferida de la presente invención, los compuestos antiepilépticos que tienen propiedades que alivian el dolor incluyen aquellos que tienen la siguiente Fórmula I:



I

donde R_1 es hidrógeno o un alquilo inferior; n es un entero de 4 a 6; y el anillo cíclico es sustituido opcionalmente, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. El término alquilo inferior incluye grupos alquilo de cadena recta o ramificada de hasta ocho átomos de carbono. Una realización especialmente preferida utiliza un compuesto de la Fórmula I donde R_1 es hidrógeno y n es 5, cuyo compuesto es ácido 1-(aminometil)-ciclohexano acético, conocido generalmente como gabapentina.

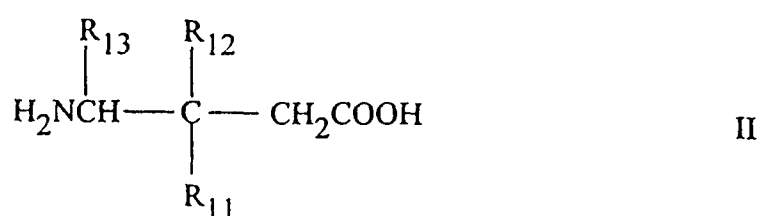
Otros compuestos preferidos de la Fórmula I incluyen, pero no se limitan a, acetato de 1-aminometil-1-ciclohexano, ácido 1-aminometil-1-cicloheptano-acético, ácido 1-aminometil-1-ciclopentano-acético, acetato de metil-1-aminometil-1-ciclohexano, acetato de *n*-butil 1-aminometil-1-ciclohexano, acetato de metil 1-aminometil-1-cicloheptano, acetato de *n*-butil 1-aminometil-1-cicloheptano, sulfonato de tolueno, acetato de 1-aminometil-1-ciclopentano, sulfonato de benceno, y acetato de *n*-butil 1-aminometil-1-ciclopentano.

Otros compuestos preferidos de la Fórmula I, donde el anillo cíclico es sustituido por ejemplo con alquilo tal como metilo o etilo, incluyen, pero no están limitados a ácido (1-

14

aminometil-3-metilciclohexil)acético, ácido (1-aminometil-3-metilciclopentil)acético, y ácido (1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético.

En otra realización preferida de la presente invención, los compuestos antiepilépticos que tienen propiedades que alivian el dolor incluyen aquellos que están incluidos en la Fórmula II:



donde R_{11} es un alquilo recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, o cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono; R_{12} es hidrógeno o metilo, y R_{13} es hidrógeno, metilo, o carboxilo; o un isómero diastereomérico o enantiomérico individual del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto más preferido de la Fórmula II es donde R_{12} y R_{13} son ambos hidrógeno, y R_{11} es $-(\text{CH}_2)_0-2-\text{iC}_4\text{H}_9$ como un isómero (R), (S), o (R,S). Una realización más preferida de la invención utiliza ácido 3-aminometil-5-metil-hexanoico, y

especialmente ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, ahora conocido como genéricamente como pregabalina. Otro compuesto preferido es el ácido 3-(1-aminoetil)-5-metilhexanoico.

En la realización preferida de la presente invención, las combinaciones estarán comprendidas de los compuestos de la Fórmula I en combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en NSAID, analgésicos, antagonistas del receptor de NMDA, y combinaciones de los mismos. En una realización más preferida de la presente invención, la combinación contendrá el compuesto, gabapentina, como la droga antiepiléptica en combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en NSAID, analgésicos, antagonistas del receptor de NMDA, y combinaciones de los mismos.

En una realización de la presente invención, un compuesto antiepiléptico único se combina con un compuesto único seleccionado del grupo que consiste en NSAID, analgésicos, y antagonistas del receptor NMAD. Mientras que cualquier compuesto antiepiléptico revelado en la presente se puede combinar con cualquier NSAID, analgésicos, y antagonistas del receptor de NMDA revelados en la presente, el compuesto antiepiléptico preferido es la gabapentina. Las combinaciones

preferidas incluyen, pero no se limitan a, gabapentina/opioides, gabapentina/morfina, gabapentina/hidrocodona, gabapentina/oxicodona, gabapentina/ibuprofeno, gabapentina/naproxeno, gabapentina/acetaminofeno, pregabalina/opioides, pregabalina/morfina, pregabalina/hidrocodona, pregabalina/oxicodona, pregabalina/ibuprofeno, pregabalina/naproxeno, y pregabalina/acetaminofeno.

En otra realización de la presente invención, un compuesto antiepiléptico único se combina con dos o más, preferentemente dos, compuestos seleccionados del grupo que consiste en NSAID, analgésicos, antagonistas del receptor de NMDA, o combinaciones de los mismos. Mientras que cualquier compuesto antiepiléptico revelado en la presente se puede combinar con dos compuestos cualquiera seleccionados de NSAID, analgésico, antagonistas del receptor de NMDA, o combinaciones de los mismos, el compuesto antiepiléptico preferido es la gabapentina. Las combinaciones preferidas incluyen, pero no se limitan a, gabapentina/morfina/naproxeno, gabapentina/opioides/NSAID, gabapentina/morfina/ibuprofeno, gabapentina/hidrocodona/acetaminofeno, gabapentina/oxicodona/acetaminofeno, pregabalina/morfina/naproxeno, pregabalina/opioides/NSAID,

17

pregabalina/morfina/ibuprofeno,
pregabalina/hidrocodona/acetaminofeno,
pregabalina/oxicodona/acetaminofeno.

En otra realización de la presente invención, dos o más compuestos antiepilépticos se combinan con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en NSAID, analgésicos, antagonistas del receptor de NMDA, o combinaciones de los mismos. Mientras que cualquier compuesto antiepiléptico revelado en la presente se puede combinar con uno o más compuestos seleccionados de NSAID, analgésicos, antagonistas del receptor de NMDA, o combinaciones de los mismos, los compuestos antiepilépticos preferidos se eligen de los compuestos de las Fórmulas I y II. Las combinaciones preferidas incluyen, pero no se limitan a, gabapentina/pregabalina/opioides, gabapentina/pregabalina/NSAID, gabapentina/pregabalina/naproxeno.

Además de sus propiedades que alivian el dolor, la gabapentina es extremadamente bien tolerada y ha demostrado estar virtualmente libre de interacciones con drogas. Las únicas propiedades y mecanismo de acción de los compuestos antiepilépticos como la gabapentina, que demuestran propiedades que alivian el dolor, permitirían usarla en las

combinaciones descriptas anteriormente con el beneficio de proporcionar un mejor alivio para el dolor que si no fuera usada en combinación. Un beneficio adicional en usar la combinación sería usar cantidades reducidas de medicación, reduciendo así potencialmente los eventos adversos para el paciente.

La cantidad de ingredientes activos en las combinaciones variarán dependiendo del mamífero al que se le administran las combinaciones, el tipo de dolor a ser tratado, otros principios activos presentes, etc. Generalmente, la cantidad de compuesto(s) antiepiléptico(s) y el/los otro(s) compuesto(s) activo(s) para una determinada composición y forma de dosificación se pueden determinar fácilmente empleando procedimientos de rutina.

La presente invención también está dirigida a métodos para tratar mamíferos para aliviar el dolor mediante la administración conjunta de uno o más compuestos antiepilépticos que tienen propiedades para aliviar el dolor y uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en analgésicos, NSAID, antagonistas del receptor de NMDA, y combinaciones de los mismos. Cualquier combinación revelada en la presente se puede usar para el tratamiento. Los tipos de

19

dolor tratable experimentados por mamíferos es variado y conocido por los profesionales médicos. Los ejemplos no limitativos del dolor mamífero incluyen dolor centralmente mediado, dolor periféricamente mediado, dolor relacionado con lesión tisular estructural o suave, dolor relacionado con enfermedad progresiva (es decir, oncología) y estados de dolor neuropático, los cuales incluirían estados de dolor agudo (es decir, lesión aguda o trauma, pre- y post-quirúrgico, dolor de cabeza tal como una migraña), crónico (es decir, condiciones de dolor neuropático tal como neuropatía periférica diabética y neuralgia post-hepática) y condición inflamatoria (es decir, osteoartritis o artritis reumatoidea, secuela de lesión aguda o trauma).

Las composiciones farmacéuticas que contienen las combinaciones de la presente invención o sus sales se producen formulando los compuestos activos en forma de unidad de dosis con un portador farmacéutico. Algunos ejemplos de formas de unidad de dosis son tabletas, cápsulas, pastillas, polvos, soluciones y suspensiones acuosas y no acuosas, y soluciones parenterales acondicionadas en envases que contienen ya sea una o una mayor cantidad de unidades de dosis y que son capaces de ser subdivididas en dosis individuales. Algunos ejemplos de portadores farmacéuticos aceptables, incluyendo

diluyentes farmacéuticos, son las cápsulas de gelatina; azúcares tales como lactosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de papa; derivados de celulosa tal como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, y ftalato acetato de celulosa; gelatina; talco; ácido esteárico; estearato de magnesio; aceites vegetales tal como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de teobroma; propilenglicol, glicerina, sorbitol; polietilenglicol; agua, agar, ácido alginico; solución salina isotónica, y soluciones reguladoras de fosfato; así como también otras sustancias compatibles normalmente usadas en formulaciones farmacéuticas. Las composiciones de la invención también pueden contener otros componentes tal como agentes colorantes, agentes saborizantes, y/o conservantes. Estos materiales, si están presentes, son generalmente usados en cantidades relativamente pequeñas. Si se desea, las composiciones también pueden contener otros componentes farmacológicamente activos.

Las vías preferidas de administración de las combinaciones del objeto son orales o parenterales. La dosificación variará dependiendo del mamífero y una serie de otros factores.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

El propósito de este experimento fue caracterizar los efectos antinociceptivos y antiinflamatorios de la gabapentina administrado en combinación con una NSAID prototípica en la rata. En este ejemplo, la gabapentina, el naproxeno de sodio, y la combinación de gabapentina y naproxeno de sodio fueron evaluados en un ensayo estándar de hiperalgesia térmica en el pie de la rata con carragenina. Este ensayo utiliza un extracto de alga marina (carragenina) que, cuando se inyecta en el pie de animales de prueba, causa una inflamación estéril, disminuyendo así el umbral de dolor. Los agentes antiepilépticos que tienen propiedades analgésicas, tales como la gabapentina, aumentan el umbral de dolor nuevamente a normal, permitiendo así al animal tolerar una fuente externa de dolor durante un período de tiempo más prolongado en relación con los animales de control no tratados.

Como se muestra en la Figura 1, la gabapentina y el naproxeno de sodio se administraron solos (gabapentina, 120 minutos después de la dosificación; naproxeno de sodio 120 minutos después de la dosificación). Cada punto de datos representa la media y el error estándar de la media. Los datos

de cada droga fueron ajustados por regresiones lineales de cuadrados mínimos a una línea recta. La línea teórica de dosis-aditiva para una relación de dosis 1:1 se determinó (línea de puntos) como se describe (Tallarida, 1992). La determinación experimental de una relación de dosis 1:1 se determinó (mezcla de gabapentina-naproxeno de sodio 1:1) y se observó que fue significativamente diferente que la línea teórica dosis-aditiva. De este modo, se determinó un efecto supra-aditivo para la combinación de dos tratamientos dados simultáneamente. Como se muestra en la Figura 2, el experimento se llevó a cabo como se describió en la Figura 1 y de manera similar se determinó un efecto supra-aditivo para la combinación de dos tratamientos dados simultáneamente, excepto que la línea teórica dosis-aditiva (línea de puntos) y los datos experimentales (casilleros abiertos) se determinaron para una relación 50:1 de dosis de gabapentina con dosis de naproxeno de sodio.

Para resumir, los datos demostraron que tanto la gabapentina (3-100 mg/kg PO) como el naproxeno de sodio (0,3-30 mg/kg PO) causaron acciones anti-hiperalgésicas en el modelo de pie de la rata con carragenina (test de Hargreaves). Las combinaciones en una relación fija (1 mg de gabapentina / 1 mg de naproxeno de sodio o relación 1:1) fueron anti-

hiperalgésicas, y produjeron un efecto significativamente supra-aditivo (acción sinérgica). Por ejemplo, con una relación de 1:1, las dosificaciones de naproxeno de sodio (0,05 mg/kg) más gabapentina (0,05 mg/kg) que fueron menos de 1/10 de la dosis ED_{50} de los compuestos respectivos solos, produjeron efectos anti-hiperalgésicos máximos cuando se administraron en combinación (ver Tabla 1). Las combinaciones en una relación fija (50 mg de gabapentina / 1 mg de naproxeno de sodio) también fueron anti-hiperalgésicas, con una significativa tendencia hacia un efecto más que aditivo.

Los datos establecieron que la combinación de gabapentina y naproxeno de sodio es sinérgica en su capacidad de aliviar el dolor agudo y crónico. Los datos también establecen que la combinación más preferida de gabapentina más naproxeno de sodio está en una combinación de relación fija cerca de 1:1 (dentro de algún límite razonable).

Tabla 1. Valores de ED_{50} determinados para Gabapentina, Naproxeno y dos combinaciones de relación fija en el ensayo de hiperalgesia térmica en el pie de la rata con carragenina

Droga de Tratamiento	ED_{50} †
Gabapentina	17 mg/kg (2,4 - 46 mg/kg)†

Naproxeno de sodio	0,36 mg/kg (0,007 - 1,26 mg/kg) †
Teórico 1:1 (gabapentina:naproxeno)	0,7 mg/kg combinado total [0,35 mg/kg gabapentina más 0,35 mg/kg naproxeno]
Experimental 1:1 (gabapentina:naproxeno)	0,00022 mg/kg combinado total (n.d. - 0,0020) † [0,00011 mg/kg gabapentina más 0,00011 mg/kg naproxeno]**
Teórico 50:1 (gabapentina:naproxeno)	9,0 mg/kg combinado total [8,8 mg/kg gabapentina más 0,18 mg/kg naproxeno]
Experimental 50:1 (gabapentina:naproxeno)	0,77 mg/kg combinado total (0,06 - 3,18 mg/kg) † [0,75 mg/kg gabapentina más 0,015 mg/kg naproxeno]*

† los límites de confianza 95% de los valores ED_{50} experimentales se muestran entre paréntesis.

* Significativamente menos que el ED_{50} combinado teórico aditivo, $p < 0,05$.

** Significativamente menos que el ED_{50} combinado teórico aditivo, $p < 0,001$.

n.d. = no determinado

MÉTODOS

Animales

Se usaron ratas macho Sprague-Dawley (200-250 g, Sasco Laboratories). Las ratas se agruparon en 5/jaula en un ciclo de luz:oscuridad de 12 horas con libre acceso al alimento y al agua. Las ratas recibieron sólo una dosis de una droga o combinación de droga. Todas las drogas se administraron oralmente mediante sonda.

Diseño Experimental

Primero se determinaron las curvas de dosis-efecto para (1) gabapentina por sí sola y (2) una NSAID prototípica (por ejemplo, naproxeno) por sí sola. Se determinó el valor ED_{50} y los límites de confianza de 95% de cada agente, cuando fue el momento de alcanzar el efecto máximo.

Después de la determinación de estos valores, se generaron las curvas de dosis-efecto para la gabapentina administrada en una relación de dosis fija con la NSAID; las drogas se administraron de modo que sus efectos máximos fueran coincidentes. Luego, se determinaron los valores ED_{50} y los límites de confianza de 95% para las drogas en combinación.

Medidas de Antinocicepción

Hiperalgesia térmica inducida por carragenina: las ratas fueron aclimatadas en una cámara de prueba cuyo piso de vidrio se mantuvo a 25°C. Treinta minutos después, un haz de luz de alta intensidad se enfocó a través del vidrio en la superficie ventral de cada pata trasera, y se midió la latencia para reflejar el retiro de la pata del haz de luz a 0,1 segundo. Esta latencia se denominó la latencia del movimiento rápido de la pata (PFL). Se llevaron a cabo dos mediciones de PFL con un espacio de 20 minutos para cada pata, y la segunda medición se llevó a cabo en la latencia de respuesta de la línea base. Después de la determinación de la PFL en la línea base, se inyectaron 100 μ L de carragenina-lambda en la superficie plantar de una pata trasera y el animal regresó a la cámara de prueba. Dos horas más tarde, cuando la hiperalgesia térmica fue máxima y estable, cada vehículo, gabapentina, naproxeno, o gabapentina y naproxeno se administraron por sonda. Luego se volvieron a determinar las latencias de respuesta para las patas traseras ipsilaterales y contralaterales, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos más tarde. Los datos para otros análisis se tomaron 120 minutos después de la dosificación oral.

Análisis Estadístico

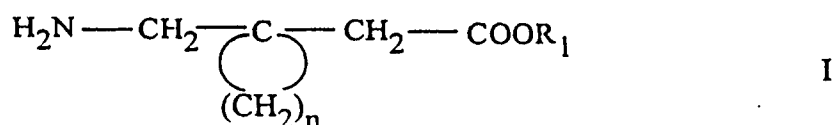
Los datos se expresaron como la media $\pm$ SEM. Se usó un análisis de varianza de dos vías para medidas repetidas a fin de comparar los efectos de la droga con la del vehículo. Las líneas de dosis-efecto para gabapentina y la NSAID fueron construidas usando datos individuales y ajustando con análisis de regresión lineal de cuadrados mínimos para determinar los valores ED_{50} y límites de confianza de 95%. Se condujo un análisis similar para las drogas en combinación usando la dosis total administrada. Ya que se obtuvieron líneas paralelas dosis-efecto para gabapentina, naproxeno, y la combinación de gabapentina y naproxeno, luego se condujo un ensayo de línea paralela como lo describe Tallarida (Tallarida, 1992; Tallarida, et al; 1989). Este análisis comparó la posición de la línea dosis-efecto derivada experimentalmente para la combinación de la posición de la línea teórica dosis-aditiva. Un cambio significativo hacia la izquierda o la derecha de la línea teórica dosis-aditiva indica que las drogas interactuaron de una manera supra-aditiva (sinérgica) o una manera infra-aditiva (antagonística), respectivamente.

Los ejemplos que anteceden se presentaron para que la presente invención pueda ser mejor entendida y son para propósitos de ilustración solamente y no se debe interpretar

que limitan el alcance de la invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES:

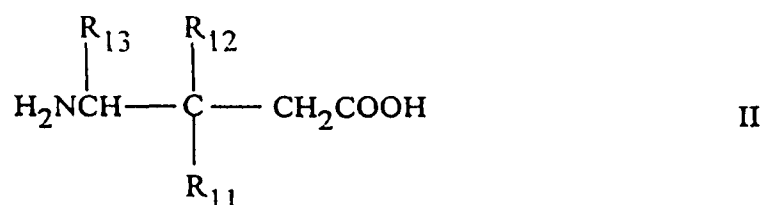
1. Una combinación de una cantidad efectiva de al menos un compuesto antiepiléptico con propiedades que alivian el dolor y una cantidad efectiva de al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en antagonistas del receptor de NMDA, NSAID analgésicos, y combinaciones de los mismos.
2. La combinación de la Reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto antiepiléptico es un compuesto de la Fórmula I



donde R_1 es hidrógeno o un alquilo inferior; n es un entero de 4 a 6; y el anillo cíclico es sustituido opcionalmente, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. La combinación de la Reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto antiepiléptico es gabapentina.

4. La combinación de la Reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto antiepiléptico es un compuesto de la Fórmula II



donde R_{11} es un alquilo recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, o cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono; R_{12} es hidrógeno o metilo, y R_{13} es hidrógeno, metilo, o carboxilo; o un isómero diastereomérico o enantiomérico individual del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. La combinación de la Reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto antiepiléptico es pregabalina.
6. Una combinación de una cantidad efectiva de al menos un compuesto antiepiléptico con propiedades que alivian el dolor y una cantidad efectiva de un antagonista del receptor de NMDA.

7. La combinación de la Reivindicación 6, caracterizada porque el compuesto antiepiléptico es gabapentina.
8. La combinación de la Reivindicación 6, caracterizada porque el compuesto antiepiléptico es pregabalina.
9. Una combinación de una cantidad efectiva de al menos un compuesto antiepiléptico con propiedades que alivian el dolor y una cantidad efectiva de NSAID.
10. La combinación de la Reivindicación 9, caracterizada porque el compuesto antiepiléptico es gabapentina.
11. La combinación de la Reivindicación 9, caracterizada porque el compuesto antiepiléptico es pregabalina.
12. La combinación de la Reivindicación 9, caracterizada porque el compuesto antiepiléptico NSAID es naproxeno.
13. Una combinación de una cantidad efectiva de al menos un compuesto antiepiléptico con propiedades que alivian el dolor y una cantidad efectiva de un analgésico narcótico.

14. La combinación de la Reivindicación 13, caracterizada porque el compuesto antiepiléptico es gabapentina.
15. La combinación de la Reivindicación 13, caracterizada porque el compuesto antiepiléptico es pregabalina.
16. La combinación de una cantidad efectiva de al menos un compuesto antiepiléptico con propiedades que alivian el dolor y una cantidad efectiva de dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en antagonistas del receptor de NMDA, analgésicos, NSAID, y combinaciones de los mismos.
17. La combinación de la Reivindicación 16, caracterizada porque se seleccionan dos compuestos del grupo que consiste en antagonistas del receptor de NMDA, analgésicos, NSAID, y combinaciones de los mismos.
18. La combinación de la Reivindicación 17, caracterizada porque dos compuestos son un analgésico y una NSAID.
19. La combinación de la Reivindicación 18, caracterizada porque dos compuestos son un opiode y una NSAID

20. La combinación de la Reivindicación 19, caracterizada porque dos compuestos son morfina y naproxeno.
21. La combinación de la Reivindicación 16, caracterizada porque el compuesto antiepiléptico es gabapentina.

RESUMEN

La presente invención está dirigida a combinaciones nuevas de compuestos antiepilépticos que demuestran propiedades para aliviar el dolor, con compuestos seleccionados del grupo que consiste en analgésicos, antagonistas del receptor de NMDA, NSAID y combinaciones de las mismas, y composiciones farmacéuticas que las comprenden. Se ha descubierto que la administración de compuestos antiepilépticos que demuestran propiedades que alivian el dolor en estas combinaciones nuevas da como resultado una reducción mejorada en la frecuencia y severidad del dolor. También se cree que estas combinaciones nuevas pueden reducir la incidencia de efectos colaterales no deseados en comparación con el uso de dosis más elevadas de un tratamiento de un solo agente para lograr un efecto terapéutico similar. La presente invención también está dirigida a métodos para usar cantidades efectivas de las composiciones farmacéuticas nuevas para tratar el dolor en mamíferos.

-1-

ANALGESIC COMPOSITIONS COMPRISING ANTI-EPILEPTIC COMPOUNDS AND METHODS OF USING SAME

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention is directed to novel combinations of anti-epileptic compounds that demonstrate pain alleviating properties, with compounds selected from the group consisting of analgesics, N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and pharmaceutical compositions comprising same. It has been discovered that the administration of anti-epileptic compounds that demonstrate pain alleviating
10 properties in these novel combinations results in an improved reduction in the frequency and severity of pain. It is also believed that the incidence of unwanted side effects can be reduced by these novel combinations in comparison to using higher doses of a single agent treatment to achieve a similar therapeutic effect. The present invention is also directed to methods of using effective amounts of the
15 novel pharmaceutical compositions to treat pain in mammals.

BACKGROUND OF THE INVENTION

A number of treatments involving the administration of single drugs are currently recommended for pain relief. The single administration of narcotic and non-narcotic analgesics and NSAIDs have been shown to display pain alleviating
20 properties. Some anti-epileptics, such as gabapentin and pregabalin, have also demonstrated pain alleviating properties.

Despite the benefits derived from current single drug pain relief regimens, these regimens have disadvantages. One area of concern relates to the incidence of unwanted side effects caused by many of the pain treatment regimens available
25 today. Narcotic analgesics, such as morphine, are sparingly prescribed for pain because of the well-known addictive effects and significant central nervous system (CNS) side effects and gastrointestinal side effects resulting from their single administration. Another class of drugs often used alone for treatment of

-2-

pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, such as ibuprofen and naproxen, are criticized for their irritation of the gastrointestinal tract.

Another concern of current pain treatment regimens relates to their effectiveness. Many single active ingredients employed in current pain relief regimens cannot achieve adequate pain alleviation even at their maximum therapeutic approved doses in some severe pain states. In addition to not achieving adequate pain alleviation, increasing the drug dose may produce an increase in unwanted side effects such as cognitive impairment, nausea, and constipation.

In view of these concerns, it is evident that there is a need for an improved pain regimen that provides an improved therapeutic benefit (ie, reduced severity and/or frequency of pain) and/or reduces the incidence of unwanted side effects caused by many of the current regimens.

SUMMARY OF THE INVENTION

The inventors have now surprisingly found that anti-epileptic compounds having pain alleviating properties, when co-administered with compounds selected from the group consisting of analgesics, NMDA receptor antagonists, and NSAIDs, result in unexpected improved pain relief.

The present invention is directed to novel combinations for alleviating pain, the combinations comprising of anti-epileptic compounds, such as gabapentin and pregabalin, that have displayed pain alleviating properties, and compounds selected from the group consisting of NMDA receptor antagonists, analgesics, and NSAIDs. It is also believed that the incidence of unwanted side effects can be reduced by co-administration of these compounds with anti-epileptic compounds having pain alleviating properties in comparison to using higher doses of a single agent treatment to achieve a similar therapeutic effect.

The present invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising the novel combinations of certain anti-epileptic compounds with compounds selected from the group consisting of NMDA receptor antagonists, analgesics, and NSAIDs. The active ingredients are combined with at least one pharmaceutically acceptable carrier. The novel pharmaceutical compositions are

prepared in a wide variety of pharmaceutical delivery systems known to those of skill in the art, preferably oral and parenteral dosage forms.

The present invention is also directed to methods of treating mammals suffering from pain with the novel pharmaceutical composition to alleviate pain.
5 The method comprises the step of administering the pharmaceutical compositions comprising the novel anti-epileptic combinations to mammals in need of pain relief.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1 shows the anti-hyperalgesic actions of fixed 1:1 (1 part by weight
10 of gabapentin to 1 part by weight of naproxen sodium) combinations of gabapentin and naproxen sodium at various dosages.

Figure 2 shows the anti-hyperalgesic actions of fixed 50:1 (50 parts by weight of gabapentin to 1 part by weight of naproxen sodium) combinations of gabapentin and naproxen sodium at various dosages.

15 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

It has now been unexpectedly found in accordance with the present invention that analgesic effects can be enhanced by the co-administration of one or more anti-epileptic compounds that demonstrate pain alleviating properties together with one or more compounds selected from the group consisting of
20 analgesics, NSAIDs, NMDA receptor antagonists, and combinations thereof. As used herein, the term "co-administration" is meant to include the administration of anti-epileptic compounds, before, during, or after administration of compounds selected from the group consisting of NMDA receptor antagonists, analgesics, and NSAIDs.

25 One advantage of using the novel combinations described herein is the reduced severity and/or frequency of pain. Another potential advantage is the overall improvement in pain control, which can include a reduction in the dosage and unwanted side effects.

-4-

Analgesics used in this invention can be, for example, non-narcotic analgesics or narcotic analgesic compounds.

Non-narcotic analgesics are generally defined to be those compounds that relieve pain without being addictive. A non-limiting example of a non-narcotic analgesic includes acetaminophen.

Narcotic analgesics are generally defined to be those compounds that are addictive when administered to treat a mammal for pain. Non-limiting examples of narcotic analgesics include opiates, opiate derivatives, opioids, and their pharmaceutically acceptable salts. Specific non-limiting examples of narcotic analgesics include alfentanyl, alphaprodine, anileridine, bezitramide, codeine, dihydrocodeine, diphenoxylate, ethylmorphine, fentanyl, heroin, hydrocodone, hydromorphone, isomethadone, levomethorphan, morphine, neperidine, oxycodone, phenomorphan, phenoperidine, piritradide, pholcodine, proheptazone, properidine, propiran, racemoramide, thebacon, trimeperidine, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

The expression "N-methyl-D-aspartate receptor" shall be understood to include all of the binding site subcategories associated with the NMDA receptor, e.g., the glycine-binding site, the phencyclidine (PCP)-binding site, etc., as well as the NMDA channel. The invention, herein contemplates the use of nontoxic substances that block or interfere with an NMDA receptor binding site. In one preferred embodiment NMDA receptor antagonists which can be used in the novel combinations are compounds that block or reduce the effects of NMDA at the NMDA subclass of neuronal glutamate receptors (non-limiting examples include dextrorphan, dextromethorphan, and ketamine) or that block or interfere with the NMDA channel (e.g., a substance that blocks the magnesium or calcium channel). In another preferred embodiment, the NMDA receptor antagonist is one which is specific for a subtype of NMDA receptor, those containing the NR2B subunit which are expressed in the forebrain (non-limiting examples include (1S,2S)-1-(4-hydroxyphenyl) 2-(4-hydroxy-4-phenylpiperidine)-1-propanol). Other NMDA receptor antagonists acting at other sites of an NMDA receptor include, but are not limited to GV-150526 (a compound in preclinical development by GlaxoWellcome), ifenprodil, and ACEA's 1168.

-5-

The term "NSAID", as used to describe other compounds useful in the novel combination herein, is intended to be a non-steroidal anti-inflammatory compound. NSAIDs are categorized by virtue of their ability to inhibit cyclooxygenase. Cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 are the two major isoforms of cyclooxygenase and most standard NSAIDs are mixed inhibitors of the two isoforms. Most standard NSAIDs fall within one of the following five structural categories: (1) propionic acid derivatives, such as ibuprofen, naproxen, naprosyn, diclofenac, and ketoprofen; (2) acetic acid derivatives, such as tolmetin and sulindac; (3) fenamic acid derivatives, such as mefenamic acid and meclofenamic acid; (4) biphenylcarboxylic acid derivatives, such as diflunisal and flufenisal; and (5) oxicams, such as piroxim, sudoxicam, and isoxican. Other useful NSAIDs include aspirin.

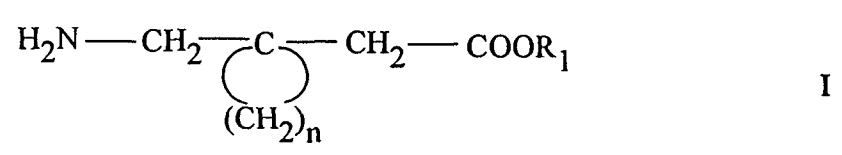
Another class of NSAID has recently been described which selectively inhibits cyclooxygenase 2. These compounds reduce pain and inhibit the inflammatory response without damaging the gastric mucosa, a common toxicity observed with the mixed inhibitors. (Z)-5-[[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methylene]-2-imino-4-thiazolidinone methanesulfonate (1:1), celecoxib, meloxicam, and their pharmaceutically acceptable salts are examples of selective cyclooxygenase 2 inhibitors.

The term "anti-epileptic compound" is generally defined to be a pharmaceutically acceptable active ingredient that treats disorders characterized by recurring attacks of motor, sensory, or psychic malfunction with or without unconsciousness or convulsive movements. Non-limiting examples of anti-epileptic compounds having analgesic activity include gabapentin, pregabalin, carbamazepine, lamotrigine, phenytoin, fosphenytoin, and analogues thereof.

The term "pain alleviating properties" is generally defined herein to include the expressions "pain-suppressing," "pain-reducing," and "pain-inhibiting" as the invention is applicable to the alleviation of existing pain, as well as the suppression or inhibition of pain which would otherwise ensue from the imminent pain-causing event.

In a preferred embodiment of the present invention, anti-epileptic compounds having pain alleviating properties include those that have the

following Formula I:

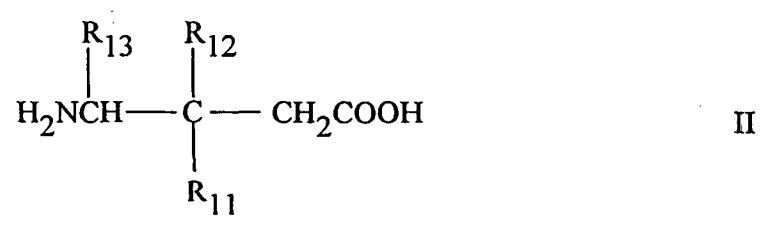


wherein R₁ is hydrogen or a lower alkyl; n is an integer of from 4 to 6; and the cyclic ring is optionally substituted, and the pharmaceutically acceptable salts thereof. The term lower alkyl includes straight or branched chain alkyl groups of up to eight carbon atoms. An especially preferred embodiment utilizes a compound of Formula I where R₁ is hydrogen and n is 5, which compound is 1-(aminomethyl)-cyclohexane acetic acid, known generically as gabapentin.

Other preferred compounds of Formula I above include, but are not limited to, ethyl 1-aminomethyl-1-cyclohexane-acetate, 1-aminomethyl-1-cycloheptane-acetic acid, 1-aminomethyl-1-cyclopentane-acetic acid, methyl-1-aminomethyl-1-cyclohexane-acetate, n-butyl 1-aminomethyl-1-cyclohexane-acetate, methyl 1-aminomethyl-1-cycloheptane-acetate, n-butyl 1-aminomethyl-1-cycloheptane-acetate, toluene sulfonate, 1-aminomethyl-1-cyclopentane-acetate, benzene-sulfonate, and n-butyl 1-aminomethyl-1-cyclopentane-acetate.

Other preferred compounds of Formula I above, wherein the cyclic ring is substituted for example with alkyl such as methyl or ethyl, include, but are not limited to (1-aminomethyl-3-methylcyclohexyl)acetic acid, (1-aminomethyl-3-methylcyclopentyl)acetic acid, and (1-aminomethyl-3,4-dimethylcyclopentyl)acetic acid.

In another preferred embodiment of the present invention, anti-epileptic compounds having pain alleviating properties include those that are included in Formula II:



wherein R₁₁ is a straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbon atoms, phenyl, or cycloalkyl having from 3 to 6 carbon atoms; R₁₂ is hydrogen or methyl; and

-7-

R₁₃ is hydrogen, methyl, or carboxyl; or an individual diastereomeric or enantiomeric isomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The most preferred compound of Formula II is where R₁₂ and R₁₃ are both hydrogen, and R₁₁ is $-(CH_2)_0-2-iC_4H_9$ as an (R), (S), or (R,S) isomer. A
5 more preferred embodiment of the invention utilizes 3-aminomethyl-5-methylhexanoic acid, and especially (S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid, now known generically as pregabalin. Another preferred compound is 3-(1-aminoethyl)-5-methylhexanoic acid.

In the preferred embodiment of the present invention, the combination will
10 be comprised of compounds of Formula I in combination with one or more compounds selected from the group consisting of NSAIDs, analgesics, NMDA receptor antagonists, and combinations thereof. In a more preferred embodiment of the present invention, the combination will contain the compound, gabapentin, as the anti-epileptic drug in combination with one or more compounds selected
15 from the group consisting of NSAIDs, analgesics, NMDA receptor antagonists, and combinations thereof.

In one embodiment of the present invention, a single anti-epileptic compound is combined with a single compound selected from the group consisting of NSAIDs, analgesics, and NMDA receptor antagonists. While any
20 anti-epileptic compound disclosed herein can be combined with any NSAID, analgesic, or NMDA receptor antagonist disclosed herein, the preferred anti-epileptic compound is gabapentin. Preferred combinations include, but are not limited to, gabapentin/opioid, gabapentin/morphine, gabapentin/hydrocodone, gabapentin/oxycodone, gabapentin/ibuprofen, gabapentin/naproxen,
25 gabapentin/acetaminophen, pregabalin/opioid, pregabalin/morphine, pregabalin/hydrocodone, pregabalin/oxycodone, pregabalin/ibuprofen, pregabalin/naproxen, and pregabalin/acetaminophen.

In another embodiment of the present invention, a single anti-epileptic compound is combined with two or more, preferably two, compounds selected
30 from the group consisting of NSAIDs, analgesics, NMDA receptor antagonists, or combinations thereof. While any anti-epileptic compound disclosed herein can be combined with any two compounds selected from NSAID, analgesic, NMDA

receptor antagonists, or combinations thereof, the preferred anti-epileptic compound is gabapentin. Preferred combinations include, but are not limited to, gabapentin/morphine/naproxen, gabapentin/opioid/NSAID, gabapentin/morphine/ibuprofen, gabapentin/hydrocodone/acetaminophen, gabapentin/oxycodone/acetaminophen, pregabalin/morphine/naproxen, pregabalin/opioid/NSAID, pregabalin/morphine/ibuprofen, pregabalin/hydrocodone/acetaminophen, pregabalin/oxycodone/acetaminophen,

In another embodiment of the present invention, two or more anti-epileptic compounds are combined with one or more compounds selected from the group consisting of NSAIDs, analgesics, NMDA receptor antagonists, or combinations thereof. While any anti-epileptic compounds disclosed herein can be combined with one or more compounds selected from NSAID, analgesic, NMDA receptor antagonists, or combinations thereof, the preferred anti-epileptic compounds are chosen from the compounds of Formulas I and II. Preferred combinations include, but are not limited to, gabapentin/pregabalin/opioid, gabapentin/pregabalin/NSAID, gabapentin/pregabalin/naproxen.

In addition to its pain alleviating properties, gabapentin is extremely well-tolerated and has been demonstrated to be virtually free of drug interactions. The unique properties and mechanism of action of anti-epileptic compounds like gabapentin, which demonstrate pain alleviating properties, would allow it to be used in the combinations described above with the benefit of providing better pain relief than if it were used not in combination. An added benefit of using the combination would be to use reduced quantities of medication, thereby potentially reducing adverse events for the patient.

The amount of the active ingredients in the combinations will vary depending on the mammal to which the combinations are administered, the type of pain to be treated, other active ingredients present, etc. Generally, the amount of the anti-epileptic compound(s) and the other active compound(s) for a given composition and dosage form can be readily determined employing routine procedures.

The present invention is also directed to methods of treating mammals to alleviate pain by the co-administration of one or more anti-epileptic compounds that have pain alleviating properties and one or more compounds selected from the

-9-

group consisting of analgesics, NSAIDS, NMDA receptor antagonists, and combinations thereof. Any of the combinations disclosed herein can be used for treatment. The types of treatable pain experienced by mammals is varied and known to medical practitioners. Non-limiting examples of mammalian pain

5 include centrally mediated pain, peripherally mediated pain, structural or soft tissue injury related pain, progressive disease related pain (i.e., oncology) and neuropathic pain states, all of which would include both acute (i.e., acute injury or trauma, pre- and post-surgical, headache such as a migraine), chronic (i.e., neuropathic pain conditions such diabetic peripheral neuropathy and post-hepatic

10 neuralgia) and inflammatory condition (i.e., osteo or rheumatoid arthritis, sequela to acute injury or trauma) pain states.

Pharmaceutical compositions containing the combinations of the present invention or their salts are produced by formulating the active compounds in dosage unit form with a pharmaceutical carrier. Some examples of suitable dosage

15 unit forms are tablets, capsules, pills, powders, aqueous and nonaqueous oral solutions and suspensions, and parenteral solutions packaged in containers containing either one or some larger number of dosage units and capable of being subdivided into individual doses. Some examples of suitable pharmaceutical carriers, including pharmaceutical diluents, are gelatin capsules; sugars such as

20 lactose and sucrose; starches such as corn starch and potato starch; cellulose derivatives such as sodium carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose, methyl cellulose, and cellulose acetate phthalate; gelatin; talc; stearic acid; magnesium stearate; vegetable oils such as peanut oil, cottonseed oil, sesame oil, olive oil, corn oil, and oil of theobroma; propylene glycol, glycerin, sorbitol; polyethylene

25 glycol; water, agar, alginic acid; isotonic saline, and phosphate buffer solutions; as well as other compatible substances normally used in pharmaceutical formulations. The compositions of the invention can also contain other components such as coloring agents, flavoring agents, and/or preservatives. These materials, if present, are usually used in relatively small amounts. The

30 compositions can, if desired, also contain other suitable pharmacologically active components.

Preferred routes of administration of the subject combinations are oral or parenteral. Dosing will vary depending upon the mammal and a number of other factors.

EXAMPLES

5 Example 1

7 The aim of this experiment was to characterize the antinociceptive and anti-inflammatory effects of gabapentin administered in combination with a prototypic NSAID in the rat. In this example, gabapentin, naproxen sodium, and the combination of gabapentin and naproxen sodium were evaluated in a standard
 10 rat carrageenan footpad thermal hyperalgesia assay. This assay utilizes an extract of seaweed (carrageenan) that, when injected into the footpad of test animals, causes a sterile inflammation, thereby lowering the pain threshold. Anti-epileptic agents having analgesic properties, such as gabapentin, raise the pain threshold back to normal, thereby enabling the animal to tolerate an external source of pain
 15 for a longer period of time relative to untreated control animals.

As shown in Figure 1, gabapentin and naproxen sodium were given alone (gabapentin at 120 min after dosing; naproxen sodium at 120 min after dosing). Each data point represents the mean and standard error of mean. Data for each drug were fitted by least squares linear regression to a straight line. The theoretical
 20 dose-additive line for a 1:1 dose ratio was determined (dotted line) as described (Tallarida, 1992). The experimental determination of a 1:1 dose ratio was determined (gabapentin-naproxen sodium mixture 1:1) and was found to be significantly different than the theoretical dose-additive line. Thus, a supra-additive effect was determined for the combination of the two treatments given
 25 simultaneously. As shown in Figure 2, the experiment was performed as described in Figure 1 and similarly a supra-additive effect was determined for the combination of the two treatments given simultaneously, except that the theoretical dose-additive line (dotted line) and experimental data (open boxes) were both determined for a 50:1 ratio of gabapentin dose to naproxen sodium
 30 dose.

To summarize, the data showed that both gabapentin (3-100 mg/kg PO) and naproxen sodium (0.3-30 mg/kg PO) caused anti-hyperalgesic actions in the rat carrageenan footpad model (Hargreaves test). Combinations in a fixed ratio (1 mg gabapentin/1 mg naproxen sodium or 1:1 ratio) were anti-hyperalgesic, and produced a significantly supra-additive effect (synergistic action). For example, with a 1:1 dose ratio, dosages of naproxen sodium (0.05 mg/kg) plus gabapentin (0.05 mg/kg) that were both less than 1/10th of the ED₅₀ dose of the respective compounds alone, produced maximal anti-hyperalgesic effects when given in combination (see Table 1). Combinations in a fixed ratio (50 mg gabapentin/1 mg naproxen sodium) also were anti-hyperalgesic, with a significant tendency towards a greater than additive effect.

The data establish that the combination of gabapentin and naproxen sodium is synergistic in its ability to relieve acute and chronic pain. The data also establish that the most preferred combination of gabapentin plus naproxen sodium is in a fixed-ratio combination near 1:1 (within some reasonable limit).

Table 1. ED₅₀ Values Determined for Gabapentin, Naproxen and Two Fixed-Ratio Combinations in the Carrageenan Rat Footpad Thermal Hyperalgesia Test

Drug Treatment	ED ₅₀ †
Gabapentin	17 mg/kg (2.4 – 46 mg/kg)†
Naproxen sodium	0.36 mg/kg (0.007 - 1.26 mg/kg)†
Theoretical 1:1 (gabapentin:naproxen)	0.7 mg/kg combined total [0.35 mg/kg gabapentin plus 0.35 mg/kg naproxen]
Experimental 1:1 (gabapentin:naproxen)	0.00022 mg/kg combined total (n.d. - 0.0020)† [0.00011 mg/kg gabapentin plus 0.00011 mg/kg naproxen]**

Theoretical 50:1 (gabapentin:naproxen)	9.0 mg/kg combined total [8.8 mg/kg gabapentin plus 0.18 mg/kg naproxen]
Experimental 50:1 (gabapentin:naproxen)	0.77 mg/kg combined total (0.06 – 3.18 mg/kg)† [0.75 mg/kg gabapentin plus 0.015 mg/kg naproxen]*

† 95% confidence limits of experimental ED₅₀ values are shown in parentheses.

* Significantly less than additive theoretical combined ED₅₀, p <0.05.

** Significantly less than additive theoretical combined ED₅₀, p <0.001.

n.d. = not determined

5

METHODS

Animals

Male Sprague-Dawley rats (200-250 g, Sasco Laboratories) were used. Rats were group housed 5/cage on a 12-hour light:dark cycle with free access to food and water. Rats received only one dose of a drug or drug combination. All drugs were administered orally by gavage.

Experimental Design

Dose-effect curves were first determined for (1) gabapentin by itself and (2) a prototypic NSAID (e.g., naproxen) by itself. The ED₅₀ value and 95% confidence limits of each agent was determined, as was the time to peak effect. After determination of these values, dose effect curves were generated for gabapentin administered in a fixed dose ratio with the NSAID; the drugs were administered so that their peak effects were coincident. ED₅₀ values and 95% confidence limits were then determined for the drugs in combination.

Measures of Antinociception

Carrageenan-induced thermal hyperalgesia: Rats were acclimated to a testing chamber whose glass floor was maintained at 25°C. Thirty minutes later, a high intensity beam of light was focused through the glass on the ventral surface of each hindpaw, and the latency to reflex withdrawal of the paw from the light beam was measured to the nearest 0.1 second. This latency was termed the paw flick latency (PFL). Two measurements of PFL spaced 20 minutes apart were made for each paw, and the second measurement was taken as the baseline response latency. After determination of baseline PFL, 100 µL of 2% lambda-carrageenan was injected in the plantar surface of one hindpaw and the animal returned to the testing chamber. Two hours later, when thermal hyperalgesia was maximal and stable, either vehicle, gabapentin, naproxen, or gabapentin and naproxen was administered by gavage. Response latencies for the ipsilateral and contralateral hindpaws were then re-determined 15, 30, 45, 60, 90 and 120 minutes later. Data for further analysis were taken 120 minutes after oral dosing.

Statistical Analysis

Data were expressed as the mean $\pm$ SEM. Two-way analyses of variance for repeated measures was used to compare the effects of drug to that of vehicle. Dose-effect lines for gabapentin and the NSAID were constructed using individual data and fitted with least squares linear regression analysis to determine ED₅₀ values and 95% confidence limits. A similar analysis was conducted for the drugs in combination using the total dose administered. Since parallel dose-effect lines were obtained for gabapentin, naproxen, and the combination of gabapentin and naproxen, then a parallel line assay was conducted as described by Tallarida (Tallarida, 1992; Tallarida, et al; 1989). This analysis compared the position of the experimentally-derived dose-effect line for the combination to the position of the theoretical dose-additive line. A significant shift to the left or the right of the theoretical dose-additive line indicates that the drugs interacted in a supra-additive (synergistic) or an infra-additive manner (antagonistic), respectively.

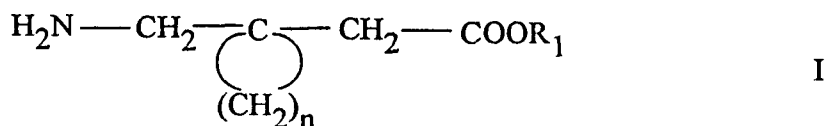
-14-

The preceding examples were presented so that the present invention may be better understood and are intended for purposes of illustration only and should not be construed to limit the scope of the invention, as defined by the claims appended hereto.

-15-
CLAIMS

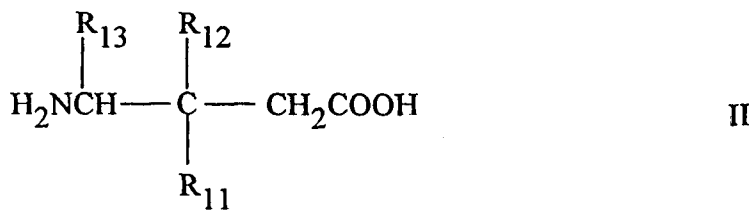
What is claimed is:

1. A combination of an effective amount of at least one anti-epileptic compound having pain alleviating properties and an effective amount of at least one compound selected from the group consisting of NMDA receptor antagonists, NSAIDs, analgesics, and combinations thereof.
2. The combination of Claim 1 wherein the anti-epileptic compound is a compound of Formula I



wherein R_1 is hydrogen or a lower alkyl; n is an integer of from 4 to 6; and the cyclic ring is optionally substituted, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. The combination of Claim 1 wherein the anti-epileptic compound is gabapentin.
4. The combination of Claim 1 wherein the anti-epileptic compound is a compound of Formula II



wherein R_{11} is a straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbon atoms, phenyl, or cycloalkyl having from 3 to 6 carbon atoms; R_{12} is hydrogen or methyl; and R_{13} is hydrogen, methyl, or carboxyl; or an individual

-16-

diastereomeric or enantiomeric isomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The combination of Claim 1 wherein the anti-epileptic compound is pregabalin.
- 5 6. A combination of an effective amount of at least one anti-epileptic compound having pain alleviating properties and an effective amount of a NMDA receptor antagonist.
7. The combination of Claim 6 wherein the anti-epileptic compound is gabapentin.
- 10 8. The combination of Claim 6 wherein the anti-epileptic compound is pregabalin.
9. A combination of an effective amount of at least one anti-epileptic compound having pain alleviating properties and an effective amount of a NSAID.
- 15 10. The combination of Claim 9 wherein the anti-epileptic compound is gabapentin.
11. The combination of Claim 9 wherein the anti-epileptic compound is pregabalin.
12. The combination of Claim 9 wherein the anti-epileptic compound is NSAID is naproxen.
- 20 13. A combination of an effective amount of at least one anti-epileptic compound having pain alleviating properties and an effective amount of a narcotic analgesic.

-17-

14. The combination of Claim 13 wherein the anti-epileptic compound is gabapentin.
15. The combination of Claim 13 wherein the anti-epileptic compound is pregabalin.
- 5 16. The combination of an effective amount of at least one anti-epileptic compound having pain alleviating properties and an effective amount of two or more compounds selected from the group consisting of NMDA receptor antagonists, analgesics, NSAIDs, and combinations thereof.
- 10 17. The combination of Claim 16 wherein two compounds are selected from the group consisting of NMDA receptor antagonists, analgesics, NSAIDs, and combinations thereof.
18. The combination of Claim 17 wherein the two compounds are an analgesic and an NSAID.
- 15 19. The combination of Claim 18 wherein the two compounds are a opioid and an NSAID.
20. The combination of Claim 19 wherein the two compounds are morphine and naproxen.
21. The combination of Claim 16 wherein the anti-epileptic compound is gabapentin.

ABSTRACT

The present invention is directed to novel combinations of one or more anti-epileptic compounds that demonstrate pain alleviating properties, with one or more compounds selected from the group consisting of analgesics, NMDA
5 receptor antagonists, NSAIDs, and combinations thereof, and pharmaceutical compositions comprising same. It has been discovered that the administration of anti-epileptic compounds that demonstrates pain alleviating properties in these novel combinations results in an improved reduction in the frequency and severity of pain. It is also believed that the incidence of unwanted side effects can be
10 reduced by these novel combinations in comparison to using higher doses of a single agent treatment to achieve a similar therapeutic effect. The present invention is also directed to methods of using effective amounts of the novel pharmaceutical compositions to treat pain in mammals.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA



83

Miami, 29 Diciembre 1999

AUTENTICACION No. 8077

El Cónsul General CERTIFICA que el(la) señor(a) KATHERINE HARRIS ***
que autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente en la fecha allí expresada
las funciones de SECRETARIO ESTADO y que la firma y sello que aparecen
en el documento como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
El Consulado no asume responsabilidad alguna por el contenido del
documento.

Por el Cónsul General,

DERECHOS: Timbre US\$ 7.00
Fondo Rot. US\$ 15.00


Hernando A. Torres López
Vice-Cónsul



A black and white copy of this document is not official

84

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by Martha E. Ruano

3. acting in the capacity of Notary Public of Florida



4. bears the seal/stamp of Notary Public, State of Florida

Certified

5. at Tallahassee, Florida

6. the Twenty-Seventh day of December, A.D., 1999

7. by Secretary of State, State of Florida

8. No. 1999-23821

9. Seal/Stamp:

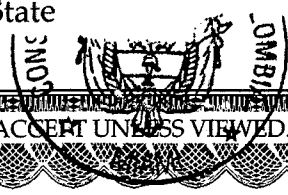
10. Signature:



Katherine Harris

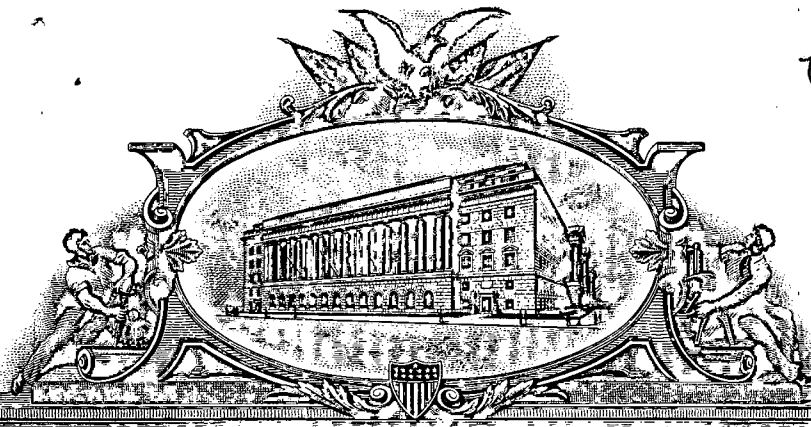
Secretary of State

DSDE 99 (1-99)



Colombia 85

PA 179958



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

December 02, 1999

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM
THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK
OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT
APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A
FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/123,739

FILING DATE: March 10, 1999



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

P. SWAIN
Certifying Officer

CERTIFICACION

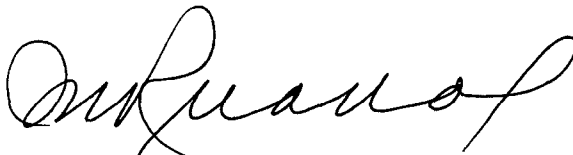
Comparece ante mi, Martha E. Ruano Notario Publico para todo el estado de la Florida el Sr. Federico Herrera en representacion del Bufete de Abogados Daniel Goitia y Asociados, sito en Buenos Aires, Argentina, quien se identifica con licencia de conduccion de la Florida No. H360-240-40-088-0 y con domicilio en esta ciudad de Miami quien presenta para su notarizacion los documentos que se relacionan a continuacion y cuyos documentos jura que son veridicos y originales y que los mismos no han sido alterados, enmendados de ninguna forma y que los mismos fueron entregados por los organismos que corresponden:

Los documentos son como siguen:

1. Certificacion del Departamento de Comercio de los Estados Unidos
2. Solicitud provisional de la oficina de Patentes
3. Descripcion del producto (18 FOLIOS)

Suscrito en la ciudad de Miami, a los veintisiete dias del mes de diciembre de 1999.


Federico Heider


Martha E. Ruano



MARTHA E. RUANO
Notary Public - State of Florida
My Comm. Exp. Aug 14, 2003
COMMISSION # CC 853788

Please type a plus sign (+) inside this box → ☐

Docket Number: A0000032L1-01MJA

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity)

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53 (c).

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)					
Given Name (first and middle (if any))	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)			
Mark Richard Trevor	HURTT MUNDEL	2903 Leslie Park Circle, Ann Arbor, Michigan 48105 2300 Melrose, Ann Arbor, Michigan 48104			
☐ Additional inventors are being named on page 2 attached hereto					
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)					
ANALGESIC COMPOSITIONS COMPRISING ANTI-EPILEPTIC COMPOUNDS AND METHODS OF USING SAME					
CORRESPONDENCE ADDRESS					
Direct all correspondence to:					
☐ Customer Number		Place Customer Number Bar Code Label here			
OR					
☒ Firm or Individual Name		MICHAEL J. ATKINS			
Address		WARNER-LAMBERT COMPANY			
Address		2800 PLYMOUTH ROAD			
City		ANN ARBOR	State	MI	ZIP 48105
Country		USA	Telephone	734-622-5218	Fax 734-622-1553
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)					
☒ Specification		Number of Pages		15	
☐ Drawing(s)		Number of Sheets		☒ Other (specify)	
				21 CLAIMS ON 3 PAGES ABSTRACT ON 1 PAGE	
METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT (check one)					
☐ A check or money order is enclosed to cover the filing fees					FILING FEE AMOUNT
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number:					23-0455
					\$150.00
The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.					
☒ No.					
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:					

Respectfully submitted,

SIGNATURE Michael J. Atkins

DATE March 10, 1999

TYPED or PRINTED NAME Michael J. Atkins

REGISTRATION NO. 35,431
(if appropriate)

TELEPHONE 734-622-5218

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

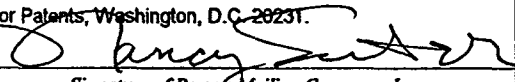
SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

EXPRESS MAIL: EF 508611877 US

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity)

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)		
Given Name (first and middle (if any))	Family Name or Surname	Residence (city and either State or Foreign Country)

Certificate of Mailing by Express Mail

I certify that this provisional patent application cover sheet, provisional patent application and fee is being deposited on March 10, 1999 with the U.S. Postal Service as "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. 1.10 and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231.

<i>Signature of Person Mailing Correspondence</i>
Nancy Suter
<i>Typed or Printed Name of Person Mailing Correspondence</i>

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

A0000032L1-01MJA

660753 " 660753" EXPRESS MAIL: EF 508611877 US

ANALGESIC COMPOSITIONS COMPRISING ANTI-EPILEPTIC
COMPOUNDS AND METHODS OF USING SAME

ANALGESIC COMPOSITIONS COMPRISING ANTI-EPILEPTIC
COMPOUNDS AND METHODS OF USING SAME

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention is directed to novel combinations of anti-epileptic
compounds that demonstrate pain alleviating properties, with compounds selected
from the group consisting of analgesics, N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor
antagonists and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and
pharmaceutical compositions comprising same. It has been discovered that the
administration of anti-epileptic compounds that demonstrate pain alleviating
10 properties in these novel combinations results in an improved reduction in the
frequency and severity of pain. It is also believed that the incidence of unwanted
side effects can be reduced by these novel combinations in comparison to using
higher doses of a single agent treatment to achieve a similar therapeutic effect.
The present invention is also directed to methods of using effective amounts of the
15 novel pharmaceutical compositions to treat pain in mammals.

BACKGROUND OF THE INVENTION

A number of treatments involving the administration of single drugs are
currently recommended for pain relief. The single administration of narcotic and
non-narcotic analgesics and NSAIDs have been shown to display pain alleviating
20 properties. Some anti-epileptics, such as gabapentin and pregabalin, have also
demonstrated pain alleviating properties.

Despite the benefits derived from current single drug pain relief regimens,
these regimens have disadvantages. One area of concern relates to the incidence of
unwanted side effects caused by many of the pain treatment regimens available
25 today. Narcotic analgesics, such as morphine, are sparingly prescribed for pain
because of the well-known addictive effects and significant central nervous
system (CNS) side effects and gastrointestinal side effects resulting from their
single administration. Another class of drugs often used alone for treatment of

pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, such as ibuprofen and naproxen, are criticized for their irritation of the gastrointestinal tract.

Another concern of current pain treatment regimens relates to their effectiveness. Many single active ingredients employed in current pain relief regimens cannot achieve adequate pain alleviation even at their maximum therapeutic approved doses in some severe pain states. In addition to not achieving adequate pain alleviation, increasing the drug dose may produce an increase in unwanted side effects such as cognitive impairment, nausea, and constipation.

In view of these concerns, it is evident that there is a need for an improved pain regimen that provides an improved therapeutic benefit (ie, reduced severity and/or frequency of pain) and/or reduces the incidence of unwanted side effects caused by many of the current regimens.

SUMMARY OF THE INVENTION

The inventors have now surprisingly found that anti-epileptic compounds having pain alleviating properties, when co-administered with compounds selected from the group consisting of analgesics, NMDA receptor antagonists, and NSAIDs, result in unexpected improved pain relief.

The present invention is directed to novel combinations for alleviating pain, the combinations comprising of anti-epileptic compounds, such as gabapentin and pregabalin, that have displayed pain alleviating properties, and compounds selected from the group consisting of NMDA receptor antagonists, analgesics, and NSAIDs. It is also believed that the incidence of unwanted side effects can be reduced by co-administration of these compounds with anti-epileptic compounds having pain alleviating properties in comparison to using higher doses of a single agent treatment to achieve a similar therapeutic effect.

The present invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising the novel combinations of certain anti-epileptic compounds with compounds selected from the group consisting of NMDA receptor antagonists, analgesics, and NSAIDs. The active ingredients are combined with at least one pharmaceutically acceptable carrier. The novel pharmaceutical compositions are

prepared in a wide variety of pharmaceutical delivery systems known to those of skill in the art, preferably oral and parenteral dosage forms.

The present invention is also directed to methods of treating mammals suffering from pain with the novel pharmaceutical composition to alleviate pain.

5 The method comprises the step of administering the pharmaceutical compositions comprising the novel anti-epileptic combinations to mammals in need of pain relief.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

10 Figure 1 shows the anti-hyperalgesic actions of fixed 1:1 (1 part by weight of gabapentin to 1 part by weight of naproxen sodium) combinations of gabapentin and naproxen sodium at various dosages.

Figure 2 shows the anti-hyperalgesic actions of fixed 50:1 (50 parts by weight of gabapentin to 1 part by weight of naproxen sodium) combinations of gabapentin and naproxen sodium at various dosages.

15 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

It has now been unexpectedly found in accordance with the present invention that analgesic effects can be enhanced by the co-administration of one or more anti-epileptic compounds that demonstrate pain alleviating properties together with one or more compounds selected from the group consisting of analgesics, NSAIDs, NMDA receptor antagonists, and combinations thereof. As
20 used herein, the term "co-administration" is meant to include the administration of anti-epileptic compounds, before, during, or after administration of compounds selected from the group consisting of NMDA receptor antagonists, analgesics, and NSAIDs.

25 One advantage of using the novel combinations described herein is the reduced severity and/or frequency of pain. Another potential advantage is the overall improvement in pain control, which can include a reduction in the dosage and unwanted side effects.

Analgesics used in this invention can be, for example, non-narcotic analgesics or narcotic analgesic compounds.

Non-narcotic analgesics are generally defined to be those compounds that relieve pain without being addictive. A non-limiting example of a non-narcotic analgesic includes acetaminophen.

Narcotic analgesics are generally defined to be those compounds that are addictive when administered to treat a mammal for pain. Non-limiting examples of narcotic analgesics include opiates, opiate derivatives, opioids, and their pharmaceutically acceptable salts. Specific non-limiting examples of narcotic analgesics include alfentanil, alphaprodine, anileridine, bezitramide, codeine, dihydrocodeine, diphenoxylate, ethylmorphine, fentanyl, heroin, hydrocodone, hydromorphone, isomethadone, levomethorphan, morphine, neperidine, oxycodone, phenomorphan, phenoperidine, piritradide, pholcodine, proheptazaine, properidine, propiran, racemoramide, thebacon, trimeperidine, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

The expression "N-methyl-D-aspartate receptor" shall be understood to include all of the binding site subcategories associated with the NMDA receptor, e.g., the glycine-binding site, the phencyclidine (PCP)-binding site, etc., as well as the NMDA channel. The invention, herein contemplates the use of nontoxic substances that block or interfere with an NMDA receptor binding site. In one preferred embodiment NMDA receptor antagonists which can be used in the novel combinations are compounds that block or reduce the effects of NMDA at the NMDA subclass of neuronal glutamate receptors (non-limiting examples include dextrophan, dextromethorphan, and ketamine) or that block or interfere with the NMDA channel (e.g., a substance that blocks the magnesium or calcium channel). In another preferred embodiment, the NMDA receptor antagonist is one which is specific for a subtype of NMDA receptor, those containing the NR2B subunit which are expressed in the forebrain (non-limiting examples include (1S,2S)-1-(4-hydroxyphenyl) 2-(4-hydroxy-4-phenylpiperidine)-1-propanol). Other NMDA receptor antagonists acting at other sites of an NMDA receptor include, but are not limited to GV-150526 (a compound in preclinical development by GlaxoWellcome), ifenprodil, and ACEA's 1168.

The term "NSAID", as used to describe other compounds useful in the novel combination herein, is intended to be a non-steroidal anti-inflammatory compound. NSAIDs are categorized by virtue of their ability to inhibit cyclooxygenase. Cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 are the two major isoforms of cyclooxygenase and most standard NSAIDs are mixed inhibitors of the two isoforms. Most standard NSAIDs fall within one of the following five structural categories: (1) propionic acid derivatives, such as ibuprofen, naproxen, naprosyn, diclofenac, and ketoprofen; (2) acetic acid derivatives, such as tolmetin and sulindac; (3) fenamic acid derivatives, such as mefenamic acid and meclofenamic acid; (4) biphenylcarboxylic acid derivatives, such as diflunisal and flufenisal; and (5) oxicams, such as piroxim, sudoxicam, and isoxican. Other useful NSAIDs include aspirin.

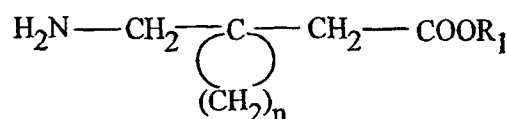
Another class of NSAID has recently been described which selectively inhibits cyclooxygenase 2. These compounds reduce pain and inhibit the inflammatory response without damaging the gastric mucosa, a common toxicity observed with the mixed inhibitors. (Z)-5-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methylene]-2-imino-4-thiazolidinone methanesulfonate (1:1), celecoxib, meloxicam, and their pharmaceutically acceptable salts are examples of selective cyclooxygenase 2 inhibitors.

The term "anti-epileptic compound" is generally defined to be a pharmaceutically acceptable active ingredient that treats disorders characterized by recurring attacks of motor, sensory, or psychic malfunction with or without unconsciousness or convulsive movements. Non-limiting examples of anti-epileptic compounds having analgesic activity include gabapentin, pregabalin, carbamazepine, lamotrigine, phenytoin, fosphenytoin, and analogues thereof.

The term "pain alleviating properties" is generally defined herein to include the expressions "pain-suppressing," "pain-reducing," and "pain-inhibiting" as the invention is applicable to the alleviation of existing pain, as well as the suppression or inhibition of pain which would otherwise ensue from the imminent pain-causing event.

In a preferred embodiment of the present invention, anti-epileptic compounds having pain alleviating properties include those that have the

following Formula I:



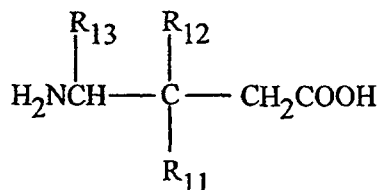
I

wherein R_1 is hydrogen or a lower alkyl; n is an integer of from 4 to 6; and the cyclic ring is optionally substituted, and the pharmaceutically acceptable salts thereof. The term lower alkyl includes straight or branched chain alkyl groups of up to eight carbon atoms. An especially preferred embodiment utilizes a compound of Formula I where R_1 is hydrogen and n is 5, which compound is 1-(aminomethyl)-cyclohexane acetic acid, known generically as gabapentin.

Other preferred compounds of Formula I above include, but are not limited to, ethyl 1-aminomethyl-1-cyclohexane-acetate, 1-aminomethyl-1-cycloheptane-acetic acid, 1-aminomethyl-1-cyclopentane-acetic acid, methyl-1-aminomethyl-1-cyclohexane-acetate, n-butyl 1-aminomethyl-1-cyclohexane-acetate, methyl 1-aminomethyl-1-cycloheptane-acetate, n-butyl 1-aminomethyl-1-cycloheptane-acetate, toluene sulfonate, 1-aminomethyl-1-cyclopentane-acetate, benzene-sulfonate, and n-butyl 1-aminomethyl-1-cyclopentane-acetate.

Other preferred compounds of Formula I above, wherein the cyclic ring is substituted for example with alkyl such as methyl or ethyl, include, but are not limited to (1-aminomethyl-3-methylcyclohexyl)acetic acid, (1-aminomethyl-3-methylcyclopentyl)acetic acid, and (1-aminomethyl-3,4-dimethylcyclopentyl)acetic acid.

In another preferred embodiment of the present invention, anti-epileptic compounds having pain alleviating properties include those that are included in Formula II:



II

wherein R_{11} is a straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbon atoms, phenyl, or cycloalkyl having from 3 to 6 carbon atoms; R_{12} is hydrogen or methyl; and

R₁₃ is hydrogen, methyl, or carboxyl; or an individual diastereomeric or enantiomeric isomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The most preferred compound of Formula II is where R₁₂ and R₁₃ are both hydrogen, and R₁₁ is -(CH₂)₀₋₂-iC₄H₉ as an (R), (S), or (R,S) isomer. A more preferred embodiment of the invention utilizes 3-aminomethyl-5-methylhexanoic acid, and especially (S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid, now known generically as pregabalin. Another preferred compound is 3-(1-aminoethyl)-5-methylhexanoic acid.

In the preferred embodiment of the present invention, the combination will be comprised of compounds of Formula I in combination with one or more compounds selected from the group consisting of NSAIDs, analgesics, NMDA receptor antagonists, and combinations thereof. In a more preferred embodiment of the present invention, the combination will contain the compound, gabapentin, as the anti-epileptic drug in combination with one or more compounds selected from the group consisting of NSAIDs, analgesics, NMDA receptor antagonists, and combinations thereof.

In one embodiment of the present invention, a single anti-epileptic compound is combined with a single compound selected from the group consisting of NSAIDs, analgesics, and NMDA receptor antagonists. While any anti-epileptic compound disclosed herein can be combined with any NSAID, analgesic, or NMDA receptor antagonist disclosed herein, the preferred anti-epileptic compound is gabapentin. Preferred combinations include, but are not limited to, gabapentin/opioid, gabapentin/morphine, gabapentin/hydrocodone, gabapentin/oxycodone, gabapentin/ibuprofen, gabapentin/naproxen, gabapentin/acetaminophen, pregabalin/opioid, pregabalin/morphine, pregabalin/hydrocodone, pregabalin/oxycodone, pregabalin/ibuprofen, pregabalin/naproxen, and pregabalin/acetaminophen.

In another embodiment of the present invention, a single anti-epileptic compound is combined with two or more, preferably two, compounds selected from the group consisting of NSAIDs, analgesics, NMDA receptor antagonists, or combinations thereof. While any anti-epileptic compound disclosed herein can be combined with any two compounds selected from NSAID, analgesic, NMDA

receptor antagonists, or combinations thereof, the preferred anti-epileptic compound is gabapentin. Preferred combinations include, but are not limited to, gabapentin/morphine/naproxen, gabapentin/opioid/NSAID, gabapentin/morphine/ibuprofen, gabapentin/hydrocodone/acetaminophen, gabapentin/oxycodone/acetaminophen, pregabalin/morphine/naproxen, pregabalin/opioid/NSAID, pregabalin/morphine/ibuprofen, pregabalin/hydrocodone/acetaminophen, pregabalin/oxycodone/acetaminophen,

In another embodiment of the present invention, two or more anti-epileptic compounds are combined with one or more compounds selected from the group consisting of NSAIDs, analgesics, NMDA receptor antagonists, or combinations thereof. While any anti-epileptic compounds disclosed herein can be combined with one or more compounds selected from NSAID, analgesic, NMDA receptor antagonists, or combinations thereof, the preferred anti-epileptic compounds are chosen from the compounds of Formulas I and II. Preferred combinations include, but are not limited to, gabapentin/pregabalin/opioid, gabapentin/pregabalin/NSAID, gabapentin/pregabalin/naproxen.

In addition to its pain alleviating properties, gabapentin is extremely well-tolerated and has been demonstrated to be virtually free of drug interactions. The unique properties and mechanism of action of anti-epileptic compounds like gabapentin, which demonstrate pain alleviating properties, would allow it to be used in the combinations described above with the benefit of providing better pain relief than if it were used not in combination. An added benefit of using the combination would be to use reduced quantities of medication, thereby potentially reducing adverse events for the patient.

The amount of the active ingredients in the combinations will vary depending on the mammal to which the combinations are administered, the type of pain to be treated, other active ingredients present, etc. Generally, the amount of the anti-epileptic compound(s) and the other active compound(s) for a given composition and dosage form can be readily determined employing routine procedures.

The present invention is also directed to methods of treating mammals to alleviate pain by the co-administration of one or more anti-epileptic compounds that have pain alleviating properties and one or more compounds selected from the

group consisting of analgesics, NSAIDS, NMDA receptor antagonists, and combinations thereof. Any of the combinations disclosed herein can be used for treatment. The types of treatable pain experienced by mammals is varied and known to medical practitioners. Non-limiting examples of mammalian pain include centrally mediated pain, peripherally mediated pain, structural or soft tissue injury related pain, progressive disease related pain (i.e., oncology) and neuropathic pain states, all of which would include both acute (i.e., acute injury or trauma, pre- and post-surgical, headache such as a migraine), chronic (i.e., neuropathic pain conditions such diabetic peripheral neuropathy and post-hepatic neuralgia) and inflammatory condition (i.e., osteo or rheumatoid arthritis, sequela to acute injury or trauma) pain states.

Pharmaceutical compositions containing the combinations of the present invention or their salts are produced by formulating the active compounds in dosage unit form with a pharmaceutical carrier. Some examples of suitable dosage unit forms are tablets, capsules, pills, powders, aqueous and nonaqueous oral solutions and suspensions, and parenteral solutions packaged in containers containing either one or some larger number of dosage units and capable of being subdivided into individual doses. Some examples of suitable pharmaceutical carriers, including pharmaceutical diluents, are gelatin capsules; sugars such as lactose and sucrose; starches such as corn starch and potato starch; cellulose derivatives such as sodium carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose, methyl cellulose, and cellulose acetate phthalate; gelatin; talc; stearic acid; magnesium stearate; vegetable oils such as peanut oil, cottonseed oil, sesame oil, olive oil, corn oil, and oil of theobroma; propylene glycol, glycerin, sorbitol; polyethylene glycol; water, agar, alginic acid; isotonic saline, and phosphate buffer solutions; as well as other compatible substances normally used in pharmaceutical formulations. The compositions of the invention can also contain other components such as coloring agents, flavoring agents, and/or preservatives. These materials, if present, are usually used in relatively small amounts. The compositions can, if desired, also contain other suitable pharmacologically active components.

Preferred routes of administration of the subject combinations are oral or parenteral. Dosing will vary depending upon the mammal and a number of other factors.

EXAMPLES

5 Example 1

60429-6627-09
The aim of this experiment was to characterize the antinociceptive and anti-inflammatory effects of gabapentin administered in combination with a prototypic NSAID in the rat. In this example, gabapentin, naproxen sodium, and the combination of gabapentin and naproxen sodium were evaluated in a standard
10 rat carrageenan footpad thermal hyperalgesia assay. This assay utilizes an extract of seaweed (carrageenan) that, when injected into the footpad of test animals, causes a sterile inflammation, thereby lowering the pain threshold. Anti-epileptic agents having analgesic properties, such as gabapentin, raise the pain threshold back to normal, thereby enabling the animal to tolerate an external source of pain
15 for a longer period of time relative to untreated control animals.

As shown in Figure 1, gabapentin and naproxen sodium were given alone (gabapentin at 120 min after dosing; naproxen sodium at 120 min after dosing). Each data point represents the mean and standard error of mean. Data for each drug were fitted by least squares linear regression to a straight line. The theoretical
20 dose-additive line for a 1:1 dose ratio was determined (dotted line) as described (Tallarida, 1992). The experimental determination of a 1:1 dose ratio was determined (gabapentin-naproxen sodium mixture 1:1) and was found to be significantly different than the theoretical dose-additive line. Thus, a supra-additive effect was determined for the combination of the two treatments given
25 simultaneously. As shown in Figure 2, the experiment was performed as described in Figure 1 and similarly a supra-additive effect was determined for the combination of the two treatments given simultaneously, except that the theoretical dose-additive line (dotted line) and experimental data (open boxes) were both determined for a 50:1 ratio of gabapentin dose to naproxen sodium
30 dose.

-11-

To summarize, the data showed that both gabapentin (3-100 mg/kg PO) and naproxen sodium (0.3-30 mg/kg PO) caused anti-hyperalgesic actions in the rat carrageenan footpad model (Hargreaves test). Combinations in a fixed ratio (1 mg gabapentin/1 mg naproxen sodium or 1:1 ratio) were anti-hyperalgesic, and produced a significantly supra-additive effect (synergistic action). For example, with a 1:1 dose ratio, dosages of naproxen sodium (0.05 mg/kg) plus gabapentin (0.05 mg/kg) that were both less than 1/10th of the ED₅₀ dose of the respective compounds alone, produced maximal anti-hyperalgesic effects when given in combination (see Table 1). Combinations in a fixed ratio (50 mg gabapentin/1 mg naproxen sodium) also were anti-hyperalgesic, with a significant tendency towards a greater than additive effect.

The data establish that the combination of gabapentin and naproxen sodium is synergistic in its ability to relieve acute and chronic pain. The data also establish that the most preferred combination of gabapentin plus naproxen sodium is in a fixed-ratio combination near 1:1 (within some reasonable limit).

Table 1. ED₅₀ Values Determined for Gabapentin, Naproxen and Two Fixed-Ratio Combinations in the Carrageenan Rat Footpad Thermal Hyperalgesia Test

Drug Treatment	ED ₅₀ †
Gabapentin	17 mg/kg (2.4 – 46 mg/kg)†
Naproxen sodium	0.36 mg/kg (0.007 - 1.26 mg/kg)†
Theoretical 1:1 (gabapentin:naproxen)	0.7 mg/kg combined total [0.35 mg/kg gabapentin plus 0.35 mg/kg naproxen]
Experimental 1:1 (gabapentin:naproxen)	0.00022 mg/kg combined total (n.d. - 0.0020)† [0.00011 mg/kg gabapentin plus 0.00011 mg/kg naproxen]**

Theoretical 50:1 (gabapentin:naproxen)	9.0 mg/kg combined total
	[8.8 mg/kg gabapentin plus
	0.18 mg/kg naproxen]
Experimental 50:1 (gabapentin:naproxen)	0.77 mg/kg combined total
	(0.06 – 3.18 mg/kg)†
	[0.75 mg/kg gabapentin plus
	0.015 mg/kg naproxen]*

† 95% confidence limits of experimental ED₅₀ values are shown in parentheses.

* Significantly less than additive theoretical combined ED₅₀, p <0.05.

** Significantly less than additive theoretical combined ED₅₀, p <0.001.

n.d. = not determined

5

METHODS

Animals

Male Sprague-Dawley rats (200-250 g, Sasco Laboratories) were used. Rats were group housed 5/cage on a 12-hour light:dark cycle with free access to food and water. Rats received only one dose of a drug or drug combination. All drugs were administered orally by gavage.

10

Experimental Design

Dose-effect curves were first determined for (1) gabapentin by itself and (2) a prototypic NSAID (e.g., naproxen) by itself. The ED₅₀ value and 95% confidence limits of each agent was determined, as was the time to peak effect. After determination of these values, dose effect curves were generated for gabapentin administered in a fixed dose ratio with the NSAID; the drugs were administered so that their peak effects were coincident. ED₅₀ values and 95% confidence limits were then determined for the drugs in combination.

15

Measures of Antinociception

Carrageenan-induced thermal hyperalgesia: Rats were acclimated to a testing chamber whose glass floor was maintained at 25°C. Thirty minutes later, a high intensity beam of light was focused through the glass on the ventral surface of each hindpaw, and the latency to reflex withdrawal of the paw from the light beam was measured to the nearest 0.1 second. This latency was termed the paw flick latency (PFL). Two measurements of PFL spaced 20 minutes apart were made for each paw, and the second measurement was taken as the baseline response latency. After determination of baseline PFL, 100 µL of 2% lambda-carrageenan was injected in the plantar surface of one hindpaw and the animal returned to the testing chamber. Two hours later, when thermal hyperalgesia was maximal and stable, either vehicle, gabapentin, naproxen, or gabapentin and naproxen was administered by gavage. Response latencies for the ipsilateral and contralateral hindpaws were then re-determined 15, 30, 45, 60, 90 and 120 minutes later. Data for further analysis were taken 120 minutes after oral dosing.

Statistical Analysis

Data were expressed as the mean $\pm$ SEM. Two-way analyses of variance for repeated measures was used to compare the effects of drug to that of vehicle. Dose-effect lines for gabapentin and the NSAID were constructed using individual data and fitted with least squares linear regression analysis to determine ED₅₀ values and 95% confidence limits. A similar analysis was conducted for the drugs in combination using the total dose administered. Since parallel dose-effect lines were obtained for gabapentin, naproxen, and the combination of gabapentin and naproxen, then a parallel line assay was conducted as described by Tallarida (Tallarida, 1992; Tallarida, et al; 1989). This analysis compared the position of the experimentally-derived dose-effect line for the combination to the position of the theoretical dose-additive line. A significant shift to the left or the right of the theoretical dose-additive line indicates that the drugs interacted in a supra-additive (synergistic) or an infra-additive manner (antagonistic), respectively.

-14-

The preceding examples were presented so that the present invention may be better understood and are intended for purposes of illustration only and should not be construed to limit the scope of the invention, as defined by the claims appended hereto.

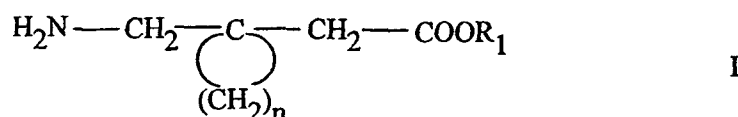
60123739 "6622205

-15-

CLAIMS

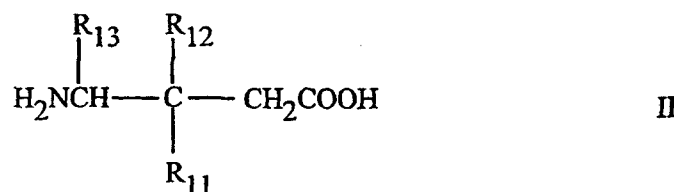
What is claimed is:

1. A combination of an effective amount of at least one anti-epileptic compound having pain alleviating properties and an effective amount of at least one compound selected from the group consisting of NMDA receptor antagonists, NSAIDs, analgesics, and combinations thereof.
2. The combination of Claim 1 wherein the anti-epileptic compound is a compound of Formula I



wherein R_1 is hydrogen or a lower alkyl; n is an integer of from 4 to 6; and the cyclic ring is optionally substituted, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. The combination of Claim 1 wherein the anti-epileptic compound is gabapentin.
4. The combination of Claim 1 wherein the anti-epileptic compound is a compound of Formula II



wherein R_{11} is a straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbon atoms, phenyl, or cycloalkyl having from 3 to 6 carbon atoms; R_{12} is hydrogen or methyl; and R_{13} is hydrogen, methyl, or carboxyl; or an individual

diastereomeric or enantiomeric isomer thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The combination of Claim 1 wherein the anti-epileptic compound is pregabalin.
- 5 6. A combination of an effective amount of at least one anti-epileptic compound having pain alleviating properties and an effective amount of a NMDA receptor antagonist.
7. The combination of Claim 6 wherein the anti-epileptic compound is gabapentin.
- 10 8. The combination of Claim 6 wherein the anti-epileptic compound is pregabalin.
9. A combination of an effective amount of at least one anti-epileptic compound having pain alleviating properties and an effective amount of a NSAID.
- 15 10. The combination of Claim 9 wherein the anti-epileptic compound is gabapentin.
11. The combination of Claim 9 wherein the anti-epileptic compound is pregabalin.
- 20 12. The combination of Claim 9 wherein the anti-epileptic compound is NSAID is naproxen.
13. A combination of an effective amount of at least one anti-epileptic compound having pain alleviating properties and an effective amount of a narcotic analgesic.

660729 0222T09

-17-

14. The combination of Claim 13 wherein the anti-epileptic compound is gabapentin.
15. The combination of Claim 13 wherein the anti-epileptic compound is pregabalin.
- 5 16. The combination of an effective amount of at least one anti-epileptic compound having pain alleviating properties and an effective amount of two or more compounds selected from the group consisting of NMDA receptor antagonists, analgesics, NSAIDs, and combinations thereof.
- 10 17. The combination of Claim 16 wherein two compounds are selected from the group consisting of NMDA receptor antagonists, analgesics, NSAIDs, and combinations thereof.
18. The combination of Claim 17 wherein the two compounds are an analgesic and an NSAID.
- 15 19. The combination of Claim 18 wherein the two compounds are a opioid and an NSAID.
20. The combination of Claim 19 wherein the two compounds are morphine and naproxen.
21. The combination of Claim 16 wherein the anti-epileptic compound is gabapentin.

ABSTRACT

The present invention is directed to novel combinations of one or more anti-epileptic compounds that demonstrate pain alleviating properties, with one or more compounds selected from the group consisting of analgesics, NMDA receptor antagonists, NSAIDs, and combinations thereof, and pharmaceutical compositions comprising same. It has been discovered that the administration of anti-epileptic compounds that demonstrates pain alleviating properties in these novel combinations results in an improved reduction in the frequency and severity of pain. It is also believed that the incidence of unwanted side effects can be reduced by these novel combinations in comparison to using higher doses of a single agent treatment to achieve a similar therapeutic effect. The present invention is also directed to methods of using effective amounts of the novel pharmaceutical compositions to treat pain in mammals.

COVERING COVER 1-800-366-606
1/8" CLASSIC PTO 1000-2 for 10-30 sheets

TRADUCCION.-----

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.-----

A TODOS AQUELLOS A QUIENES CORRESPONDA:-----

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.-

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA.-----

02 de diciembre de 1999.-----

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE EL ADJUNTO ES COPIA FIEL
OBTENIDA DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE MARCAS Y
PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA DE LOS DOCUMENTOS
DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MÁS ADELANTE QUE
CUMPLE CON LOS REQUISITOS A FIN DE QUE SE OTORQUE UNA FECHA
DE PRESENTACIÓN EN VIRTUD DEL TITULO 35 DEL USC 111.-----

SOLICITUD NÚMERO: 60/123,739.-----

FECHA DE PRESENTACIÓN: 10 de marzo de 1999.-----

[Sigue una oblea que reza: OFICINA DE MARCAS Y PATENTES.
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.] Por Autorización del COMISARIO
DE MARCAS Y PATENTES.-----

[Sigue firma ilegible y debajo reza:] P. SWAIN.-----
Funcionario Certificador.-----

[En el margen superior izquierdo aparece un código de
barras y debajo reza: 03/10/99].-----

Escribir a máquina un signo más (+) dentro del casillero
[+].Caso Número: A0000032L1-01MJA.-----

**CARATULA DE SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE (GRAN
EMPRESA).**-----

Este es un requisito para presentar la SOLICITUD
PROVISIONAL DE PATENTE en virtud del Título 37 del CFR
Artículo 1.53(c).-----

INVENTOR(es)/SOLICITANTE(s).-----

[Siguen tres columnas que de izquierda a derecha rezan:]

NOMBRE (primero y segundo [si lo hubiera]). **APELLIDO.**

DOMICILIO (CIUDAD Y ESTADO O PAIS EXTRANJERO).-----

Mark Richard. HURTT. 2903 Leslie Park Circle, Ann Arbor,
Michigan 48105.-----

Trevor. MUNDEL. 2300 Melrose, Ann Arbor, Michigan 48104.---

[] Los inventores adicionales se nombran en la página 2
adjunta al presente.-----

TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres).-----

COMPOSICIONES ANALGÉSICAS QUE COMPRENDEN COMPUESTOS
ANTIEPILEPTICOS Y MÉTODOS PARA USARLAS.-----

DOMICILIO PARA CORRESPONDENCIA.-----

Dirigir toda la correspondencia a:-----

[] Número de Cliente [en blanco] [Sigue un espacio que
reza:] Colocar la Etiqueta del Código de Barra del Número

de Cliente en este lugar.-----

O-----

[x] Compañía o nombre individual: MICHAEL J. ATKINS.-----

Domicilio: WARNER-LAMBERT COMPANY, 2800 Plymouth Road.-----

Ciudad: ANN ARBOR. Estado: MICHIGAN. ZIP: 48105. País:

ESTADOS UNIDOS. Teléfono: (734) 622-5218. Fax: (734) 622-

1553.-----

ADJUNTOS DE LA SOLICITUD (marcar todo lo que corresponda).-

[x] Memoria descriptiva: Número de Páginas: 15.-----

[] Dibujo(s): Número de Páginas: [].-----

[x] Otro (especificar): 21 reivindicaciones en 3 páginas.

Resumen: 1 página.-----

FORMA DE PAGO DE LOS ARANCELES DE PRESENTACIÓN PARA ESTA

SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE (marcar uno).-----

[] Se adjunta orden de cheque o dinero para cubrir los
aranceles de presentación.-----

[x] Por el presente el Comisario está autorizado a cargar
los aranceles de presentación o acreditar cualquier pago
excesivo a la Cuenta de Depósito Número: 23-0455. MONTO DE
LOS ARANCELES DE PRESENTACION : \$ 150,00.-----

La invención fue realizada por una entidad del Gobierno de
los Estados Unidos o en virtud de un contrato con una
entidad del Gobierno de los Estados Unidos. [x] No. [] Si,

el nombre de la entidad del Gobierno de los Estados Unidos
y el número de contrato del Gobierno son: [en blanco].-----

Presentado con todo respeto.-----

FIRMA [ilegible]. Fecha: 10 de marzo de 1999.-----

NOMBRE IMPRESO O ESCRITO A MAQUINA: **Michael J. Atkins.**-----

REGISTRO N° (si fuera apropiado): 35.431.-----

TELEFONO: (734) 622-5218.-----

**USAR SOLAMENTE PARA LA PRESENTACION DE LA SOLICITUD
PROVISIONAL DE PATENTE .**-----

ENVIAR A: Casilla de Solicitud Provisional de Patente;
Subcomisario de Patentes, Washington, D.C. 20231.-----

**CARATULA DE SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE (GRAN
EMPRESA).**-----

INVENTOR(es)/SOLICITANTE(s).-----

[Siguen tres columnas que de izquierda a derecha rezan:]

NOMBRE (primero y segundo [si lo hubiera]). APELLIDO.

DOMICILIO (CIUDAD Y ESTADO O PAIS EXTRANJERO): [en blanco]-

Certificado de Envío por Correo Expreso.-----

Por el presente certifico que esta carátula de solicitud
provisional de patente, la solicitud provisional de patente
y el arancel será depositado el 10 de marzo de 1999 en el
Servicio Postal de los Estados Unidos como servicio de
"Correo Expreso para el Destinatario" en virtud del C.F.R.

37 1.10 y. será dirigido al Subcomisario de Patentes,
Washington, D.C. 20231.-----

[Sigue firma ilegible y debajo reza:] Firma de la persona
que envía la correspondencia.-----

Nombre impreso de la persona que envía la correspondencia:

Nancy Suter.-----

**USAR SOLAMENTE PARA LA PRESENTACION DE LA SOLICITUD
PROVISIONAL DE PATENTE .**-----

ENVIAR A: Casilla de Solicitud Provisional de Patente;
Subcomisario de Patentes, Washington, D.C. 20231.-----

COMPOSICIONES ANALGÉSICAS QUE COMPRENDEN COMPUESTOS
ANTIEPILEPTICOS Y MÉTODOS PARA USARLAS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a combinaciones nuevas de compuestos antiepilepticos que demuestran propiedades para aliviar el dolor, con compuestos seleccionados del grupo que consiste en analgésicos, antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) y drogas antiinflamatorias no esteroides (NSAID) y composiciones farmacéuticas que comprenden las mismas. Se ha descubierto que la administración de compuestos antiepilepticos que demuestran el alivio del dolor en estas combinaciones nuevas da como resultado una reducción mejorada en la frecuencia y severidad del dolor. También se cree que estas combinaciones nuevas pueden reducir la incidencia de efectos colaterales no deseados en comparación con el uso de dosis más elevadas de un tratamiento de un solo agente para lograr un efecto terapéutico similar. La presente invención también está dirigida a métodos para usar cantidades efectivas de las composiciones farmacéuticas nuevas para tratar el dolor en mamíferos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Actualmente, se recomienda una serie de tratamientos que involucran la administración de drogas únicas para el alivio del dolor. La administración única de analgésicos narcóticos y no narcóticos y NSAID han demostrado exhibir propiedades de alivio del dolor. Algunos antiepilépticos, tales como la gabapentina y la pregabalina, también han demostrado propiedades de alivio del dolor.

A pesar de los beneficios que derivan de los regímenes actuales para aliviar el dolor con una única droga, estos regímenes tienen desventajas. Un área de interés se relaciona con la incidencia de efectos colaterales no deseados causados por muchos de los regímenes para el tratamiento del dolor disponibles en la actualidad. Los analgésicos narcóticos, tales como la morfina, son escasamente prescritos para el dolor debido a los efectos adictivos bien conocidos y significativos efectos colaterales al sistema nervioso central (SNC) y efectos colaterales gastrointestinales que resultan de su administración única. Otra clase de drogas que con frecuencia se usan solas para el tratamiento del dolor, las drogas antiinflamatorias no esteroides, tales como el ibuprofeno y naproxeno, son criticadas por causar irritación al tracto gastrointestinal.

Otro interés de los regímenes actuales para el tratamiento del dolor se refiere a su efectividad. Muchos ingredientes únicos empleados en los regímenes actuales para el alivio del dolor no pueden lograr un adecuado alivio del dolor en sus dosis terapéuticas máximas aprobadas en algunos estados de dolor severo. Además de no lograr un alivio del dolor adecuado, el hecho de aumentar la dosis de la droga puede producir un aumento en los efectos colaterales deseados tal como el deterioro cognoscitivo, náuseas y constipación.

En vistas de estos intereses, es evidente que hay una necesidad de un regimen mejorado para el dolor que proporcione un beneficio terapéutico mejorado (es decir, severidad reducida y/o frecuencia del dolor) y/o reduzca la incidencia de efectos colaterales no deseados causados por muchos de los regímenes actuales.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En la actualidad, los inventores han encontrado de manera sorprendente que los compuestos antiepilépticos que tienen propiedades para aliviar el dolor, cuando se administran de manera conjunta con compuestos seleccionados del grupo que

consiste en analgésicos, antagonistas del receptor de NMDA, y NSAID, dan como resultado un alivio del dolor mejorado no esperado.

La presente invención está dirigida a combinaciones nuevas para aliviar el dolor, las combinaciones comprenden compuestos antiepilépticos, tales como gabapentina y pregabalina, que han demostrado propiedades que alivian el dolor, y compuestos seleccionados del grupo que consiste en antagonistas del receptor de NMDA, analgésicos, y NSAID. También se cree que la incidencia de efectos colaterales no deseados se puede reducir mediante la administración conjunta de estos compuestos con compuestos antiepilépticos que tengan propiedades para aliviar el dolor en comparación con el uso de dosis más elevadas de un tratamiento con un agente único para lograr un efecto terapéutico similar.

La presente invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden las combinaciones nuevas de ciertos compuestos antiepilépticos con compuestos seleccionados del grupo que consiste en antagonistas del receptor de NMDA, analgésicos, y NSAID. Los ingredientes activos se combinan con al menos un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas nuevas se preparan

en una amplia variedad de sistemas de distribución farmacéuticos conocidos para los especialistas en el arte, preferentemente formas de dosificación orales y parenterales.

La presente invención también está dirigida a métodos para tratar a mamíferos que sufren algún dolor con composiciones farmacéuticas nuevas para aliviar el dolor. El método comprende el paso de administrar las composiciones farmacéuticas que comprenden las combinaciones antiepilépticas nuevas para mamíferos que necesitan aliviar su dolor.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra las acciones anti-hiperalgésicas de las combinaciones fijas 1:1 (1 parte en peso de gabapentina con 1 parte en peso de naproxeno de sodio) de gabapentina y naproxeno de sodio en varias dosificaciones.

La Figura 2 muestra las acciones anti-hiperalgésicas de las combinaciones fijas 50:1 (50 partes en peso de gabapentina con 1 parte en peso de naproxeno de sodio) de gabapentina y naproxeno de sodio en varias dosificaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En la actualidad, se ha encontrado de manera inesperada de acuerdo con la presente invención que los efectos analgésicos se pueden intensificar por la administración conjunta de uno o más compuestos antiepilépticos que demuestran propiedades para aliviar el dolor junto con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en analgésicos, NSAID, antagonistas del receptor de NMDA, y combinaciones de los mismos. Como se usa en la presente, el término "administración conjunta" incluye la administración de compuestos antiepilépticos, antes, durante o después de la administración de compuestos seleccionados del grupo que consiste en antagonistas del receptor de NMDA, analgésicos y NSAID.

Una ventaja de usar las combinaciones nuevas descritas en la presente es la severidad y/o frecuencia reducidas del dolor. Otra ventaja potencial es la mejora general en el control del dolor, que puede incluir una reducción en la dosificación y efectos colaterales no deseados.

Los analgésicos usados en esta invención pueden ser, por ejemplo, analgésicos no narcóticos o compuestos analgésicos narcóticos.

Los analgésicos no narcóticos generalmente se definen como aquellos compuestos que alivian el dolor sin ser adictivos. Un ejemplo no limitativo de un analgésico no narcótico incluye acetaminofeno.

Los analgésicos narcóticos generalmente se definen como aquellos compuestos que son adictivos cuando se administran para tratar un mamífero por el dolor. Los ejemplos no limitativos de analgésicos narcóticos incluyen opiatos, derivados de opiatos, opioides, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos limitativos no específicos de analgésicos narcóticos incluyen alfentanilo, alfaprodina, anileridina, bezitramida, codeína, dihidrocodeína, difenoxilato, etilmorfina, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, isometadona, levometorfanol, morfina, neperidina, oxicodona, fenomorfanol, fenoperidina, piritradida, folcodina, proheptazina, properidina, propirano, racemoramida, tebacon, trimeperidina, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La expresión "receptor de N-metil-D-aspartato" se debe entender como que incluye todas las subcategorías del lugar de unión asociadas con el receptor de NMDA, por ejemplo, el lugar

de unión de glicina, el lugar de unión de fenciclidina (PCP), etc., así como también el canal NMDA. La invención, en la presente contempla el uso de sustancias no tóxicas que bloquean o interfieren con un lugar de unión del receptor de NMDA. En una realización preferida los antagonistas del receptor de NMDA que se pueden usar en las combinaciones nuevas son compuestos que bloquean o reducen los efectos del NMDA en la subclase de NMDA de receptores glutamato neuronales (los ejemplos no limitativos incluyen dextrorfán, dextrometorfán, y ketamina) o que bloquean o interfieren con el canal de NMDA (por ejemplo, una sustancia que bloquea el canal de magnesio o de calcio). En otra realización preferida, el antagonista del receptor de NMDA es uno que es específico para un subtipo del receptor de NMDA, los que contienen la subunidad NR2B que se expresan en el cerebro anterior (los ejemplos no limitativos incluyen (1S,2S)-1-(4-hidroxifenil) 2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidina)-1-propanol). Otros antagonistas del receptor de NMDA que actúan en otros lugares de un receptor de NMDA incluyen, pero no están limitados a GV-150526 (un compuesto en el desarrollo preclínico por Glaxo Wellcome), ifenprodil, y ACEA's 1168.

El término "NSAID", como se usa para describir otros compuestos útiles en la combinación nueva de la presente,

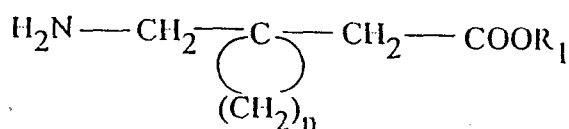
significa un compuesto antiinflamatorio no esteroide. Las NSAID están categorizadas según su capacidad para inhibir la cicloxigenasa. La cicloxigenasa 1 y la cicloxigenasa 2 con dos isoformas principales de cicloxigenasa y la mayoría de las NSAID estándar son inhibidores mezclados de las dos isoformas. La mayoría de las NSAID estándar se encuentran dentro de las cinco categorías estructurales siguientes: (1) derivados del ácido propiónico, tal como ibuprofeno, naproxeno, naprosin, diclofenac, y ketoprofeno; (2) derivados del ácido acético, tal como tolmetina y sulindac; (3) derivados del ácido fenámico, tal como ácido mefenámico y ácido meclofenámico; (4) derivados del ácido bifenilcarboxílico, tal como diflunisal y flufenisal; y (5) oxicamas, tal como piroxim, sudoxicam, e isoxican. Otras NSAID útiles incluyen la aspirina.

Otra clase de NSAID ha sido recientemente descrita, la cual inhibe selectivamente la cicloxigenasa 2. Estos compuestos reducen el dolor e inhiben la respuesta inflamatoria sin dañar la mucosa gástrica, una toxicidad común observada con los inhibidores mezclados. El metasulfonato de (Z)-5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metileno]-2imino-tiazolidinona (1:1), celecoxib, meloxicam, y sus sales farmacéuticamente aceptables son ejemplos de inhibidores selectivos de cicloxigenasa 2.

El término "compuesto antiepiléptico" generalmente se define como un principio activo farmacéuticamente aceptable que trata trastornos caracterizados por repetir ataques de disfunciones motoras, sensitivas, o psíquicas con o sin inconsciencia o movimientos convulsivos. Los ejemplos no limitativos de compuestos antiepilépticos que tienen actividad analgésica incluyen gabapentina, pregabalina, carbamazepina, lamotrigina, fenitoína, fosfenitoína, y análogos de los mismos.

El término "propiedades que alivian el dolor" generalmente se define en la presente como que incluye las expresiones "supresión del dolor", "reducción del dolor" e "inhibición del dolor" ya que la invención es aplicable al alivio del dolor existente, así como también a la supresión o inhibición del dolor que podría de otra manera resultar del evento inminente que causa el dolor.

En una realización preferida de la presente invención, los compuestos antiepilépticos que tienen propiedades que alivian el dolor incluyen aquellos que tienen la siguiente Fórmula I:



I

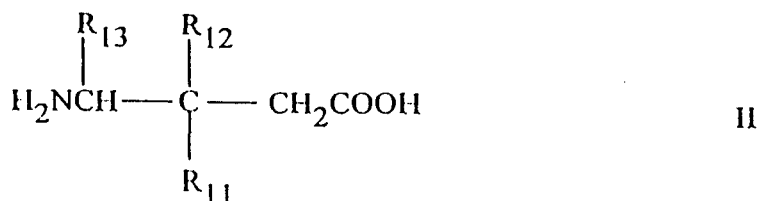
donde R_1 es hidrógeno o un alquilo inferior; n es un entero de 4 a 6; y el anillo cíclico es sustituido opcionalmente, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. El término alquilo inferior incluye grupos alquilo de cadena recta o ramificada de hasta ocho átomos de carbono. Una realización especialmente preferida utiliza un compuesto de la Fórmula I donde R_1 es hidrógeno y n es 5, cuyo compuesto es ácido 1-(aminometil)-ciclohexano acético, conocido generalmente como gabapentina.

Otros compuestos preferidos de la Fórmula I incluyen, pero no se limitan a, acetato de 1-aminometil-1-ciclohexano, ácido 1-aminometil-1-cicloheptano-acético, ácido 1-aminometil-1-ciclopentano-acético, acetato de metil-1-aminometil-1-ciclohexano, acetato de *n*-butil 1-aminometil-1-ciclohexano, acetato de metil 1-aminometil-1-cicloheptano, acetato de *n*-butil 1-aminometil-1-cicloheptano, sulfonato de tolueno, acetato de 1-aminometil-1-ciclopentano, sulfonato de benceno, y acetato de *n*-butil 1-aminometil-1-ciclopentano.

Otros compuestos preferidos de la Fórmula I, donde el anillo cíclico es sustituido por ejemplo con alquilo tal como metilo o etilo, incluyen, pero no están limitados a ácido (1-

aminometil-3-metilciclohexil)acético, ácido (1-aminometil-3-metilciclopentil)acético, y ácido (1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético.

En otra realización preferida de la presente invención, los compuestos antiepilépticos que tienen propiedades que alivian el dolor incluyen aquellos que están incluidos en la Fórmula II:



donde R_{11} es un alquilo recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, o cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono; R_{12} es hidrógeno o metilo, y R_{13} es hidrógeno, metilo, o carboxilo; o un isómero diastereomérico o enantiomérico individual del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto más preferido de la Fórmula II es donde R_{12} y R_{13} son ambos hidrógeno, y R_{11} es $-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ como un isómero (R), (S), o (R,S). Una realización más preferida de la invención utiliza ácido 3-aminometil-5-metil-hexanoico, y

especialmente ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, ahora conocido como genéricamente como pregabalina. Otro compuesto preferido es el ácido 3-(1-aminoetil)-5-metilhexanoico.

En la realización preferida de la presente invención, las combinaciones estarán comprendidas de los compuestos de la Fórmula I en combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en NSAID, analgésicos, antagonistas del receptor de NMDA, y combinaciones de los mismos. En una realización más preferida de la presente invención, la combinación contendrá el compuesto, gabapentina, como la droga antiepiléptica en combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en NSAID, analgésicos, antagonistas del receptor de NMDA, y combinaciones de los mismos.

En una realización de la presente invención, un compuesto antiepiléptico único se combina con un compuesto único seleccionado del grupo que consiste en NSAID, analgésicos, y antagonistas del receptor NMAD. Mientras que cualquier compuesto antiepiléptico revelado en la presente se puede combinar con cualquier NSAID, analgésicos, y antagonistas del receptor de NMDA revelados en la presente, el compuesto antiepiléptico preferido es la gabapentina. Las combinaciones

preferidas incluyen, pero no se limitan a, gabapentina/opioides,
gabapentina/morfina, gabapentina/hidrocodona,
gabapentina/oxicodona, gabapentina/ibuprofeno,
gabapentina/naproxeno, gabapentina/acetaminofeno,
pregabalina/opioides, pregabalina/morfina,
pregabalina/hidrocodona, pregabalina/oxicodona,
pregabalina/ibuprofeno, pregabalina/naproxeno, y
pregabalina/acetaminofeno.

En otra realización de la presente invención, un compuesto antiepiléptico único se combina con dos o más, preferentemente dos, compuestos seleccionados del grupo que consiste en NSAID, analgésicos, antagonistas del receptor de NMDA, o combinaciones de los mismos. Mientras que cualquier compuesto antiepiléptico revelado en la presente se puede combinar con dos compuestos cualquiera seleccionados de NSAID, analgésico, antagonistas del receptor de NMDA, o combinaciones de los mismos, el compuesto antiepiléptico preferido es la gabapentina. Las combinaciones preferidas incluyen, pero no se limitan a, gabapentina/morfina/naproxeno, gabapentina/opioides/NSAID, gabapentina/morfina/ibuprofeno, gabapentina/hidrocodona/acetaminofeno, gabapentina/oxicodona/acetaminofeno, pregabalina/morfina/naproxeno, pregabalina/opioides/NSAID,

combinaciones descriptas anteriormente con el beneficio de proporcionar un mejor alivio para el dolor que si no fuera usada en combinación. Un beneficio adicional en usar la combinación sería usar cantidades reducidas de medicación, reduciendo así potencialmente los eventos adversos para el paciente.

La cantidad de ingredientes activos en las combinaciones variarán dependiendo del mamífero al que se le administran las combinaciones, el tipo de dolor a ser tratado, otros principios activos presentes, etc. Generalmente, la cantidad de compuesto(s) antiepiléptico(s) y el/los otro(s) compuesto(s) activo(s) para una determinada composición y forma de dosificación se pueden determinar fácilmente empleando procedimientos de rutina.

La presente invención también está dirigida a métodos para tratar mamíferos para aliviar el dolor mediante la administración conjunta de uno o más compuestos antiepilépticos que tienen propiedades para aliviar el dolor y uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en analgésicos, NSAID, antagonistas del receptor de NMDA, y combinaciones de los mismos. Cualquier combinación revelada en la presente se puede usar para el tratamiento. Los tipos de

dolor tratable experimentados por mamíferos es variado y conocido por los profesionales médicos. Los ejemplos no limitativos del dolor mamífero incluyen dolor centralmente mediado, dolor periféricamente mediado, dolor relacionado con lesión tisular estructural o suave, dolor relacionado con enfermedad progresiva (es decir, oncología) y estados de dolor neuropático, los cuales incluirían estados de dolor agudo (es decir, lesión aguda o trauma, pre- y post-quirúrgico, dolor de cabeza tal como una migraña), crónico (es decir, condiciones de dolor neuropático tal como neuropatía periférica diabética y neuralgia post-hepática) y condición inflamatoria (es decir, osteoartritis o artritis reumatoidea, secuela de lesión aguda o trauma).

Las composiciones farmacéuticas que contienen las combinaciones de la presente invención o sus sales se producen formulando los compuestos activos en forma de unidad de dosis con un portador farmacéutico. Algunos ejemplos de formas de unidad de dosis son tabletas, cápsulas, pastillas, polvos, soluciones y suspensiones acuosas y no acuosas, y soluciones parenterales acondicionadas en envases que contienen ya sea una o una mayor cantidad de unidades de dosis y que son capaces de ser subdivididas en dosis individuales. Algunos ejemplos de portadores farmacéuticos aceptables, incluyendo

diluyentes farmacéuticos, son las cápsulas de gelatina; azúcares tales como lactosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de papa; derivados de celulosa tal como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, y ftalato acetato de celulosa; gelatina; talco; ácido esteárico; estearato de magnesio; aceites vegetales tal como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de teobroma; propilenglicol, glicerina, sorbitol; polietilenglicol; agua, agar, ácido algínico; solución salina isotónica, y soluciones reguladoras de fosfato; así como también otras sustancias compatibles normalmente usadas en formulaciones farmacéuticas. Las composiciones de la invención también pueden contener otros componentes tal como agentes colorantes, agentes saborizantes, y/o conservantes. Estos materiales, si están presentes, son generalmente usados en cantidades relativamente pequeñas. Si se desea, las composiciones también pueden contener otros componentes farmacológicamente activos.

Las vías preferidas de administración de las combinaciones del objeto son orales o parenterales. La dosificación variará dependiendo del mamífero y una serie de otros factores.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

El propósito de este experimento fue caracterizar los efectos antinociceptivos y antiinflamatorios de la gabapentina administrado en combinación con una NSAID prototípica en la rata. En este ejemplo, la gabapentina, el naproxeno de sodio, y la combinación de gabapentina y naproxeno de sodio fueron evaluados en un ensayo estándar de hiperalgesia térmica en el pie de la rata con carragenina. Este ensayo utiliza un extracto de alga marina (carragenina) que, cuando se inyecta en el pie de animales de prueba, causa una inflamación estéril, disminuyendo así el umbral de dolor. Los agentes antiepilépticos que tienen propiedades analgésicas, tales como la gabapentina, aumentan el umbral de dolor nuevamente a normal, permitiendo así al animal tolerar una fuente externa de dolor durante un período de tiempo más prolongado en relación con los animales de control no tratados.

Como se muestra en la Figura 1, la gabapentina y el naproxeno de sodio se administraron solos (gabapentina, 120 minutos después de la dosificación; naproxeno de sodio 120 minutos después de la dosificación). Cada punto de datos representa la media y el error estándar de la media. Los datos

de cada droga fueron ajustados por regresiones lineales de cuadrados mínimos a una línea recta. La línea teórica de dosis-aditiva para una relación de dosis 1:1 se determinó (línea de puntos) como se describe (Tallarida, 1992). La determinación experimental de una relación de dosis 1:1 se determinó (mezcla de gabapentina-naproxeno de sodio 1:1) y se observó que fue significativamente diferente que la línea teórica dosis-aditiva. De este modo, se determinó un efecto supra-aditivo para la combinación de dos tratamientos dados simultáneamente. Como se muestra en la Figura 2, el experimento se llevó a cabo como se describió en la Figura 1 y de manera similar se determinó un efecto supra-aditivo para la combinación de dos tratamientos dados simultáneamente, excepto que la línea teórica dosis-aditiva (línea de puntos) y los datos experimentales (casilleros abiertos) se determinaron para una relación 50:1 de dosis de gabapentina con dosis de naproxeno de sodio.

Para resumir, los datos demostraron que tanto la gabapentina (3-100 mg/kg PO) como el naproxeno de sodio (0,3-30 mg/kg PO) causaron acciones anti-hiperalgésicas en el modelo de pie de la rata con carragenina (test de Hargreaves). Las combinaciones en una relación fija (1 mg de gabapentina / 1 mg de naproxeno de sodio o relación 1:1) fueron anti-

hiperalgésicas, y produjeron un efecto significativamente supra-aditivo (acción sinérgica). Por ejemplo, con una relación de 1:1, las dosificaciones de naproxeno de sodio (0,05 mg/kg) más gabapentina (0,05 mg/kg) que fueron menos de 1/10 de la dosis ED_{50} de los compuestos respectivos solos, produjeron efectos anti-hiperalgésicos máximos cuando se administraron en combinación (ver Tabla 1). Las combinaciones en una relación fija (50 mg de gabapentina / 1 mg de naproxeno de sodio) también fueron anti-hiperalgésicas, con una significativa tendencia hacia un efecto más que aditivo.

Los datos establecieron que la combinación de gabapentina y naproxeno de sodio es sinérgica en su capacidad de aliviar el dolor agudo y crónico. Los datos también establecen que la combinación más preferida de gabapentina más naproxeno de sodio está en una combinación de relación fija cerca de 1:1 (dentro de algún límite razonable).

Tabla 1. Valores de ED_{50} determinados para Gabapentina, Naproxeno y dos combinaciones de relación fija en el ensayo de hiperalgesia térmica en el pie de la rata con carragenina

Droga de Tratamiento	ED_{50} †
Gabapentina	17 mg/kg (2,4 - 46 mg/kg) †

MÉTODOS

Animales

Se usaron ratas macho Sprague-Dawley (200-250 g, Sasco Laboratories). Las ratas se agruparon en 5/jaula en un ciclo de luz:oscuridad de 12 horas con libre acceso al alimento y al agua. Las ratas recibieron sólo una dosis de una droga o combinación de droga. Todas las drogas se administraron oralmente mediante sonda.

Diseño Experimental

Primero se determinaron las curvas de dosis-efecto para (1) gabapentina por sí sola y (2) una NSAID prototípica (por ejemplo, naproxeno) por sí sola. Se determinó el valor ED_{50} y los límites de confianza de 95% de cada agente, cuando fue el momento de alcanzar el efecto máximo.

Después de la determinación de estos valores, se generaron las curvas de dosis-efecto para la gabapentina administrada en una relación de dosis fija con la NSAID; las drogas se administraron de modo que sus efectos máximos fueran coincidentes. Luego, se determinaron los valores ED_{50} y los límites de confianza de 95% para las drogas en combinación.

Medidas de Antinocicepción

Xloto:

Los folios 15, 116: Tarjeta archivo propietarios,
tarjeta archivo temático, fueron retirados
para archivar.

Junio 1, 2000

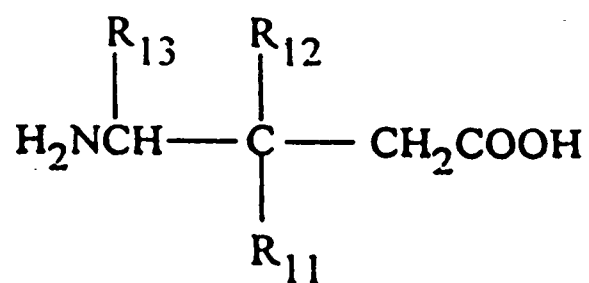
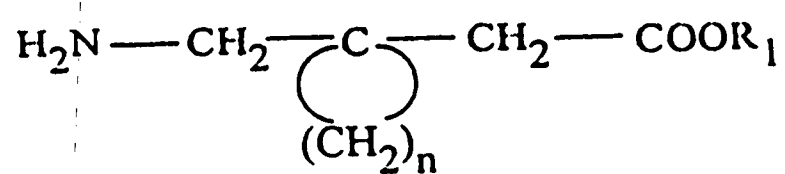
**EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

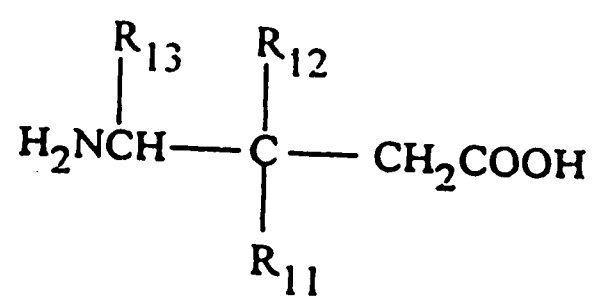
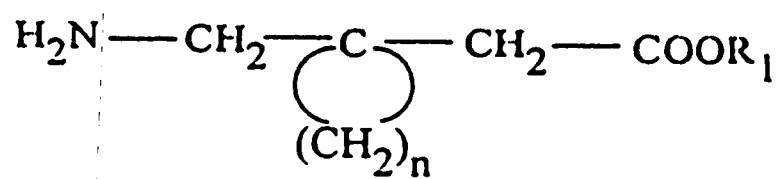
(21) No.SOLICITUD:	(51) INT.CL.:
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: MARZO 8/2000	(71) SOLICITANTE: WARNER LAMBERT COMPANY
(30) PRIORIDAD: UNIONISTA	
(31) No.DE SOLICITUD: 60/123.739	(72) INVENTOR(ES): HURTT, MARK RICHARD; MUNDEL, TREVOR.
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: MARZO 10/99	
(33) PAÍS: EE.UU.	(74) APODERADO: RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

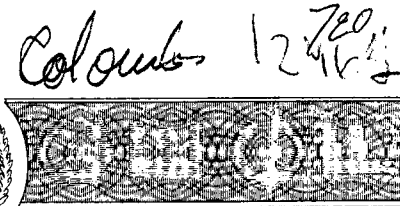
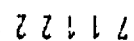
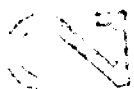
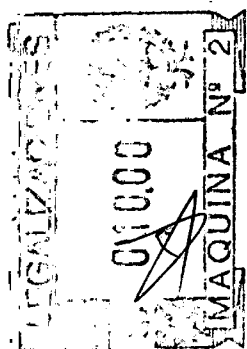
(54) **TÍTULO:** COMPOSICIONES ANALGESICAS QUE COMPRENDEN COMPUESTOS ANTIEPILEPTICOS Y METODOS PARA USARLAS.

(57) **RESUMEN:**

Una combinación de una cantidad efectiva de al menos un compuesto antiepilépticos con propiedades que alivian el dolor y una cantidad efectiva de al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en antagonistas del receptor de NMDA, NSAID analgésicos, y combinaciones de los mismos.







TESTIMONIO

B 012202319

FOLIO 183. - PRIMER TESTIMONIO.

ESCRITURA NUMERO NOVENTA Y TRES. - En la Ciudad de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, a ocho de febrero del año dos mil, ante mi, Escribano Autorizante, titular del Registro Notarial número 1331, COMPARECE el Doctor **Daniel GOYTIA**, argentino, mayor de edad, casado, L.E. número 4.526.965, domiciliado en Avenida Leandro N. Alem 449, 3º piso, de esta Ciudad. - El compareciente es persona hábil y de mi conocimiento, doy fe, así como que DICE: I.- Que por escritura del día de la fecha, pasada ante mi, al folio 172 del Protocolo de este Registro, se protocolizó un poder otorgado por Mark Richard Hurtt, con domicilio en 2903 Leslie Park Circle, Ann Arbor, Michigan 48105, US.; Trevor Mundel, con domicilio en 2300 Melrose, Ann Arbor, Michigan 48104, US.; y "WARNER-LAMBERT COMPANY", con domicilio en 201 Tabor Road, Morris Plains, Fanwood, New Jersey 07950, USA; a su favor. - II.- Que viene por la presente a **SUSTITUIR** el citado mandato, reservándose para si las facultades, a favor de **"RODRIGUEZ Y ASOCIADOS"** y/o **Rodolfo RODRIGUEZ MADRID** y/o **Carlos Julio BUITRAGO GARZON** y/o **Marina RODRIGUEZ MADRID**, con domicilio en Transversal 6ª., No. 27-10, Edificio Antares, Pent House, Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia, Apartado Aéreo No. 1126; para actuar en dicho país con las siguientes facultades: "... con poder especial suficiente para solicitar y obtener de las autoridades nacionales 3) ... Composiciones analgésicas que comprenden compuestos antiepilépticos y métodos para usarlas, cuyo título deberá extenderse a nombre de 4) ... WARNER-LAMBERT COMPANY, 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, USA, a quien ha cedido todos sus derechos a la invención arriba citada en cuanto se refiere a los países arriba citados sin restricción de ninguna clase, mediante el pago de un dólar que declara haber recibido. - El cesionario firma también el presente en

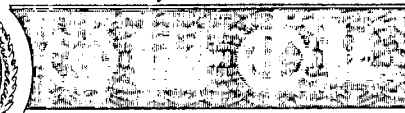


CECF- Legalizacion Nro. 2000002140516/9

B 012202319

prueba de aceptación de la cesión y autoriza a los expresados apoderados para
dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar
solicitudes, declaraciones y reclamos; formular y firmar descripciones, enmiendas y
apelaciones; pagar todos los impuestos y cuotas y efectuar toda clase de pagos
determinados por la ley y retirar los mismos si fuere necesario; recibir todos los
documentos y valores dando el descargo respectivo; desistir y percibir; llenar cua-
lesquier otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren condu-
centes al resguardo de los intereses del demandante, el que ratifica y confirma por
el presente todo cuanto hicieron legalmente dichos apoderados en virtud del pre-
sente poder, con plena facultad de sustitución y revocación...." LO TRANSCRIPTO
ES COPIA FIEL, doy fe, de las partes pertinentes del mandato relacionado.- LEIDA
y ratificada, así lo expresó, otorgó, aceptó y firmó, por ante mi, doy fe.- SIGUE UNA
FIRMA.- Está mi sello.- Ante mi: ALEJANDRO M. LIPORACE.- CONCUERDA con
su escritura matriz que pasó ante mi, al folio 183 del Protocolo del Registro 1331 a
mi cargo.- PARA LOS APODERADOS expido este PRIMER TESTIMONIO en la
presente foja de Actuación Notarial número B 012202319, que sello y firmo en el
lugar y fecha de su otorgamiento, doy fe.-

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3037
ESCRIBANO PUBLICO



797

L 004190991

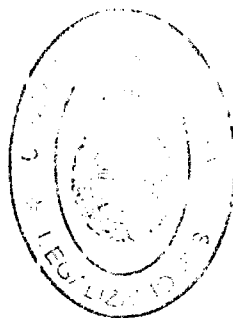
EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Capital Federal, República Argentina,
en virtud de las facultades que le confieren las Leyes vigentes, LEGALIZA la firma
y el sello del escribano ALEJANDRO MARIA LIPORACE
obranten en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo
el N° 200002140516/9 La presente legalización no juzga sobre
el contenido y forma del documento.

Buenos Aires Lunes 14 de febrero de 2000



ANA MARIA KEMPER
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

Dirección General de Asesoría Jurídica
Departamento de Legalizaciones



HABILITADO

El Departamento Legalizaciones de la Cancillería
Argentina, certifica que la firma que aparece en
este documento, dice: Auro Horé

Kemper

guarda similitud con la que obra en nuestro
registros.

Nº de Orden: 30926

Arancel: 6.12.3

Importe: 21

Fecha: 15/2/2000

ANTONIO MARINARO
DEPARTAMENTO LEGALIZACIONES
CANCELLERIA ARGENTINA





Banco de la Nación Argentina
Nota de Crédito para la
Cuenta N° 1512/51
Suc. Plaza de Mayo

**Ministerio de Relaciones Exteriores,
Comercio Internacional y Culto**

DEPARTAMENTO LEGALIZACIONES

BOLETA DE DEPOSITO

N° 187364

TRIPPLICADO

Válido para ser presentado junto con
el documento a intervenir

Apellido:

Nombre:

GOLYNIA, Daniel

N° de Orden:

2072

Fecha:

14-02-2002

Importe en pesos:

31 -

Importe en Letras:

treinta y uno

PARA EL DEPOSITANTE

Para ser adjuntado al documento

Sello del Banco

722

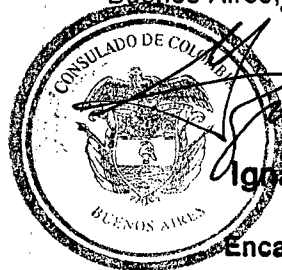
Nº 283

El suscrito Cónsul de Colombia
certifica que la firma que apa-
rece en el presente documento
es auténtica y pertenece al señor

ANTONIO MARINARO

quien ejercía en la fecha allí
expresada las funciones de...
Departamento de Legalizaciones
Ministerio de Relaciones Exteriores

El Cónsul no asume responsabi-
lidad alguna por el contenido
del documento.
Buenos Aires, 16 FEB 2000



Ignacio Enrique Rulz Perea
Ignacio Enrique Rulz Perea
Consejero
Encargado Funciones Consulares

IMPORTE: USD 22.





723

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00016924 00000000

Folios: 123

Fecha (AMD): 2000-03-08 16:44:03

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 16,275
FECHA : MARZO 7 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
RODRIGUEZ MADRID Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	871021	1,832,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

124

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Nombre e identificación del Solicitante ☐
- Nombre e identificación del Inventor ☐
- Título o nombre de la Invención ☐
- Descripción ☐
- Reivindicaciones ☐
- Resumen ☐
- Comprobante de Pago ☐

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Nombre e identificación del peticionario ☐
- Nombre e identificación del inventor o diseñador ☐
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse ☐
- Representación gráfica ☐
- Comprobante de pago ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha: _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-016924

Fecha: 9 de marzo del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 22 de octubre de 1997,
del folio 94.235 al folio 94.238 del
libro de Protocolo N° 323, obra el poder
N° 17.877 conferido por WARNER-LAMBERT
COMPANY

domiciliado(a) en Morris Plains, New Jersey.
E.U.A.

al doctor RODOLFO RODRIGUEZ MADRID y/o
CARLOS JULIO BUITRAGO y/o MARINA RODRIGUEZ

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado _____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-016924

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).
- SI ☒ NO ☐ **EXTEMPORANEAMENTE** ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- SI ☒ NO ☐ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
- SI ☒ NO ☐ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 9 de marzo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

430

2000-06-1.

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

794

00 016-924

A61K 31/185 || 31/13

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
 SI ☐ NO ☒ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
 SI ☐ NO ☒ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
 SI ☐ NO ☒ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
 SI ☐ NO ☒ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Junio 1, 2000.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TECNICO 794
EXPEDIENTE 00 016.924
IPC A 61 K 31/185 // 31/13

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. El título debe mencionar el tipo químico de los principios activos que caracterizan a las composiciones inventadas. Lo cual no debe confundirse con su actividad farmacológica. Hacer la aclaración necesaria.
2. Las reivindicaciones 1, 6, 9, 13, deben definir concretamente cuáles son los principios activos que caracterizan a las composiciones farmacéuticas inventadas. Como p. ej., se define en las reivindicaciones 16 a 19. Porque no se puede pretender proteger en una solicitud, todos los compuestos antieplépticos ni todos los compuestos antagonistas del receptor NMDA, ni todos los NSAID analgésicos. Deben mencionarse concretamente y definirse mediante sus características químicas y fisicoquímicas aquellos principios activos novedosos que se quieren proteger porque se ha comprobado que su combinación es realmente efectiva.
3. En la reivindicación 2 se dice que R = H ó alquil inferior (lo cual es un término relativo); debe precisarse el número de carbonos del radical alquil.
4. Deben adjuntarse las figuras 1 y 2 mencionadas en la descripción.
5. De acuerdo con las modificaciones en el título y el capítulo reivindicatorio, deben adjuntarse nuevas tarjetas del archivo temático, archivo de propietarios y extracto para publicación.
6. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.
7. Debe aclararse en el folio 1 si realmente debe decir "anticepticos". Hacer la aclaración necesaria.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Junio 1, 2000
--	------------------------------------	---

EXPEDIENTE 00-016924

AUTO 0661

430
20000615

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Rodolfo Rodríguez Madrid, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 13 JUN 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 15 JUN 2000, notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA