

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

1.- LABORATOIRES UPSA

2.- BRISTOL-MYERS SQUIBB Company

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

1.- FRANCIA

Departamento o Estado

2.- ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Dirección

1.- 304, Avenue Docteur Jean Bru 47000

2.- Lawrenceville-Princeton Road, NJ 08543-4000

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

Bernardo BUELO CARRASCO

Dirección y Domicilio

Carrera 7 No. 74-64, Oficina 506

Ciudad

Bogotá, D.C.

Teléfono 3 13 24 08

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1.- Françoise CAMBORDE

2.- Alix CLOAREC

3.- Charles COMAY

Identificación

Dirección

1 y 2.- FRANCIA

3.- ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

"TRATAMIENTO DEL DOLOR"

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☐

NO ☒

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☐

(33) País

(32) Fecha

(31) No. Solicitud

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses

a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/506 // A61K31/167

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA PATENTE DE MODELO DE UTILIDAD

La presente invención proporciona un método para el tratamiento del dolor que comprende la administración simultánea de bupiróna y acetaminofen de manera que tiene como resultado la potenciación de los efectos antinociceptivos del acetaminofen. La analgesia producida por la administración simultánea de acetaminofen y bupiróna es cualitativamente parecida a la de los opiáceos, similar a la morfina al tener un rápido comienzo, proporcionando un mayor alivio del dolor y manteniendo un efecto analgésico durante más tiempo. La adición de bupiróna también permite usar cantidades más pequeñas de acetaminofen, reduciendo así el potencial de toxicidad del hígado. La presente invención también comprende composiciones farmacéuticas y un equipo o empaque farmacéutico que contiene acetaminofen y bupiróna para terapia de combinación.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
* LABORATOIRES UPSA protocolo No. 18699 de 25 de septiembre de 1.998	☒
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:	
Copia certificada 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	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE MODELO DE UTILIDAD Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE Humberto RUBIO CAMACHO

CC. 17'192.062 de Bogotá

T.P.No. 50.007

SUPERINTENDENCIA Y LICENCIAMIENTO
Radicación: 01030519 (33066319)
Fecha (VCD): 2001-01-04 15:09:45
Trámite: 1 US2 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 37



2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REGISTRO
Patente de invención:
"TRATAMIENTO DEL DOLOR"

ESTADO ACTUAL DE LA PATENTE: 17 FEB 2001
ESTADO ACTUAL DE LA PATENTE: 17 FEB 2001

ESTADO ACTUAL DE LA PATENTE: 17 FEB 2001

ESTADO ACTUAL DE LA PATENTE: 17 FEB 2001

ESTADO ACTUAL DE LA PATENTE: 17 FEB 2001

ESTADO ACTUAL DE LA PATENTE: 17 FEB 2001

ESTADO ACTUAL DE LA PATENTE: 17 FEB 2001

ESTADO ACTUAL DE LA PATENTE: 17 FEB 2001

ESTADO ACTUAL DE LA PATENTE: 17 FEB 2001

ESTADO ACTUAL DE LA PATENTE: 17 FEB 2001

ESTADO ACTUAL DE LA PATENTE: 17 FEB 2001

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

CT 2650

TRATAMIENTO DEL DOLOR

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con el uso de una combinación terapéutica de dos compuestos
5 para tratar el dolor. El método para tratar el dolor comprende coadministración de
buspirona con acetaminofén (paracetamol). Esta combinación de agentes produce una
analgesia de tipo opiode más robusta, que genera un efecto que comienza más rápido y tiene
mayor duración.

El acetaminofén es un establecido agente analgésico, que tiene solo débil actividad
10 antiinflamatoria y puede ser clasificado como analgésico no NSAID. El ibuprofen es un
ejemplo de analgésico no esteroideal que tiene significativas propiedades antiinflamatorias y es
clasificado como una droga no esteroideal antiinflamatoria (NSAID). Se cree que el
acetaminofén alivia el dolor elevando el umbral del dolor y se suministra generalmente en
cantidades que oscilan entre aproximadamente 600 y 1300 mg por dosis en humanos.

15 El acetaminofén blanco es igualmente efectivo que la aspirina, e improbablemente produce
muchos de los efectos adversos de la aspirina y de los productos que contienen aspirina. El
acetaminofén mismo, sin embargo, ha sido asociado con una tendencia a contribuir a causar
daños en el hígado en pacientes que ingieren cantidades significativas de alcohol. El efecto
tóxico relacionado con la dosis de acetaminofén en el hígado está demostrado por la
20 toxicidad hepática que se observa con la sobredosificación de acetaminofén. Por lo tanto,
sería deseable tener la capacidad de tratar efectivamente el dolor utilizando dosis menores de
acetaminofén.

Las combinaciones de varios analgésicos para generar efectos aditivos en el tratamiento del
dolor son conocidas en la literatura; por ejemplo, se sabe que las combinaciones de aspirina
25 con codeína u otros analgésicos narcóticos generan efectos analgésicos aditivos en el hombre.

Ver: La Base farmacológica de la terapéutica, 5ª Edición, Macmillan Publishing Co., 1975, p.

325-358. Se han buscado combinaciones analgésicas más activas, ya que pueden tener la capacidad de aliviar el dolor con dosis más reducidas, disminuyendo así los efectos acompañantes adversos y las toxicidades resultantes de las dosis mayores. Es particularmente deseable descubrir un agente potenciador y /o un efecto sinérgico en la combinación. Este tipo de combinación es el interés de la presente invención.

Ya se han revelado antes combinaciones de acetaminofén.

Cooper, en los Estados Unidos U.S. 4.794.112 hizo revelaciones según las cuales las combinaciones de hidroxizina con acetaminofén eran composiciones analgésicas efectivas.

La Bupiriona, químicamente: 8-(4-(4-(2-pirimidinil)1-piperazinil)butil-8-azaspiro(4,5)-decano-7,9-diona, es un compuesto farmacéuticamente activo que fue revelado en la Patente Estadounidense No. 4,182,763 como algo efectivo para el tratamiento de la ansiedad, mezclada con depresión. Se ha reportado otro número de acciones farmacológicas útiles para el tratamiento de varios trastornos clínicos para la bupiriona. En numerosas referencias se han descrito los efectos antinocicepción de la bupiriona. Por ejemplo, Giordano, *et al*, 1989, Pain (Dolor), 39, 109-113, sugiere el uso potencial de la bupiriona en el tratamiento del dolor que surge de la nocicepción química y mecánica.

Estudios adicionales de la bupiriona - antinocicepción inducida por Giordano *et al*, 1992, Pain (Dolor), 50, 365372, concluyen que la bupiriona producía un tipo de analgesia no opioide.

Roberts, *et al*, en GB 2,222768 revelan y se reivindican el uso de agonistas similares al 5-HT1 como analgésicos. Se reportó que se esperaba que un grupo de agentes específicamente revelados clasificados como agonistas, incluyendo la bupiriona, exhibieran actividad analgésica en un grado mayor o menor que el agonista 8-hidroxi-DPAT, 5-HT.

Un estudio sobre dolor neuropático realizado por Kishore-Kumar, *et al* reportado en la revista Pain (Dolor), 1989, 37, 223-227, indicó que dosis agudas elevadas de bupiriona no alivian el dolor neuropático.

La combinación de bupirone con otros analgésicos ha sido revelada por B.J.Cao, et. al., en J.Pharm.Pharmacol., 1994, 46, 331-332, en donde se demostró que la bupirone actuaba para atenuar la antinocicepción inducida por xilacina. Estos estudios fueron impulsados por reportes anteriores de la atenuación de la bupirone de la antinocicepción inducida por la morfina y el sufentanil. Estos reportes enseñan más allá del uso de la bupirone para potenciar el efecto analgésico de otro agente para aliviar el dolor.

En la Patente Estadounidense No. 5,872,145, Plachetka revela un método para tratar la migraña por administración oportuna de un agonista de 5-HT y un agente analgésico NSAID o no NSAID. Aunque el acetaminofén ha sido mencionado como ejemplo de no NSAID, no se menciona la bupirone en la patente. El prototipo de agonista de 5-HT1 proyectado es el sumatriptan, miembro de una subclase diferente de 5-HT1 a la de la bupirone.

Se ha reportado que la bupirone, en sí misma, es útil en el tratamiento preventivo de los dolores de cabeza. Cf: Pascual, et al., Acta. Neurol. Scand., 1990, 97, 142.

La bupirone está disponible comercialmente de la Compañía Bristol-Myers Squibb para el tratamiento de la ansiedad. El uso para el manejo del dolor no tiene una indicación aprobada para la bupirone.

En resumen, el arte anterior no revela ni sugiere el uso nuevo de la bupirone para potenciar el efecto analgésico del acetaminofén. La administración simultánea de bupirone con acetaminofén proporciona una mejora cualitativa en la analgesia resultante. El comienzo, la duración y el grado de la analgesia producidas es similar a la de la morfina, y como esto es inesperado, particularmente en vista de los reportes de la atenuación de los efectos antinociceptivos de la bupirone de ciertos analgésicos.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un método para el tratamiento del dolor que comprende la administración simultánea de bupiróna y acetaminofén de manera que tiene como resultado la potenciación de los efectos antinociceptivos del acetaminofén. La analgesia
5 producida por la administración simultánea de acetaminofén y bupiróna es cualitativamente parecida a la de los opiáceos, similar a la morfina al tener un rápido comienzo, proporcionando un mayor alivio del dolor y manteniendo el efecto analgésico durante más tiempo. La adición de bupiróna también permite usar cantidades más pequeñas de acetaminofén, reduciendo así el potencial de toxicidad del hígado. La presente invención
10 también comprende composiciones farmacéuticas y un equipo o empaque farmacéutico que contiene acetaminofén y bupiróna para terapia de combinación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Fig. 1. La Buspirona (1 o 3 mg/kg; ip) potencia el efecto analgésico del acetaminofén (300 mg/kg ip). La respuesta de escape térmico de la parte posterior de las patas de ratas albinas se elevó significativamente por encima del vehículo (Veh) por el acetaminofén (Acet 300 mg/kg; ip). Cuando se coadministró buspirona (1 o 3 mg/kg ip) con acetaminofén (Busp 1 + Acet 300, y Busp 3 + Acet 300) fue mayor el efecto analgésico, que el de cada compuesto suministrado solo, y también excedieron el de la morfina (Mor 4 mg/kg; ip). Los datos se expresan como media $\pm$ sem para el Area Bajo la Curva (AUC), de acuerdo con los cálculos de las latencias térmicas de escape (sec) sobre 120 min pasado el periodo de inyección. * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ comparado con Veh, ++ $p < 0.01$ comparado con componentes de una sola dosis.

Fig. 2. La coadministración de Buspirona (3 mg/kg; ip) y Acetaminofén (300 mg/kg; ip) produce un comienzo más rápido y eficacia más duradera en comparación con el acetaminofén solo. La latencia térmica de escape de la parte posterior de las patas de ratas albinas se elevó significativamente por encima del vehículo a los 90 y 120 minutos para el acetaminofén (Acet 300 mg/kg; p—*—). Cuando se coadministró buspirona (3 mg/kg ip ———) con acetaminofén (Busp 3 + Acet 300—■—) el comienzo del analgésico fue significativamente acortado a los 15 minutos posteriores a la inyección. Además, la eficacia de la combinación fue mayor a la del acetaminofén solo a lo largo del periodo de 2 horas posterior a la inyección, y excedió el de la morfina (Mor 4 mg/kg; ip—~—) a los 90 y 120 minutos. De manera similar, se observaron los efectos, aunque menos marcados, cuando se coadministró una dosis menor de buspirona (1 mg/kg) con acetaminofén (300 mg/kg; ip). Los datos se expresan como media $\pm$ sem (n = 16 ratas por grupo). * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ comparado con el Veh, ++ $p < 0.01$ comparado con Mor 4.

Fig. 8. La coadministración de Buspirona (1 mg/kg; ip) y acetaminofén (300 mg/kg; ip) produce un comienzo más rápido de la acción analgésica cuando se comparó con el solo acetaminofén. La latencia térmica de escape de la parte posterior de las patas de ratas se elevó significativamente por encima del vehículo a los 90 y 120 minutos para el acetaminofén (Acet 300 mg/kg; p—.—). Cuando se coadministró buspirona (Busp 3 mg/kg; ip— —) con acetaminofén (Busp 3 + Acet 300 — —) el comienzo de la analgesia fue significativamente más corto a los 30 minutos posteriores a la inyección, generando una respuesta más parecida a la de la morfina (— —). Los datos se expresan como media $\pm$ sem (n = 16 ratas por grupo). * p < 0.05 ** p < 0.01 comparado con el Veh 1 p < 0.05 ++ p < 0.01. comparado con Mor 4.

Fig. 4. La coadministración de Buspirona (3 mg/kg) y Acetaminofén (300 mg/kg) produce una potente analgesia contra el dolor crónico que es superior a la Morfina (4 mg/kg). Los gestos de dolor inducidos por la formalina en ratas albinas fueron significativamente suprimidos en relación con el vehículo Veh 2 ml/kg; ip), por medio de un único suministro de morfina intraperitoneal (4 mg/kg), buspirona (Busp 3 mg/kg), o acetaminofén (Acet 300 mg/kg). Cuando se coadministraron buspirona y acetaminofén (Busp 3 + Acet 300), se observó una supresión aún mayor de la respuesta del dolor crónico, que significativamente superior a la morfina. Los datos se expresan como media $\pm$ sen (n = 8 ratas por grupo). ** p < 0.01 en comparación con Veh. +p < 0.05 comparado con Mor

Fig 5. La coadministración de Buspirona (3 mg/kg) y acetaminofén (200 mg/kg) produce un rápido comienzo del efecto (16 minutos), y reversión completa de las respuestas del dolor neuropático. Luego de la ligación unilateral del nervio espinal (L5/L6) (modelo Chung), los animales tratados con el vehículo (2 ml/kg; ip) exhibieron respuestas hipersensibles al ligero toque con un cabello von Frey en el lado lastimado (Veh (lastimado)), pero no en el lado no operado (Veh (normal)) durante la prueba de línea de base (-30 minutos). Luego del suministro de droga (a 0 minutos), uno de los compuestos produjo diferencias significativas en los umbrales de von Frey para el lado normal (ver los símbolos abiertos) comparados con

el vehículo (Veh (normal)) en cualquiera de los tiempos de prueba posteriores a la inyección (15, 30, 60, 90 o 120 minutos). Igualmente, para el lado lastimado (símbolos llenos), el tratamiento con bupiróna (3 mg/kg ip; Busp 3 (lastimada)) no fue significativamente diferente del vehículo (Veh (lastimado)). Aunque el acetaminofén (200 mg/kg ip; Acet 200 (lastimado) produjo una reversión parcial respecto a la normal entre los 30 y 120 minutos, persistieron diferencias significativas entre los lados lastimados (Acet 200 (lastimado)) y normal (Acet 200 (normal)) a lo largo del estudio. En cambio, luego de la coadministración de bupiróna y acetaminofén (Busp 3 + Acet 200), hubo una reversión completa de las respuestas del dolor neuropático en el lado rojo lastimado (Busp 3 + Acet 200 (lastimado)), tal que ya no estaban presentes las diferencias entre el lado lastimado y el normal. De manera importante, éste fue un comienzo rápido (comenzando a los 15 minutos) y duradero del efecto (persistió por lo menos 120 minutos). Los datos se expresan como media $\pm$ sem (n = 8 ratas por grupo). ** p < 0.01 * p < 0.05 línea de base comparada (-30).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención, se alivia el dolor en los mamíferos mediante administración sistémica simultánea de acetaminofén y bupiróna o una forma de sal de ésta en una cantidad suficiente para potenciar la actividad analgésica del acetaminofén con una cantidad total de acetaminofén y bupiróna que es una cantidad suficiente para aliviar el dolor en el mamífero.

Se encontró que la adición de bupiróna a la administración de acetaminofén produce una marcada potenciación de los efectos analgésicos del acetaminofén. Esta terapia que combina bupiróna con acetaminofén tiene como resultado una mejora en el efecto terapéutico similar al de la morfina, que permite una eficacia mayor y más duradera con un comienzo más rápido de su acción. Mediante la potenciación de los efectos analgésicos del acetaminofén, se pueden emplear dosis menores para limitar el potencial de efectos adversos. Más aún, el acetaminofén potenciado con bupiróna puede ser usado para tratar el dolor fuerte para el cual el acetaminofén solo no sería efectivo. Así, este método de tratamiento contra el dolor amplía el uso del acetaminofén para tratar el dolor de variados orígenes en un número mucho más grande de pacientes. El presente método de tratamiento contra el dolor también pretende ser aplicado a los animales.

El término "animal", como se utiliza aquí, se referirá a un animal vertebrado. Preferiblemente, el animal vertebrado es un mamífero. El término "mamífero", como se utiliza aquí, se referirá a la clase mamífera de vertebrados superiores. El término "mamífero" incluye al ser humano, pero sin limitarse a éste. El término "tratamiento" utilizado aquí incluye la profilaxis de la condición mencionada, la mejora o la eliminación de la condición y/o sus síntomas característicos una vez que ha sido establecida.

El término "dolor", como se utiliza aquí, se referirá a todos los tipos de dolor. Preferiblemente, el término se referirá a dolores agudos y crónicos, tales como el dolor

neuropático y postoperatorio, el dolor crónico de la espalda inferior, los grupos de dolores de cabeza, neuralgia herpes, el dolor de los miembros fantasma, el dolor quirúrgico, el dolor central, dental, neuropático, el resistente a los opioides, el visceral, el de lesiones en los huesos, el de lesiones, el dolor durante el trabajo y la entrega, el resultante de quemaduras, incluyendo la quemadura del sol, el dolor postparto, la migraña, el dolor de angina y el dolor genitourinario relacionado con el tracto incluyendo la cistitis; el término también se referirá preferiblemente al dolor nociceptivo o a la nocicepción.

Con la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se expresa una cantidad de acetaminofén, que cuando es administrada sola, es efectiva para producir alivio contra el dolor. Las expresiones "administración simultánea," "administrada en combinación" o similares referentes a los componentes de acetaminofén y bupiróna significan que los componentes son administrados simultáneamente al mamífero que está siendo tratado. Con el término "simultáneamente," se quiere decir que cada componente puede ser administrado al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en diferentes puntos en el tiempo. Sin embargo, si no se administra al mismo tiempo, éstos deberán ser administrados de manera suficientemente cercana en el tiempo de manera que produzcan la potenciación deseada de efecto de tratamiento. Los intervalos de dosificación adecuados y el orden de dosificación de tales compuestos serán ya evidentes para aquellos diestros en el arte, una vez que se conozcan la presente revelación. Preferiblemente se suministran ambos componentes al mismo tiempo o dentro de una hora entre ellos.

El mecanismo de acción para la bupiróna no se entiende completamente. Actualmente, se cree que la bupiróna actúa como agonista en los receptores 5-HT_{1A} presinápticos y como un agonista / antagonista parcial en los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos. También tiene una acción agonística en los receptores dopaminérgicos presinápticos. Se cree que el acetaminofén actúa elevando el umbral del dolor en los pacientes.

El acetaminofén se suministra generalmente en dosis analgésicas que oscilan entre

aproximadamente 300 y 1300 mg, y preferiblemente entre aproximadamente 650 y 1300 mg con una dosis diaria máxima recomendada de aproximadamente 4000 mg. La bupirone, como anxiolítico, se suministra generalmente en dosis de 5 a 30 mg con dosis diarias recomendadas de aproximadamente 10 a 60 mg y usualmente de alrededor de 20 a 40 mg.

- 5 Para la administración simultánea en el presente método de tratamiento, las dosis de acetaminofén no serían inferiores a la dosis mínimamente efectiva (MED) para una analgesia efectiva. Se espera que la dosis de bupirone esté generalmente por debajo de 20 mg. No ha habido una dosis clínica establecida para el uso de la bupirone como un solo agente para tratar el dolor. La bupirone se emplea preferiblemente en forma de adición de sal ácida; por ejemplo, la sal de hidrocloreuro.

- La dosis terapéutica precisa de los agentes componentes individuales, acetaminofén y bupirone, al igual que la cantidad de una formulación de combinación farmacéutica pueden depender de varias variables. Algunas de éstas serían: la ruta de administración, el tiempo de liberación de la droga (por ejemplo, instantánea o extendida), el programa de administración, la severidad del dolor, la condición del paciente y otros similares. Con respecto al acetaminofén, éste será administrado simultáneamente con la cantidad potenciadora efectiva en el alivio del dolor de bupirone (o sus sales ácidas) en una cantidad total combinada para aliviar el dolor en dosis suministradas de 1 a 6 veces al día, según se necesiten para aliviar el dolor. En general, es deseable emplear por lo menos una cantidad de acetaminofén que en sí misma sea mínimamente efectiva en la producción de analgesia. Las cantidades adecuadas por dosis de acetaminofén van desde 200 hasta 1300 mg, pero son preferiblemente de 300 a 650 mg.

En la Tabla 1 se muestran los rangos de las dosis generales y preferidas de acetaminofén, bupirone y el rango de la relación con el peso.

Tabla 1
Rangos de dosis de Acetaminofén - Bupirona

	Rango de la dosis de acetaminofén	Rango de la Dosis de Bupirona (HCl)	Bupirona: rango de relación de Acetaminofén con el peso
General:	200 - 1300	0.5 - 20	1:10 a 1:2600
Particular:	300 - 650	1.0- 10	1:30 a 1:650
More particular:	300 - 500	1.0-5	1:60-1:500

5 En consecuencia, la relación del peso de acetaminofén a bupirona, aunque se selecciona para produzca el más alto nivel de sinergia, sería generalmente de aproximadamente 10:1 a 2600:1 y particularmente de alrededor de 100:1 a 1000:1.

El efecto de potenciación ha sido demostrado en modelos de dolor aceptados en roedores.

En un procedimiento de prueba de placa caliente en el ratón descrito por Eddy *et al.* en

10 *Pharmacol. Exp. Ther.*, 950, 98:121437; la bupirona demostró la potenciación del acetaminofén con unas relaciones de peso de bupirona a acetaminofén de 1:3, 1:10 y 1:30.

Se realizaron pruebas más definitivas usando el paradigma de escape térmico de la parte trasera de la rata que es descrito con más detalle en *infra*. Los resultados de éstas pruebas se muestran en las Figuras 1 a 3.

15 La Figura 1 demuestra el efecto potenciador de 1 y 3 mg/kg de HCl de bupirona en una dosis analgésica de 300 mg/kg de acetaminofén.

La Figura 2 muestra una respuesta en el transcurso del tiempo en este modelo para varios agentes de prueba. La dosis de 300 mg/kg de acetaminofén potenciada con 3 mg/kg de HCl de bupirona demostró una respuesta analgésica superior a la de la morfina en 4 mg/kg.

La potenciación a dosis de 300 mg/kg de acetaminofén con 1 mg/kg de HCl de bupiróna produce un más rápido comienzo de la acción como se muestra en la Figura 3.

Estos datos, tomados en conjunto, demuestran que la administración simultánea de una cantidad potenciadora de bupiróna con una dosis mínimamente efectiva de acetaminofén
5 tiene como resultado una analgesia que es más rápida en el comienzo del efecto, más eficaz y tiene una mayor duración de acción.

Con respecto a un único agente o formulaciones de agentes combinados de acetaminofén y bupiróna a ser empleados en el presente método, se pueden practicar considerables variaciones en las formulaciones y en los componentes sin salirse de la presente invención.

10 Cualquier forma salina de la bupiróna que tenga propiedades aceptables de formulación puede ser usada. Sin embargo, se prefiere la forma de sal HCl.

La presente invención comprende entonces la administración simultánea de una cantidad terapéuticamente efectiva de acetaminofén y una cantidad potenciadora de analgesia de bupiróna o una de sus sales aceptables o hidratos.

15 La presente invención también incluye las composiciones de combinaciones farmacéuticas que comprenden los componentes bupiróna y acetaminofén.

Tales composiciones pueden estar en unidades de dosificación sólida o líquida y pueden además incluir transportadores y excipientes farmacéuticos adecuados.

Las composiciones de esta invención pueden ser adecuadas para la administración a
20 animales. Tales animales incluyen los domésticos, por ejemplo, ganado, animales de laboratorio y mascotas de casa y animales no domésticos tales como animales salvajes. Más preferiblemente, el animal es un vertebrado. Más preferiblemente, se deberá administrar un compuesto de esta invención a un mamífero. Se prefiere especialmente que el animal sea un mamífero doméstico o un humano. Para tal propósito, se puede administrar un compuesto
25 de esta invención como aditivo a la comida.

El mamífero que más se prefiere es el humano.

También se ha previsto el empaque del equipo farmacéutico para la presente invención. En el empaque del equipo se suministran formas de dosificación de unidades de acetaminofén y bupiróna para su uso en el presente método.

Dosificación y Formulación

5 El tratamiento por combinación de componentes de bupiróna y acetaminofén de la invención puede ser suministrado por vía parenteral, rectal, bucal, transdérmica o, preferiblemente, rutas de administración oral por cualquier medio convencional disponible para su uso en conjunto con farmacéuticos, bien sea como unidades de dosificación separadas administradas simultáneamente o concurrentemente, o en una combinación física
10 de cada agente del componente terapéutico en una unidad de dosificación sola o combinada. Los agentes activos pueden ser administrados solos, pero se administran generalmente con un transportador farmacéutico seleccionado con base en la práctica farmacéutica estándar. En general, se administraría el acetaminofén a los niveles de acuerdo con las directrices que se encuentran en las referencias estándares médicas y de drogas tales como las Referencias
15 de Escritorio de los Médicos y similares. Éste debería estar en el intervalo comprendido entre aproximadamente 300 y 1300 mg por dosis. Las cantidades de bupiróna para la administración simultánea estarían en el rango de aproximadamente 0.5 a 20 mg y de 4 a 5 mg por dosis.

La dosificación administrada variará, por supuesto, dependiendo del uso y de factores
20 conocidos, tales como la edad, la salud y el peso del que la reciba; de la naturaleza y el alcance de los síntomas, los tratamientos simultáneos, si los hay, la frecuencia del tratamiento y del efecto deseado. El que la recibe puede ser cualquier tipo de mamífero, pero el mamífero es preferiblemente un humano.

En los métodos de la presente invención, los dos compuestos, bupiróna y acetaminofén
25 conforman los ingredientes activos, y se administran típicamente en admixture con diluyentes farmacéuticos adecuados, excipientes o transportadores (denominados colectivamente aquí

como materiales transportadores) adecuadamente seleccionados con respecto a la forma de administración que se pretenda realizar, es decir, tabletas orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares, y consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente activo de la droga puede combinarse con transportador oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable e inerte tal como lactosa, almidón, sucrosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y otros similares; para administración oral en forma líquida, los componentes de la droga oral pueden combinarse con cualquier transportador oral, no tóxico, inerte y farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y otros similares. Más aún, cuando se desee o sea necesario, pueden también incorporarse a la mezcla cubiertas adecuadas, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes. Las cubiertas adecuadas incluyen el almidón, la gelatina, los azúcares naturales tales como la glucosa o la betalactosa, los endulzantes de maíz, las gomas naturales y sintéticas tales como la acacia, el tragacanto o el alginato de sodio, la carboximetilcelulosa, el polietileno glicol, ceras y otros similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificaciones incluyen el oleato de sodio, el estearato de sodio, el estearato de magnesio y otros similares. Los desintegradores incluyen el almidón, la metilcelulosa, el agar, la bentonita, la goma xanthan y otros similares.

Las cápsulas de gelatina contienen el ingrediente activo y transportadores en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y otros similares. Pueden utilizarse diluyentes similares para hacer tabletas comprimidas. Tanto las tabletas como las cápsulas pueden ser fabricadas como productos de distribución sostenida para mantener una distribución continua de medicación sobre un periodo de horas. Las tabletas comprimidas pueden estar revestidas en azúcar o con una película con el fin de encubrir cualquier sabor desagradable y proteger la tableta de la atmósfera o para que ingrese revestida para su desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquida para administración oral pueden contener colores y sabores para incrementar la aceptación del paciente.

Los productos de la combinación de esta invención pueden ser formulados de tal manera que, aunque los ingredientes activos se combinen en una sola unidad de dosificación única, se minimice el contacto físico entre los ingredientes activos. Para minimizar el contacto, por ejemplo, se pueden revestir enteramente uno o más de los ingredientes activos. Mediante revestimiento entérico de uno de los ingredientes activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal de tal manera que uno de estos componentes no sea liberado en el estómago sino más bien en los intestinos. Otra incorporación de esta invención mantiene un producto en combinación en donde uno o más de los ingredientes activos está revestido con un material de liberación sostenida que efectúa una liberación a lo largo del tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede ser revestido adicionalmente de manera entérica de tal manera que la liberación de este componente ocurra solo en el intestino. Otra aproximación involucraría la formulación de una combinación de producto en el cual uno o más de los componentes están revestidos con un polímero de liberación entérica y/o sostenida y los demás componentes también están revestidos con un polímero tal como un bajo grado de viscosidad de hidroxipropil metilcelulosa u otros materiales apropiados conocidos en el arte, con el fin de separar aún más los componentes activos. El revestimiento de polímero sirve para formar una barrera adicional para la interacción con el otro componente.

Las formas de dosificación de los productos de combinación de la presente invención en donde un ingrediente activo es entéricamente revestido puede estar en forma de tabletas de tal manera que el componente entérico revestido y los otros ingredientes activos estén mezclados y luego comprimidos en una tableta o tales que el componente de revestimiento

entérico esté comprimido en una capa de tableta y el otro ingrediente activo esté comprimido en una capa adicional. Opcionalmente, para separar aún más las dos capas, puede haber presencia de una o más capas de placebo de tal manera que la capa de placebo esté entre las capas de los ingredientes activos. Además, las formas de dosificación de la presente

5 invención puede estar en forma de cápsulas en donde un ingrediente activo está comprimido en una tableta o en forma de una variedad de microtabletas, partículas, gránulos o no peligrosos, que estén revestidos entéricamente. Estas microtabletas, partículas, gránulos o no peligrosos se colocan luego en una cápsula o se comprimen en una cápsula junto con una granulación del otro ingrediente activo.

- 10 Estas, al igual que otras maneras de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, si se administran en una forma de dosis única o se administran en formas separadas pero al mismo tiempo o simultáneamente de la misma manera, serán ya evidentes para aquellos entendidos en el arte, si se basan en la presente revelación.

Incorporaciones Específicas

Los equipos farmacéuticos o empaques que contienen unidades separadas de formas de dosificación de la bupirona y el acetaminofén son otro aspecto de la presente invención. Las formas de dosificación del acetaminofén y la bupirona que constituyen la combinación se
5 empaquen por separado pero en un mismo empaque en forma de equipo.

Las formulaciones de bupirona y acetaminofén son adecuadas para una misma ruta de administración y se proponen para que sean administradas simultáneamente.

Para este propósito, las formulaciones orales sólidas se empaquen en materiales que las
10 protegen de la humedad y la luz. Por ejemplo, estos empaques pueden ser frascos de polietileno de alta densidad de color ámbar y otros contenedores se fabrican con un material que inhibe el paso de la luz. Lo que es todavía mejor, el empaque incluirá un envase disecante. El contenedor puede sellarse con lámina de aluminio para brindar la protección necesaria y mantener la estabilidad del producto. Todas las incorporaciones específicas de la
15 administración simultánea de los componentes de acetaminofén y bupirona se proponen para utilizarse como un método para tratar el dolor. Por ejemplo, su uso es adecuado para el tratamiento del dolor articular y en particular, en el tratamiento de la artritis reumatoide, la espondilitis, la artritis gotosa, la osteo artritis, y la artritis juvenil.

Estas incorporaciones se pueden utilizar también en el contexto del tratamiento de la
20 dismenorrea, la tendinitis y la bursitis. También se pueden utilizar en el tratamiento de los síntomas de dolor de la mialgia, dolor de muela y migraña, en el tratamiento del dolor de origen canceroso y también como tratamiento adicional para estados infecciosos y febriles.

Finalmente, estas incorporaciones pueden ser útiles en el tratamiento del dolor neuropático, y en particular para el dolor nervioso, el herpes zoster, en el dolor en un miembro fantasma y
25 en las neuropatías diabéticas.

Unos ejemplos de la composición farmacéutica bupirone acetaminofén se dan a continuación. Estos ejemplos se propone que sean instructivos más no exhaustivos. Aquellas diestros en el arte farmacéutico preverán formulaciones alternantes aplicables a la combinación de la presente Invención.

- 5 La preparación de bupirone se puede encontrar en la literatura; como por ejemplo, ver la Patente Estadounidense No. 3,717,634. Otros procesos sintéticos para la bupirone se han revelado y ambas, la bupirone y el acetaminofén están disponibles comercialmente por parte de los fabricantes de drogas mayoristas.

Las combinaciones de bupirone acetaminofén de la presente invención se pueden formular de acuerdo con los siguientes ejemplos que no son limitantes.

Ejemplo 1: Cápsula de Gelatina (Tamaño No. 1)

	Acetaminofén	500mg.
	Bupirone HCl	2.5mg.
	Celulosa Micro cristalina	100mg.
15	Hidroxipropil metil Celulosa	10mg. para una cápsula de gelatina

Ejemplo 2: Tableta

	Acetaminofén	500mg.
	Bupirone HCl	5mg.
	Celulosa Micro cristalina	100mg.
20	Lactosa	100mg.
	Hidroxipropil metilo celulosa	10mg.
	Estearato de Magnesio	5mg.
	Hidroxipropil celulosa	50mg. Para una tableta

Ejemplo 3: Preparación Inyectable

25	Acetaminofén	1000mg.
	Bupirone HCl	10mg.

Cisteína	50mg.
PEG 400	30mg
Alcohol Etilico	10mg
Preparación de Agua para inyección	q.s.p. 100 ml

- 5 Varias modificaciones de la invención, además de aquellas que se muestran y se describen en el presente documento serán aparentes para aquellos idóneos en el arte, al observar la anterior descripción. Dichas modificaciones se encuentran dentro del ámbito de las siguientes reivindicaciones.

Ejemplo 4: Supositorio

10	Acetaminofén	1000mg	
	Bupiróna HCl	20mg	
	Glicerida Semi sintética	2000mg	para un supositorio

Los vehículos de envío transdérmico para la bupiróna se pueden adaptar o utilizar en la presente invención. Ver WO 97/37659.

15

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL PARA LA PRUEBA DEL RETIRO DE LA PATA TRASERA DE LA RATA PARA ANALGESIA (DOLOR AGUDO)

- Para determinar la respuesta al retiro de la pata térmicamente evocada, un aparato disponible comercialmente se utilizó. Las especificaciones de la construcción del aparato y la operación
- 20 se han publicado previamente (Dirig DM, Salami A, Rathbun ML, Ozaki GT, Yaksh TL. Caracterización de las variables que definen la latencia del retiro de la pata trasera evocada por estímulo térmico radiante. J Neurosci Methods. 1997 Oct 3;76(2): 183- 91). Este aparato comprende una superficie de vidrio en la cual se colocaron las ratas individualmente en cubículos en Plexiglas (9 x 22 x 25 cm). La superficie se mantuvo a 30° C por medio de
- 25 un sistema controlado de calefacción controlado por retroalimentación, bajo vidrio con aire

forzado. El estímulo nociceptivo térmico se originaba por una bombilla de proyección por debajo del vidrio que se podía manipular en un eje bidimensional en correderas con esferas. Este aparato permite que el estímulo sea enviado por separado a cada pata trasera con la ayuda de un espejo angulado montado en la fuente del estímulo. Un cronómetro se coloca con la fuente de luz y la latencia de escape se define como el tiempo entre el comienzo del efecto del estímulo y el despliegue de un rápido retiro de la pata (detectado por fotodiodos detectores de movimiento que detienen el cronómetro y terminan el estímulo; el corte del tiempo para una no respuesta es de 20 segundos que disparan la terminación automática del estímulo. En el presente estudio, los animales se colocaron en cajas de prueba para una aclimatación de 30 minutos y luego la latencia de escape de línea de base se determina por separado para cada pata trasera (izquierda y derecha) a - 15 minutos. Todas las drogas se envían a 0 minutos por la ruta intra-peritoneal (ip.) en un volumen de 3 ml/kg. El vehículo para el HCl de bupiróna (MJ -009022) y el sulfato de morfina (Sigma, M8777) fue de cloruro de sodio al 0.9% (Salino). Para el acetaminofén (Sigma, A7085) el vehículo fue (PEG-400) glicol polietileno - 40%, EtOH -10 %, Tween 80 -15 % y 35% de agua desionizada (PETW). El acetaminofén se disolvió en dos etapas: 1) primero en una solución de 80% de PEG 400 +20 % de EtOH, y 2) luego lentamente se le agregó un volumen igual a 10% de Tween 80 + 70% de agua Ionizada (procesada por ultrasonido como se requiera). Cada animal recibió dos inyecciones en la hora cero. Los animales se probaron específicamente en una de las siguientes 10 condiciones de tratamiento (las abreviaciones usadas en las figuras se muestran bajo "Clave" a continuación):

Cond. Clave Inyección Dual (cada uno inyectado por separado; 3ml/kg; ip)

a) Veh Vehículo + Vehículo (Salino + PETW)

25 b) Mor 4 morfina (4 mg/kg) + Salino

c) Busp 1 bupiróna (1 mg/kg) + PETW

d) Busp 3 bupirone (3 mg/kg) + PETW

e) Acet 100 acetaminofén (100 mg/kg) + Salino

f) Acet 300 acetaminofén (300 mg/kg) + Salino

g) 1+100 bupirone (1 mg/kg) + acetaminofén (100 mg/kg)

5 h) 3+100 bupirone (3 mg/kg) + acetaminofén (100 mg/kg)

i) 1+300 bupirone (1 mg/kg) + acetaminofén (300 mg/kg)

j) 3+300 bupirone (3 mg/kg) + acetaminofén (300 mg/kg)

Después de la administración de la droga, las latencias de escape térmicas se miden de 15, 30, 60, 90 y 120 minutos (el medio para ambas patas de usa para análisis estadístico).

10

MODELO PRECLÍNICO DE DOLOR CRÓNICO (PRUEBA DE LA FORMALINA EN LA RATA)

Para determinar las respuestas a un estímulo crónico (reacción subcutánea a la formalina), los animales se colocan primero en cajas de observación despejadas por un período de 30 minutos de aclimatación antes de la prueba. Posteriormente, los animales se retiran y el

15 dorso de una pata trasera se inyecta subcutáneamente con. 50 micro litros de formalina al 2.5%. Los animales exhiben una sacudida en la pata inyectada llamada 'retroceso'. El número total de retrocesos se cuenta con el computador durante la fase crónica (1040 minutos después de la formalina) usando un dispositivo disponible comercialmente (George

20 Ozaki, Analizador Automatizado Nocicepción, Departamento de Anestesiología Universidad de California, San Diego; La Jolla, CA) que automatiza el procedimiento manual descrito anteriormente por Wheeler-Aceto et al. (Pain 40:229-238, 1990). Todas las drogas se envían 30 minutos antes de la inyección de formalina por la ruta intra peritoneal (i.p.) en un volumen de 2 ml/kg. El vehículo para el HCl de bupirone (MJ -009022) y el sulfato de

25 morfina (Sigma, M8777) fue el cloruro de sodio al 0.9% (Salino). Para el acetaminofén (Sigma, A7085) el vehículo fue 40% de glicol polietileno 400 (PEG-400), 10 % de EtOH,

15% de Tween 80, y 35% de Agua desionizada (PETW). El acetaminofén se disolvió en dos etapas: 1) primero en una solución de 80% de PEG 400 + 20 % de EtOH, y 2) Entonces se agregó lentamente un volumen igual de 80% de Tween 80 + 70% de agua desionizada (procesada por ultrasonido como se requiera). Cada animal recibió dos inyecciones en la

5 hora cero. Los animales se probaron específicamente en una de las siguientes 5 condiciones de tratamiento (las abreviaciones usadas en las figures se muestran bajo "Clave" a continuación):

Cond. Clave Inyección Doble (cada una inyectada por separado; 3 ml/kg; ip)

-
- 10 a) Veh Vehicle + Vehicle (Salino + PETW)
- b) Mor 4 morfina (4 mg/kg) + Salino
- c) Busp 3 buspirona (3 mg/kg) + PETW
- d) Acet acetaminofén (300 mg/kg) + Salino
- 800
- 15 e) 3+800 buspirona (3 mg/kg) + acetaminofén (300 mg/kg)

MODELO PRECLÍNICO DE DOLOR NEUROPATICO (CIRUGÍA CHUNG Y

PRUEBA VON FREY)

Para probar los agentes por actividad contra la alodinia táctil por lesión inducida del nervio,

20 los animales se prepararon quirúrgicamente con ligación unilateral ajustada de los nervios espinales L5 y L6 siguiendo el método de Kim y Chung (1992). Ver Kim S -I, Chung JM. Un modelo experimental para neuropatía periférica producida por la ligación por segmento del nervio espinal en la rata. Dolor. 1 992 Sep; 50(3):355463. Después de 1 -4 semanas de recuperación, el retiro de la pata al tacto de la luz se determinó como se describe en Chaplan

25 et al.(1994). Ver Chaplan SR, Bach EW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh IL. Determinación cuantitativa de la alodinia táctil en la pata de la rata. J Neurosci Methods. 1994 Jul;53(1):55-

68. En breve, las ratas se colocaron en una caja plástica con una mecha de alambre y se les permitió que se aclimataran por 30 minutos, hasta que la exploración de la caja y el deambular se detuvieron. La superficie de la planta de cada pata trasera se tocó con 1 de una serie de cabellos Von Frey con rigidez variable que requirió una fuerza conocida para abrochar. Una respuesta positiva se observa si la pata se retira bruscamente, En el presente estudio, después de la aclimatación, la línea de base de los umbrales Von Frey se determinó para cada pata trasera (una normal, una lesionada) a -30 minutos. Todas las drogas se enviaron a 0 minutos por la ruta intra peritoneal (ip.) en volumen de 2 ml/kg. El vehículo para la bupirona - HCl (MJ -009022) y el sulfato de morfina (Sigma, M8777) fue cloruro de sodio (Salino) al 0.9%. Para el acetaminofén (Sigma, A7085) el vehículo fue glicol polietileno 400 (PEG-400) al 40% , EtOH al 10 %, Tween 80 al 15 %, y 85% de agua desionizada (PETW). El acetaminofén se disolvió secuencialmente en dos etapas: 1) primero en una solución de 80% de PEG 400 +20 % de EtOH, y 2) se le agregó lentamente un volumen igual de 30% de Tween 80 + 70% de agua desionizada (con proceso de ultrasonido si fuere necesario). Cada animal recibió dos inyecciones en la hora cero. Específicamente los animales se probaron en una de las 4 siguientes condiciones de tratamiento (las abreviaciones usadas en las figures se muestran bajo "clave" a continuación):

Cond	Clave	Inyección Doble (cada una inyectada por separado; 2 ml/kg; Ip)
20 a) Veh		Vehículo + Vehículo (Salino + PETW)
b) Busp 3		bupirona (3 mg/kg) + PETW
c) Acet		
200		acetaminofén (200 mg/kg) + Salino
d) 3+200		bupirona (3 mg/kg) + acetaminofén (200 mg/kg)

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es

- 5 1. Un método para el tratamiento del dolor por administración simultánea de acetaminofén y una cantidad eficaz de bupiróna para aliviar el dolor o una sal aceptable farmacéuticamente o solvato de ésta.
2. El método de la reivindicación 1 en el cual HCl de bupiróna es la sal farmacéuticamente aceptable
- 10 3. El método de la reivindicación I en donde el acetaminofén y la bupiróna se administran separadamente.
4. El método de la reivindicación I en donde el acetaminofén y la bupiróna se administran en combinación.
5. El método de la reivindicación I en el cual por lo menos de 200 a 1800 mg de acetaminofén y por lo menos 0.5 a 20 mg de bupiróna o de una forma de sal ácida de ésta se administran.
- 15 6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficiente de acetaminofén y una cantidad eficaz de bupiróna para aliviar el dolor o una sal aceptable farmacéuticamente o solvato de ésta.
7. La composición de la reivindicación 6 en la cual la proporción del peso de bupiróna comparada con la de acetaminofén es de 1:10 a 1:2600.
- 20 8. La composición de la reivindicación 8 en la cual la proporción del peso de bupiróna comparada con el de acetaminofén es de 1:30 a 1:650.
9. La composición de la reivindicación 6 en la cual la proporción del peso de bupiróna comparada con la de acetaminofén es de 1:60 a 1:500.
- 25 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 en la cual la sal farmacéuticamente aceptable de bupiróna es bupiróna HCl.

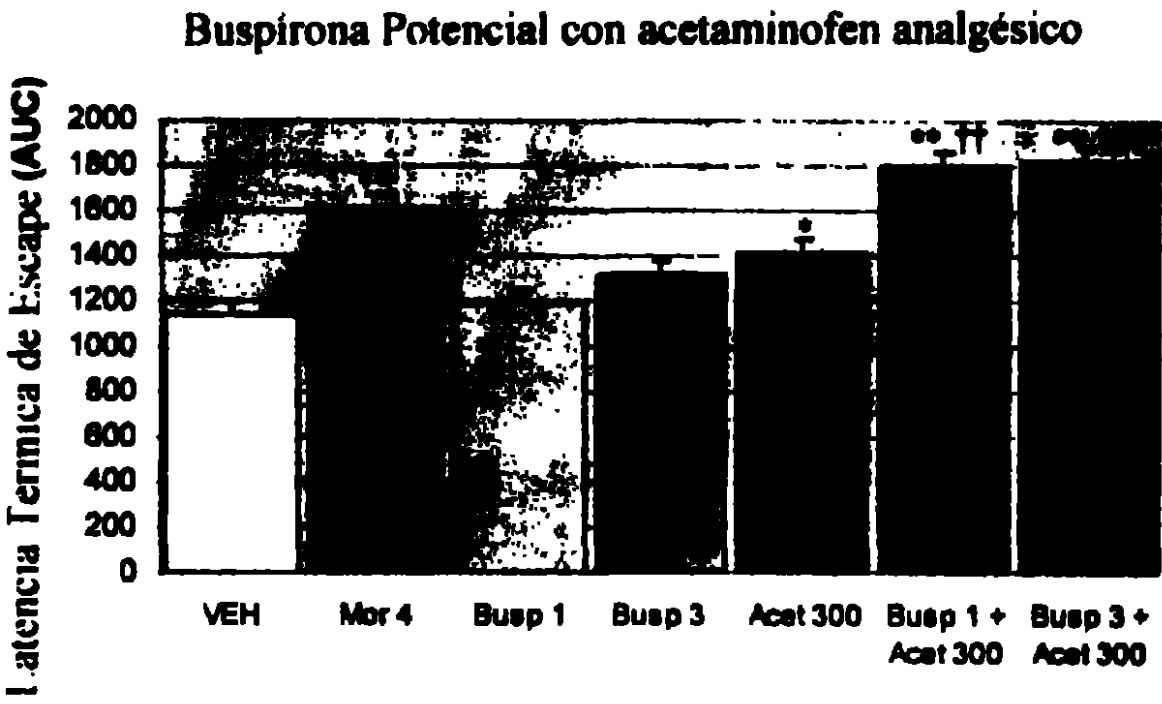
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 en unidad de forma de dosis.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 en unidad de forma de dosis
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 en unidad de forma de dosis
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 en unidad de forma de dosis
- 5 15. Un empaque de equipo farmacéutico conteniendo formas de acetaminofén en formas de dosificación terapéuticamente efectivo con una dosificación eficiente de buspirona.
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 en una formulación adecuada para administración oral.
- 10 17. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 en una formulación adecuada para administración oral.
18. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 en una formulación adecuada para administración oral.
19. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 en una formulación adecuada para su administración oral.
- 15 20. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 en una formulación adecuada para su administración parenteral.
21. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 en una formulación adecuada para su administración oral.
- 20 22. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 en una formulación adecuada para administración bucal
23. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 en una formulación adecuada para administración rectal.
24. El método de la reivindicación 1 en el cual dicho dolor es un dolor crónico
- 25 25. El método de la reivindicación 1 en el cual dicho dolor es un dolor neuropático.

RESUMEN

El método para tratar el dolor con acetaminofén comprende la administración simultánea de buspirona. Esta combinación de agentes tiene como resultado una sorprendente respuesta analgésica, parecida a la de la morfina, caracterizada por un rápido comienzo en sus efectos, un gran alivio del dolor y una mayor duración de la acción.

71

Figure 1



La coadministración produce mayor eficacia analgésica

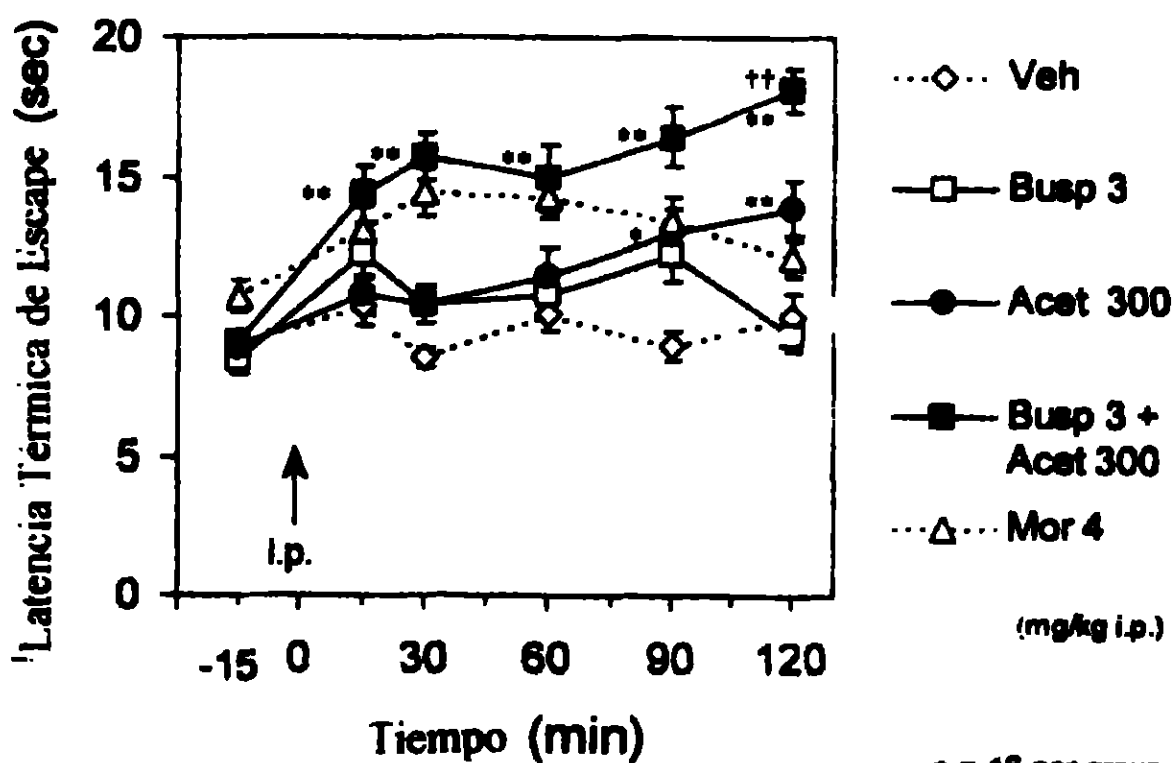
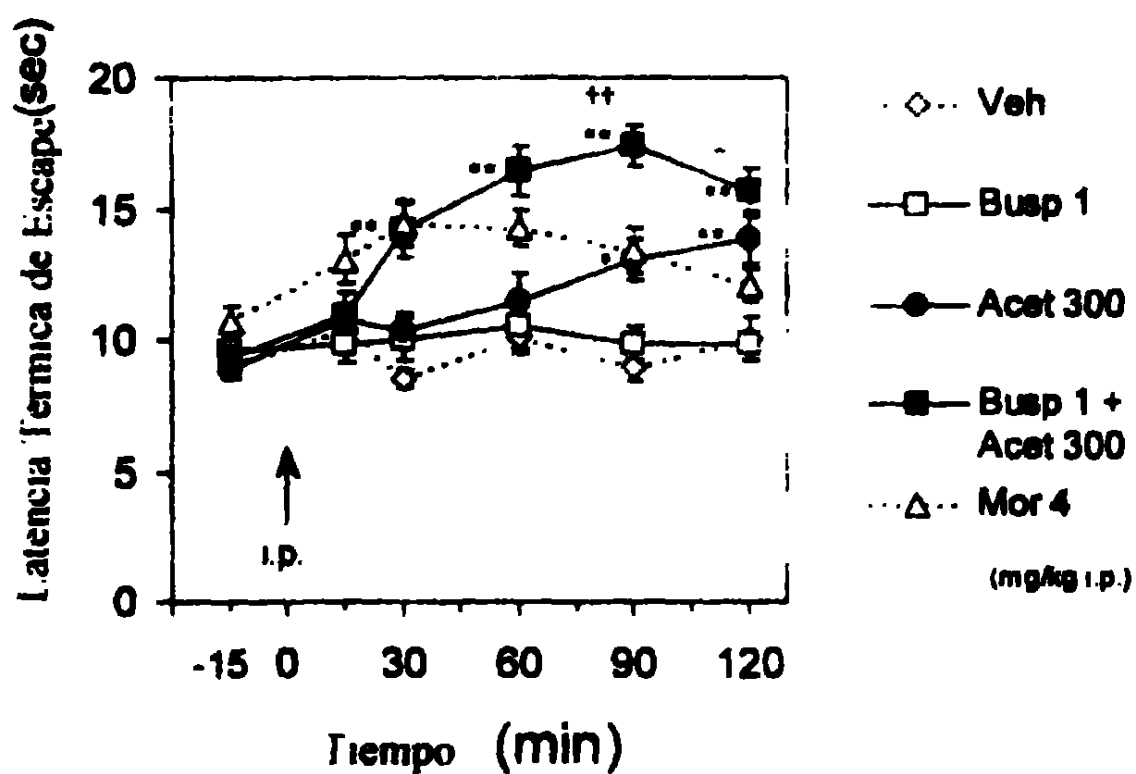


Fig 2

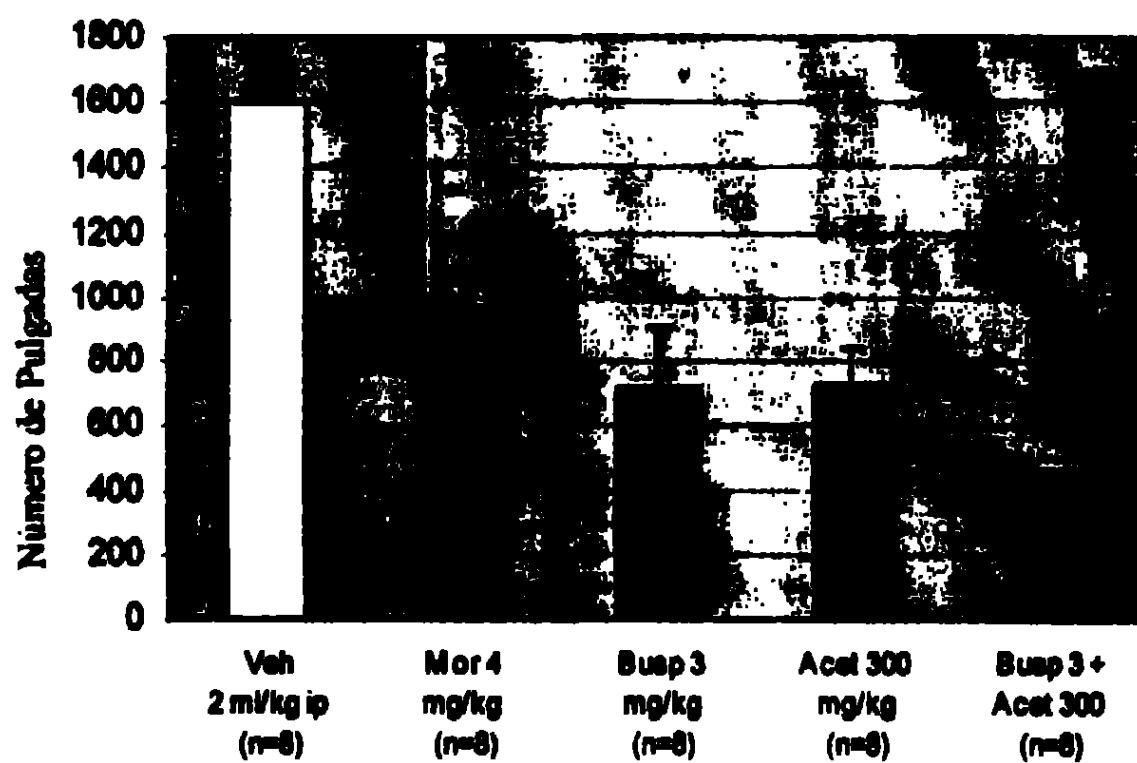
n = 16 per group

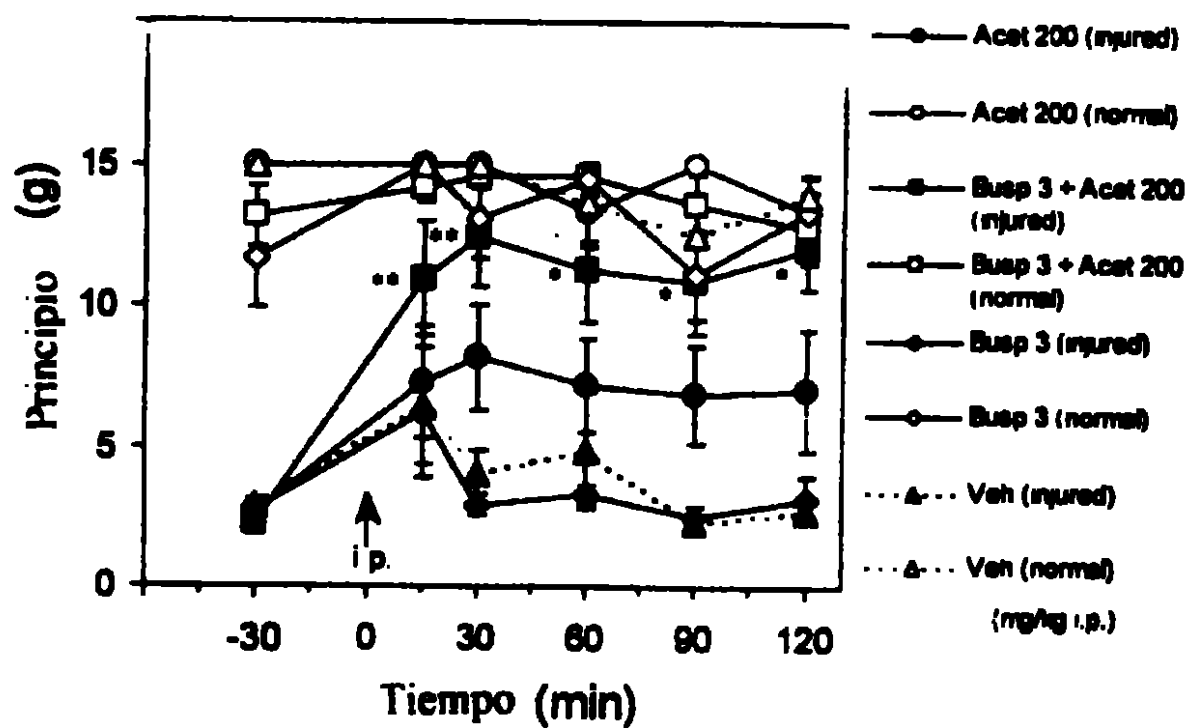
La coadministración produce mayor eficacia analgésica



n = 16 per group

Fig 3

Fase Crónica (10-90 min)



n = 6 per group

Fig. 5

La coadministración produce mayor eficacia analgésica

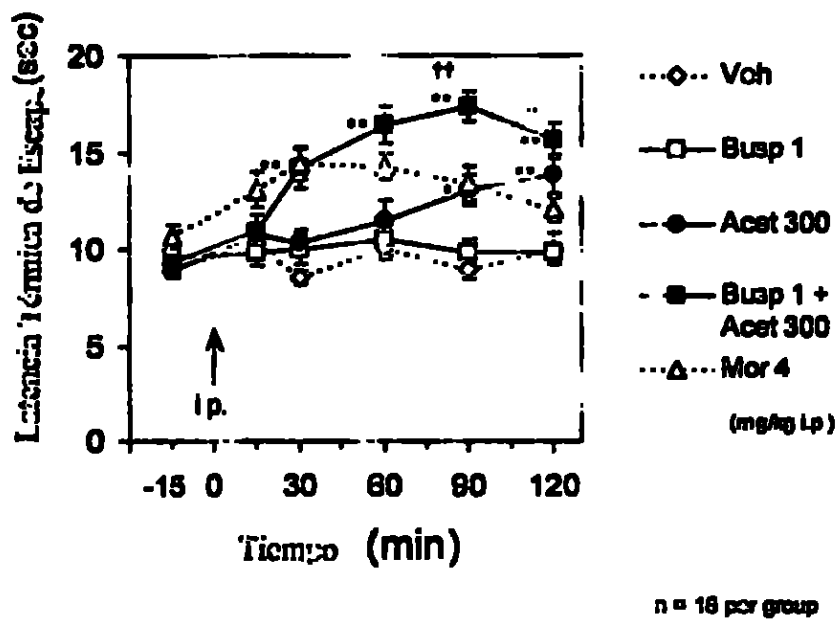


Fig 3

SE RETINA UNA
COPIA
202046
24 x 2002

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Feche: **SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO**
Radicación: 01663519 02063633 Folios: 37
Fecha (C.B.): 2001-01-04 15:09:45
Tramite: 002 PATENTES D 1 REGISTRAR 411 INVENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-08 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

NOTA: SE REZIRAN LOS FOLIOS 36,
EXTRACTO PARA PUBLICACION Y, 37,
(1 COPIA) ANTE FINAL 12X12.

202046.

24-X-2002.



3936

Industria y Comercio

INFORME DE PROTOCOLO SUPERINTENDENCIA

Expediente 01-519

Fecha: 26 de Marzo del 2001.

Se certifica que:

Desde fecha 25 de septiembre de 1998,
del folio 100331 al folio 100333 del
libro de Protocolo N° 349, obra el poder
N° 186994 conferido por LABORATOIRES
UPSA

domiciliado(a) en Agen. Francia

al doctor HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o GABRIEL
REINA ROMERO y/o TINEKE STOL

Facultad para desistir si.

Revisado _____.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

Conmutador: 382 0840

Fax: 382 2695

E-mail: Info@slc.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

32
40**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
Apoderado Laboratoires Upsa

REFERENCIA:	Radicación No.	01-519
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0937
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado de la sociedad BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con el lleno de los requisitos exigidos en el Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

29 MAR. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia