



No. 08-105545- -00002-0000

Fecha: 2009-07-01 16:47:58 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 52

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invencion. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

Número del expediente: 08.105.545

Solicitante: GRUNENTHAL GMBH

SOLICITUD
PUBLICADA

Apoderado: HUMBERTO RUBIO CAMACHO

Título de la nueva creación o denominación del signo: COMBINACION
FARMACEUTICA QUE COMPRENDE 3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-PROPI)-FENOL Y
PARACETAMOL.

Gaceta: 602

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE

Nombre: PROCAPS S.A.

Dirección: CALLE 80 No. 78b-201

Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA

Lugar de Constitución: BARRANQUILLA

Teléfono: 371 99 00 Fax: 373 08 18

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☒

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 890.106.527-5

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ELIANA ISAURA MORENO
BOHORQUEZ

Dirección: CARRERA 13 No. 119-95

Teléfono: (571)213 12 13 Fax: (571)612 19 79

E-mail: negocios@optimum-co.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 51.975.664 TP 83823

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor:

Justificación:

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo
revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la
misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

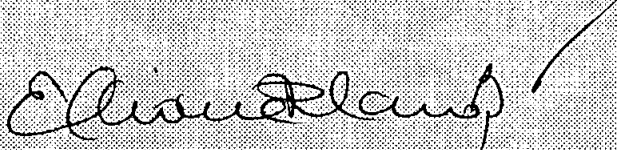
⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZFIRMA: 

C.C. 51.975.664

TP. 83823



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 08105545
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"COMBINACIÓN FARMACÉUTICA QUE
COMPRENDE 3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-
PROPI)-FENOL Y PARACETAMOL"
Solicitante : GRUNENTHAL GMBH
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 602 del 31 de Marzo de 2009

Yo, **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "**COMBINACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE 3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-PROPI)-FENOL Y PARACETAMOL**", cuyo titular es

GRUNENTHAL GMBH, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR ✓

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular paracetamol. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 10 de octubre de 2008 reivindicando prioridad bajo la solicitud EP20060008851 del 2006-04-28; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 602 del 31 de Marzo de 2009, cuya publicación internacional corresponde a la WO2007128413 del 2007-11-15.

2.2. La solicitud colombiana 08105545 objeto de la presente oposición, se refiere a la combinación que comprende componentes como (a) el compuesto (3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y (b) Paracetamol o derivados de él, una

formulación farmacéutica y una dosis que comprende dicha combinación así como un método de tratamiento del dolor, e.g. dolor crónico o agudo caracterizado en esos componentes (a) y (b) son administrados simultáneamente o secuencialmente a un mamífero, donde el componente (a) puede ser administrado antes o después que el componente (b) y donde los componentes (a) y (b) son administrados a un mamífero por la misma o diferente vía de administración.

2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones también se refieren al uso y a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”*, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- *“No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”*. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente al uso y a un método de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: TRADUCCIÓN EUROPEA AL ESPAÑOL ES2304659 DE LA SOLICITUD WO2004047823 EN ALEMÁN PUBLICADA EL 10 DE JUNIO DE 2004.
- D2: MXPA01013403 publicada el 5 de diciembre de 2002.

2.5.El documento D1, particularmente en la descripción revela una combinación de analgésicos de grupo A e inhibidores COX-II de grupo B, incluyendo formas de galénicas convenientes, que contienen dicha combinación y el empleo de esta combinación para el alivio de dolor. En las reivindicaciones y figuras 1 y 2 así como las tablas 1 y 4 y particularmente en la página 8, línea 19 se define el compuesto (3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol para el tratamiento del dolor. Ahora bien, el documento D2, por su parte revela una combinación farmacéutica caracterizada porque comprende paracetamol combinado con buspirona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde se revela que dicha combinación es útil para tratar el dolor. Como se nota, en dicha anterioridad D2, se revela que el paracetamol es útil para el tratamiento del dolor y se define que además puede ser combinado con otros para el mismo efecto del tratamiento del dolor, donde a partir de dicha anterioridad D2 cualquier persona versada en la materia puede llegar de manera obvia a deducir que el paracetamol de la solicitud D2, puede ser combinado con cualquiera de los compuestos que revela la anterioridad D1, particularmente el compuesto (3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol para el tratamiento del dolor. Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D2, combinado con la materia revelada en el documento D1, la presente solicitud se deriva de manera evidente del arte anterior.

2.6.Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de ALTURA O NIVEL INVENTIVO.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 08105545 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos los tres requisitos necesarios para su protección.

2.8. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.8.1. **CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA.** Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."* A la fecha de prioridad, 28 de abril de 2006, a partir del documento D2 en combinación con D1, puede llegar de manera evidente a la composición de 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol junto con paracetamol, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. **CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL** La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*. La presente solicitud carece de aplicación industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los

usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

2.9. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”* La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada **“COMBINACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE 3-(3-DIMETILAMINO -1 ETIL -2- METIL - PROPIL)- FENOL Y PARACETAMOL”**, cuyo titular es GRUNENTHAL GMBH, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 602 del 31 de Marzo de 2009.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

- D1: TRADUCCIÓN EUROPEA AL ESPAÑOL ES2304659 DE LA SOLICITUD WO2004047823 EN ALEMÁN PUBLICADA EL 10 DE JUNIO DE 2004.
- D2: MXPA01013403 publicada el 5 de diciembre de 2002.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **PROCAPS S.A.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

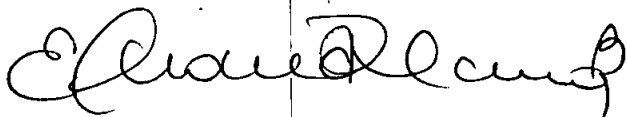
4. Copias de los documentos:

- D1: TRADUCCIÓN EUROPEA AL ESPAÑOL ES2304659 DE LA SOLICITUD WO2004047823 EN ALEMÁN PUBLICADA EL 10 DE JUNIO DE 2004.
- D2: MXPA01013403 publicada el 5 de diciembre de 2002.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

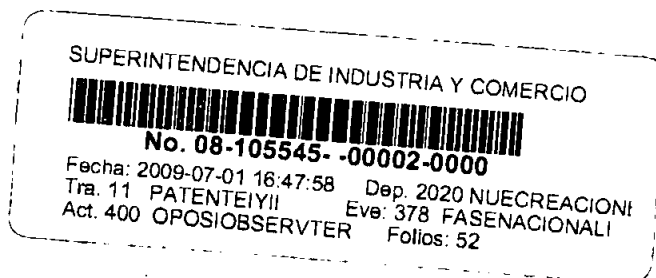
C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 47,638
FECHA : JULIO 1 DE 2009



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	104964941	11/06/2009	861,000.00
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111824263	14/05/2009	861,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	287,000.00
	TOTAL :	\$ 287,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 08 105343, titulada "**COMBINACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE 3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METIL-PROPI)-FENOL Y PARACETAMOL**", cuyo titular es **GRUNENTHAL GMBH.**, publicada en la gaceta No. 602 del 31 de marzo de 2009.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 10 días del mes de Junio de 2009.

PROCAPS S.A.

C.C. N° 16'251.923

NIT: 890.106.527-5

Representante Legal

Acepto:

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

LA PRESENTE DILIGENCIA
SE PRACTICA A PETICION
DE PARTE INTERESADA

NOTARIA PRIMERA DEL CIRCULO
DE BARRANQUILLA
DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Ante el Notario Primero de Barranquilla Compareció:

Walter Tanaka Talekawa
Identificado con: CP 16251923 de palma (valle)

y declaro que es cierto el contenido del documento
anterior y suya la firma.
Barranquilla,

11 JUN. 2009

[Signature]



NOTARIA PRIMERA DE CHIA
PRESENTACION PERSONAL

Este memorial dirigido a Super Intendencia de Industria y Comercio
fué presentado personalmente ante el suscrito notario por Elicana Isadora

Melena Bohorquez
Identificado C.C. 51975664 Bogota
T.P. de Abogado No. 83823
Chia. 01 JUL. 2009

[Signature]





***** Pag. 1
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
04*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,190 del 22 de Julio de 1976, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 28 de Julio de 1976 bajo el No. 6,070 del libro respectivo, fue constituida la sociedad----- limitada denominada "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINAS LIMITADA "PROCAPS /LIMITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,307 del 28 de Junio de 1979, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Julio de 1979 bajo el No. 10,039 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A."-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,810 del 31 de Dic/bre de 1980, otorgada en la Notaria Primera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 30 de Enero de 1981 bajo el No. 12,705 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad de responsabilidad limitada bajo al razon social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA LIMITADA "PROCAPS LI - MITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,755 del 10 de Nov/bre de 1983, otorgada en la Notaria Unica de Soledad, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1983 bajo el No. 17,922 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A. "PROCAPS S.A."-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,615 del 06 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1996 bajo el No. 67,218 del

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion LABORATORIOS PROCAPS S.A

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,775 del 18 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 1997 bajo el No. 67,704 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion PROCAPS S.A. -----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
39	1979/01/18	Notaria 3a. de Barranquilla.	9,452	1979/01/24
992	1981/04/30	Notaria 1a. de Barranquilla.	13,112	1981/05/06
1,464	1982/08/27	Notaria Unica de Soledad	15,533	1982/09/08
2,744	1983/08/18	Notaria Unica de Soledad	17,416	1983/08/26
3,826	1984/07/16	Notaria Unica de Soledad	19,554	1984/07/27
3,835	1985/08/26	Notaria Unica de Soledad	22,230	1985/09/04
2,260	1986/09/10	Notaria Unica de Soledad.	24,995	1986/09/15
1,849	1989/07/11	Notaria 2a. de Barranquilla.	33,909	1989/07/13
444	1990/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla.	36,101	1990/03/16
3,090	1991/12/17	Notaria 2a. de Barranquilla	43,993	1992/01/28
269	1993/02/01	Notaria 2a. de Barranquilla	48,428	1993/02/16
2,342	1993/07/28	Notaria 2a. de Barranquilla	50,582	1993/08/10
3,652	1993/11/09	Notaria 2a. de Barranquilla	51,798	1993/11/22
3,615	1996/12/06	Notaria 2a. de Barranquilla	67,218	1996/12/20
89	1997/01/16	Notaria 2a. de Barranquilla	67,704	1997/01/23
2,070	1997/07/17	Notaria 2a. de Barranquilla	70,627	1997/07/31
2,281	1997/08/04	Notaria 2a. de Barranquilla	70,813	1997/08/14
765	1999/04/22	Notaria 3a. de Barranquilla	80,628	1999/04/23
459	2001/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	91,502	2001/02/23
2,608	2001/10/05	Notaria 2a. de Barranquilla	95,771	2001/11/08
1,730	2004/07/29	Notaria 2. de Barranquilla	112,999	2004/08/26
416	2005/03/03	Notaria 2. de Barranquilla	116,364	2005/03/10
1,613	2005/07/28	Notaria 2. de Barranquilla	119,322	2005/08/18

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.

C E R T I F I C A

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 2
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
04*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

Direccion para notificaciones judiciales:
CL 80 No 78 B - 201.
De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a)-La fabricacion de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario; b)-La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal; c)-La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados, d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos, y hospitalarios para la salud humana y animal. e) La compra, venta, exportacion y distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. f) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c). d) y e) antes descritos; g) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial; h)-Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista,

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables; comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o la de sus socios. La sociedad podra garantizar el cumplimiento de obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podra inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Autorizado		
\$*****2,000,000,000	*****2,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****1,229,071,000	*****1,229,071	*****1,000
Pagado		
\$*****1,229,071,000	*****1,229,071	*****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La direccion y administracion de la sociedad correspondera a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva. La sociedad tendra un Presidente, quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, disistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 3
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
04*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion o celebracion del acto. Las demas funciones que le correspondan como Representante Legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras. Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demas funciones que le corresponda como Representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente, designado por la Junta Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un (1) Gerente General, con su respectivo Suplente, designados por la Junta Directiva. El Suplente reemplazara al Gerente General, en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, quien junto con el gerente general, llevaran la representacion legal de la sociedad, con identicas facultades, pudiendolas ejercer conjunta o separadamente con el Presidente y Vicepresidente, con identicas facultades

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

que el Gerente General y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del titular. El Gerente General tendra las siguientes facultades entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad, en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a Cincuenta Mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar a cualquier titulo bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza mueble, acciones, cuotas o partes de interes, inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad o de constituir gravámenes sobre cualquiera de las anteriores facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. -----

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.-----
cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, y según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.-----
cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE: JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
2. Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
3. Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

Suplentes

1. Minski Zirberblum Elliot	CC.*****72,219,541
2. Minski Deitel Daniel	*****
3. Minski Sharon	PA.*990,212,082,805

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Presidente.	



***** Pag. 4
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
04*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Minski Gontovnik Ruben
Suplente del Presidente

CC.*****7,463,982

Minski Minski Abraham
Vicepresidente

CC.*****802,575

Minski Gontovnik Meyer
Suplente del vicepresidente

CC.*****7,461,324

Minski Gontovnik Jose

CC.*****8,671,834

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 11 del 01 de Febrero de 2001 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 12 de Febrero de 2001 bajo el No. 91,273 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre
Gerente General.

Identificación

Uribe Ochoa Guillermo Luis

CC.*****70,073,754

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 406 del 02 de Sep/bre de 2004 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Sep/bre de 2004 bajo el No. 113,263 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre
Suplente del Gerente.

Identificación

Tanaka Tatekawa Walter

CC.*****16,251,923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1999 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 04 de Agosto de 1999 bajo el No. 82,226 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre
Revisor Fiscal Ppal.

Identificación

Vargas Pertuz Ana Isabel

CC.*****32,696,645

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Revisor Fiscal. Lozada Villareal Milena	CC.*****32,748,111

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,784 del 07 de Dic/bre de 2007, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 2007 bajo el No. 3,492 del libro respectivo,-----
y las inscripciones 3.492-1, 3.493, 3.494, 3.495, 3.496, 3.497, ----
3.498, 3.499, 3.500, 3.501, 3.502, 3.503, 3.504, 3.505, 3.506, ----
3.507, Consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, -----
obrando como Presidente y Representante Legal de la sociedad C.I. NATURMEGA S.A., que obrando en su condicion de Presidente y -----
Representante Legaql de la sociedad PROCAPS S.A., el presidente ----
debidamente facultado por los Estatutos Sociales y por el Maximo Organ Social, otorga los siguientes poderes: Otorgar poder -----
general, amplio y suficiente a los doctores JOSEFINA DEL CARMEN ----
MIELES BUELVAS CC.No.33.138.497; a MARCELA CARVAJALINO PAGANO -----
CC.No.22.579.748; CRISTINA VIOLI FRANCESCHINI CC.No.22.463.716, con las facultades que se transcriben a continuacion: a.- Para que ----
representen a la sociedad PROCAPS S.A, ante todo tipo de -----
autoridades administrativas y jurisdiccionales, en asuntos de ----
naturaleza civil, laboral, comercial, penal, aduanera, cambiaria, tributaria, policiva, administrativa y fiscal. b.- Contestar y ----
presentar demandas, requerimientos, recursos, pedir y aportar ----
pruebas, recibir, notificarse, ejercer la accion de tutela, -----
tramitar incidente de desacato, comparecer en los procesos que ----
cursen contra la sociedad, allanarse en nombre de la sociedad en los asuntos que sean necesarios, transigir, desistir, sustituir, renunciar y reasumir el poder. c.- La facultad expresa de -----
conciliar, por tanto pueden llegar a acuerdos conciliatorios, ----
transaccionales, judiciales o extrajudiciales lo extrajudiciales, cualquiera que sea su cuantia, para lo cual las apoderadas deben aportar la autorizacion simple y escrita del Representante legal de la sociedad. d.- Podran presentar solicitudes de devolucion y/o compensacion de impuestos, ventas y rentas, recibir los pagos por las devoluciones y adelantar todo tramite o proceso administrativo ante la DIAN, de tal forma que en ningun momento quede sin -----
representacion legal de la sociedad. PODERES ESPECIALES: a.- Se ----
confiere poder especial amplio y suficiente a las personas que se determinan seguidamente, que conforman el grupo A y B, para, para que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), -----
liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el día que se realice la respectiva transaccion. Grupo A. WALTER NANAKA TATEKAWA CC.No.16.251.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO -----
CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLOREZ CC.No.22.434.044, IVAN -----

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 5
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
04*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.201.749, CARMEN ALICIA HERRERA -----
DIAZGRANADOS CC.No.22.377.540, DAVID ANTONIO CHARRIS GIRALDO -----
CC.No.19.341.274, RICARDO DORADO HURTADO CC.No.79.715.772, JAIME
FORERO LLINAS CC.No.19.300.593. b.- Se confiere poder especial -----
amplio y suficiente al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA -----
CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de PROCAPS ----
S.A., suscriban declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a
que este obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y
operaciones sociales, por tanto quedan facultados para firmarlas,
como tambien los demas documentos relacionados con ellas, -----
notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias.
c.-Otorgar poder especial amplio y suficiente al señor MARLON -----
TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al señor WILLIAM ALBERTO BARROS
CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de -----
PROCANPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier
documento relacionado con los tramites o registros de Comercio ----
Exterior y o cualquier entidad del Estado que haga sus veces: d)
Otorgar poder especial amplio y suficiente a la doctora CARMEN -----
ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS, CC.No.22.377.540 y al doctor WALTER
TANAKA TATEKAWA, CC.No.16.251.923, para que en nombre y -----
representacion de PROCAPS S.A.; endosen los titulos valores de la
sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS -----
(1.000.000.000.00) M.L. CUARTO: El representante legal de la -----
sociedad PROCAPS S.A.; doctor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, manifiesta
que la presente reforma fue aprobada por la Asamblea General -----
Extraordinaria de Accionista de PROCAPS S.A., con observancia de
las disposiciones legales y estatutarias.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,933 del 16 de Sep/bre de 2008,
otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente
se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Octubre de 2008
bajo el No. 3,748 del libro respectivo,-----
Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, que
comparece en su condicion de Presidente y Representante Legal de la
Sociedad PROCAPS S.A., confiere por medio de este instrumento -----
publico Poder especial Amplio y Suficiente a la doctora MILENA -----
ESCAFFI PARDO, C.C. No. 32.758.420, para que en nombre y -----
representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones cambiarias,
aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad en el giro
normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto queda ----
facultada para firmar, como tambien los demas documentos -----
relacionados con ellas, notificarse, aportar y solicitar las -----
pruebas que sean necesarias.-----

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

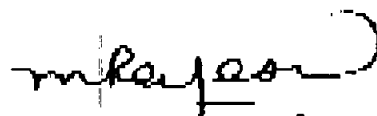
C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 27 de Marzo de 2009.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

C E R T I F I C A

Que los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco días hábiles despues de la correspondiente inscripción, siempre que, dentro de dicho término, no sean objeto de los recursos de reposición ante esta entidad, y/o de apelación para ante la Superintendencia de Industria y Comercio.





OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 304 659**

⑤① Int. Cl.:
A61K 31/135 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- ⑧⑥ Número de solicitud europea: **05027145 .1**
- ⑧⑥ Fecha de presentación : **18.11.2003**
- ⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1685829**
- ⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **02.08.2006**

⑤④ Título: **Utilización de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol para el tratamiento del dolor inflamatorio.**

③① Prioridad: **22.11.2002 DE 102 54 785**
06.06.2003 DE 103 26 103

⑦③ Titular/es: **Grünenthal GmbH**
52099 Aachen, DE

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOP: **16.10.2008**

⑦② Inventor/es: **Schiene, Klaus;**
Haase, Günter;
Kögel, Babette-Yvonne;
Friderichs, Elmar y
Jahnel, Ulrich

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **16.10.2008**

⑦④ Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 304 659 T3

AVISO: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada: sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 304 659 T3

DESCRIPCIÓN

Utilización de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol para el tratamiento del dolor inflamatorio.

La invención se refiere a la utilización de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor inflamatorio.

El tratamiento de estados de dolor crónicos y no crónicos tiene gran importancia en medicina. Actualmente existe una necesidad mundial de terapias para el dolor adicionales, no exclusivamente de tipo opiode, pero sí eficaces. La necesidad de acción urgente para lograr un tratamiento satisfactorio para el paciente y selectivo de estados de dolor crónicos y no crónicos, debiendo entenderse con ello un tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el paciente, se documenta en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación fundamental sobre la nocicepción.

Por ejemplo, en los documentos EP 0 753 506 y WO 02/26694 se describen derivados de tramadol que son adecuados para el tratamiento del dolor.

Aunque los analgésicos habitualmente utilizados para el tratamiento del dolor, por ejemplo opiodes, inhibidores de reabsorción de NA y 5HT, AINE (antiinflamatorios no esteroideos) y también inhibidores de COX, son eficaces para la analgesia, a veces producen efectos secundarios, sobre todo en el caso de los opiodes, cuyo efecto es más fuerte.

Por consiguiente, el objetivo de la presente invención consistía en encontrar sustancias que fueran adecuadas para el tratamiento del dolor y que, a dosis eficaces, al mismo tiempo preferentemente tuvieran menos efectos secundarios que las sustancias conocidas en el estado actual de la técnica.

Este objetivo se resolvió mediante el compuesto A, esto es (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol, y su utilización para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor inflamatorio.

Un objeto de la invención es la utilización de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor inflamatorio, pudiendo estar presente el (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol en forma de ácido o base o en forma de sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles, o en forma de solvato, en particular de hidrato, tanto en forma de mezcla racémica como en forma de enantiómero puro o en mezcla.

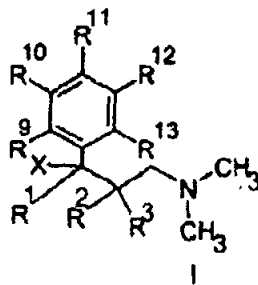
El objeto de la solicitud se limita en lo sucesivo al compuesto seleccionado A, es decir al (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol y a su utilización para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor inflamatorio.

Sorprendentemente se ha comprobado que una combinación seleccionada de analgésicos del grupo A con inhibidores de COX II tienen un excelente efecto analgésico. Además, dosis muy bajas de estas combinaciones resultan ser tan eficaces, claramente más de lo esperado, que los principios activos combinados se pueden utilizar a bajas dosis. Es de suponer que así se reducen claramente los efectos secundarios que se producen cuando se requieren dosis mayores.

Por consiguiente, un objeto de la invención consiste en una combinación de principios activos formada por como mínimo un compuesto A analgésico y como mínimo un inhibidor de COX II, seleccionándose el compuesto A entre:

- Grupo a), incluyendo:

compuestos de 1-fenil-3-dimetilaminopropano de fórmula general I



ES 2 304 659 T3

donde

X se selecciona entre OH, F, Cl, H u OC(O)R⁷, seleccionándose R⁷ entre alquilo(C₁₋₅) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

R¹ se selecciona entre alquilo(C₁₋₄) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

R² y R³ se seleccionan, en cada caso, independientemente entre sí, entre H o alquilo(C₁₋₄) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

o

R² y R³ forman conjuntamente un grupo cicloalquilo(C₄₋₇) saturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

R⁹ a R¹³ se seleccionan, en cada caso, independientemente entre sí, entre H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CH₂F₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; alquilo(C₁₋₅) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

seleccionándose R¹⁴ entre alquilo(C₁₋₆); piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; PO(O-alquilo(C₁₋₄))₂, CO(O-alquilo(C₁₋₅)), CONH-C₆H₄-(alquilo(C₁₋₃)), CO(alquilo(C₁₋₅)), CO-CH(R¹⁵)-NHR¹⁵, CO-C₆H₄-R¹⁵, con R¹⁵ igual a *orto*-OCO-alquilo(C₁₋₄) o *meta*- o *para*-CH₂N(R¹⁶)₂, siendo R¹⁶ alquilo(C₁₋₄) o 4-morfolino, pudiendo los grupos alquilo de R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ ser lineales o ramificados, saturados o insaturados, sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos;

seleccionándose R¹⁷ y R¹⁸, en cada caso, independientemente entre sí, entre H; alquilo(C₁₋₆) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

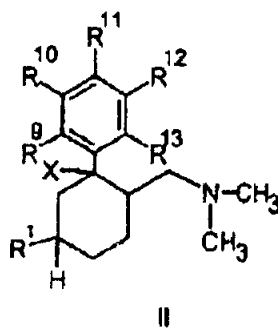
o

R⁹ y R¹⁰ ó R¹⁰ y R¹¹ forman conjuntamente un anillo OCH₂O, OCH₂CH₂O, OCH=CH, CH=CH(O, CH=C(CH₃)O, OC(CH₃)=CH, (CH₂)₄ u OCH=CHO;

en caso dado en forma de sus racematos, de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus ácidos o bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles, o en forma de solvatos, en particular de hidratos;

Grupo b), incluyendo:

compuestos de 6-dimetilaminometil-1-fenilciclohexano sustituidos de fórmula general II



donde

X se selecciona entre OH, F, Cl, H u OC(O)R⁷, seleccionándose R⁷ entre alquilo(C₁₋₅) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

R¹ se selecciona entre alquilo(C₁₋₄), bencilo, CF₃, OH, OCH₂-C₆H₅, O-alquilo(C₁₋₄), Cl o F; y

ES 2 304 659 T3

R⁹ a R¹¹ se seleccionan, en cada caso, independientemente entre sí, entre H, F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; alquilo(C₁₋₆) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

seleccionándose R¹² entre alquilo(C₁₋₆); piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; PO(O-alquilo(C₁₋₄))₂, CO(O-alquilo(C₁₋₃)), CONH-C₆H₄-(alquilo(C₁₋₃)), CO(alquilo(C₁₋₃)), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, con R¹⁵ igual a *orto*-OCO-alquilo(C₁₋₃) o *meta*- o *para*-CH₂N(R¹⁶)₂, siendo R¹⁶ alquilo(C₁₋₄) o 4-morfolino, pudiendo los grupos alquilo de R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ ser lineales o ramificados, saturados o insaturados, sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos;

seleccionándose R¹⁷ y R¹⁸, en cada caso, independientemente entre sí, entre H, alquilo(C₁₋₆) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

o

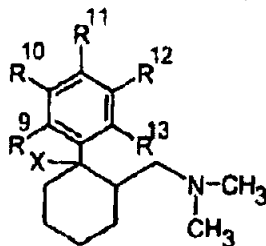
R⁹ y R¹⁰ ó R¹⁰ y R¹¹ forman conjuntamente un anillo OCH₂O, OCH₂CH₂O, OCH=CH, CH=CHO, CH=C(CH₃)O, OC(CH₃)=CH, (CH₂)₄ u OCH=CHO;

en caso dado en forma de sus racematos, de estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus ácidos o bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos;

y/o

Grupo c), incluyendo:

compuestos de 6-dimetilaminometil-1-fenilciclohexano de fórmula general III



III

donde

X se selecciona entre OH, F, Cl, H u OC(O)R⁷, seleccionándose R⁷ entre alquilo(C₁₋₃) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; y

R⁹ a R¹³ se seleccionan, en cada caso, independientemente entre sí, entre H, F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; alquilo(C₁₋₆) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

seleccionándose R¹² entre alquilo(C₁₋₆); piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; PO(O-alquilo(C₁₋₄))₂, CO(O-alquilo(C₁₋₃)), CONH-C₆H₄-(alquilo(C₁₋₃)), CO(alquilo(C₁₋₃)), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, con R¹⁵ igual a *orto*-OCO-alquilo(C₁₋₃) o *meta*- o *para*-CH₂N(R¹⁶)₂, siendo R¹⁶ alquilo(C₁₋₄) o 4-morfolino, pudiendo los grupos alquilo de R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ ser ramificados o no ramificados, saturados o insaturados, sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos;

seleccionándose R¹⁷ y R¹⁸, en cada caso, independientemente entre sí, entre H, alquilo(C₁₋₆) ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, bencilo o fenetilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

o

$$\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2, \text{OC}(\text{CH}_3)=\text{CH}, (\text{CH}_2)_n \text{OC}(\text{CH}_3)=\text{CHO};$$

con la condición de que cuando R^i , R^{11} y R^{13} sean iguales a H y uno de R^{10} o R^{12} sea H y el otro signifique OCH_3 , X no puede ser OH :

[illegible][illegible]

de carbono se han sustituido por un heteroátomo, S, N u O. No obstante, el concepto "cicloalquilo" también abarca en particular, cicloalquilos insaturados de forma simple o múltiple, preferentemente de forma simple, sin heteroátomo en el anillo, siempre que el cicloalquilo no constituya ningún sistema aromático. Preferentemente, los grupos alquilo o cicloalquilo son metilo, etilo, vinilo (cienlo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propenilo, dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, pentoilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, heptilo, 1-nitropentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pero también adamantilo, C₁₁H₇, C₇F₇ o C₁₁H₉OH, y también pirazolinona, oxapirazinonina, [[1,4]-dioxano o dioxolano.

30

25

20

En relación con alguno y cíclico, siempre que no se decida expresamente de otro modo, por el concepto "sustituido" en el sentido de esta invención se entiende la sustitución de como mínimo un grupo hidrógeno (en caso de un C_1) por F , Cl , Br , I , NH_2 , SH , OCH_3 , SCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NH}(\text{CH}_3)$, u OH , debiendo entenderse por "sustituido" en caso de sustitución múltiple, o "sustituido" en caso de sustitución múltiple, que la sustitución tiene lugar tanto en átomos similares como en átomos de la misma familia, con sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo de forma triple en el caso de C_3 , o en el caso del C_1 , o en un lugar diferente, como en el caso del $\text{C}(\text{HO})(\text{HO})-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_3$. Los sustituyentes especialmente preferentes en este contexto son F , Cl y OH . En caso de cicloalquilo, un grupo hidrógeno también puede sustituirse por (-)alquilo((-)-) o alquilo((-)-) en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, en particular metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, C_2F_5 , metoxi o etoxi.

45 Por el concepto $(CH_2)_{1,6}$ se ha de entender $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, etc.

50 Por "grupo arto" se entienden sistemas de arillo con como mínimo un arillo aromático pero sin heteroátomos en ninguno de los anillos. Como ejemplos se mencionan los grupos fenilo, naltilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetrafenilo o indanilo, que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos.

Por "grupo heterocarbó" se entienden sistemas de anillo heterocíclicos con como mínimo un anillo insaturado que contienen uno o más heterocarbonos del grupo formado por pirimidino, oxígeno y/o nitrógeno, y que han sufrido además estas sustituciones de forma simple o múltiple. Como ejemplos del grupo de los heterocarbós se mencionan: furano, benc-zofurano, tolueno, benzofurano, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinazolina, isopurinina, flutazina, benzol [1,2,3] (indazol, benzotiazol, indol, benzotrioxolano, benzotriazol, benzotrioxazol, benzotriazol, indol y quinazolina).

(6) En relación con *artio* y *heteroartio*, por el concepto "sustituido" se entiende la sustitución del *artio* o *heteroartio* con R^{22} , OR^{22} , un halógeno, preferentemente F y/o Cl, un C_1 , un CN , un NO_2 , un $NR^{23}R^{24}$, un alquilo(C_{1-6}) (saturado), un alcoxi(C_{1-6}), un cicloalcoxi(C_{3-8}), un cicloalquilo(C_{3-8}) o un alquieno(C_{2-6}).

In este contexto,

[illegible]

ES 2 304 659 T3

los grupos R^{23} y R^{24} , iguales o diferentes, representan H, alquilo(C_{1-10}), preferentemente alquilo(C_{1-6}), un grupo arilo, heteroarilo, o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C_{1-3}) saturado o insaturado o a través de un grupo alquileno(C_{1-3}), no pudiendo estos grupos arilo y heteroarilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo;

o los grupos R^{23} y R^{24} significan conjuntamente $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{25}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_4$; y

el grupo R^{25} representa H, alquilo(C_{1-10}), preferentemente alquilo(C_{1-6}), un grupo arilo o heteroarilo, o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C_{1-3}) saturado o insaturado o a través de un grupo alquileno(C_{1-3}), no pudiendo estos grupos arilo y heteroarilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo.

Por el concepto "sal" se ha de entender cualquier forma del principio activo según la invención en la que éste adopte una forma iónica o esté cargado y acoplado a un contraión (un catión o anión) o se encuentre en solución. Por este concepto también se han de entender complejos del principio activo con otras moléculas e iones, en particular complejos formados a través de interacciones iónicas. En particular, por dicho concepto se entienden (y esto también constituye una forma de realización preferente de esta invención) sales fisiológicamente compatibles, en particular sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases y sales fisiológicamente compatibles con aniones o ácidos, o una sal formada con un ácido fisiológicamente compatible o con un catión fisiológicamente compatible.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente compatible con aniones o ácidos" se entienden sales de como mínimo uno de los compuestos según la invención, en la mayoría de los casos protonizado, por ejemplo en el nitrógeno, como catión, con como mínimo un anión, que son fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. En particular, en el sentido de esta invención, por dicho concepto se entiende la sal formada con un ácido fisiológicamente compatible, es decir, sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Como ejemplos de sales fisiológicamente compatibles de determinados ácidos se mencionan las sales de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1,6-benzodisotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebacico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. La sal clorhidrato y citrato son especialmente preferentes.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un ácido fisiológicamente compatible" se entienden sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. El clorhidrato y el citrato son especialmente preferentes. Como ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles se mencionan los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1,6-benzodisotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebacico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente compatible con cationes o bases" se entienden sales de como mínimo uno de los compuestos según la invención, en la mayoría de los casos un ácido (desprotonizado), como anión, con como mínimo un catión, preferentemente inorgánico, que son fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos y también con NH_4^+ , pero en particular sales (mono) o (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un catión fisiológicamente compatible" se entienden sales de como mínimo uno de los compuestos correspondientes, como anión, con como mínimo un catión inorgánico que es fisiológicamente compatible, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos y también con NH_4^+ , pero en particular sales (mono) o (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

El documento DE 44 26 245 A1 da a conocer compuestos del grupo a) y su preparación. El documento DE 195 25 137 A1 da a conocer compuestos de los grupos b) y c) y su preparación.

Por "inhibidores de COX II" se entienden inhibidores selectivos de COX II, la isoforma inducible de la ciclooxigenasa. El término "ciclooxigenasa" es sinónimo de "prostaglandinaendoperoxido-sintasa", una enzima que reúne la función de una dioxigenasa y de una peroxidasa y que, como enzima llave, cataliza la transformación del ácido araquidónico en prostaglandina H₂ o peróxidos (véase Walter de Gruyter P-schymbel, edición 258; Roche Lexikon Medizin, 4ª edición). En las páginas 13 a 126, y sobre todo 21 a 31, de "Analgesics, From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application", editores Buschmann y col., 1ª edición, editorial Wiley-VCH, 2002, se puede encontrar más información con respecto a los inhibidores de COX II y en particular relaciones de los mismos. La totalidad del contenido de dicha sección del libro forma parte de la descripción de esta invención. Principalmente, por "inhibidores de COX II" se entienden por ejemplo celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib, etofolaco, meloxicam o nimesulida. El celecoxib, que se vende bajo el nombre LOSE[®] o Prilosec[®] o CELIBREX[®], es especialmente importante, al igual que el rofecoxib, que se vende bajo el nombre VIOXX[®]. Preferentemente, en este contexto por

ES 2 304 659 T3

"selectivo" se entiende correspondientemente que el compuesto muestra una inhibición más fuerte del COX II que del COX I y/o principalmente que presenta una $IC_{50} \geq 5$ veces menor en caso del COX II que en el caso del COX I.

En una forma de realización preferente de la combinación según la invención, el compuesto A del grupo a) se selecciona de entre los compuestos de fórmula I donde:

X se selecciona entre OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, preferentemente OH, F, OC(O)CH₃ o H;

y/o

R¹ se selecciona entre alquilo(C₁₋₄) saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; preferentemente CH₃, C₂H₅, C₄H₉ o t-butilo, en particular CH₃ o C₂H₅;

y/o

R² y R³ se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, alquilo(C₁₋₄) saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; preferentemente H, CH₃, C₂H₅, i-propilo o t-butilo, en especial H o CH₃, en particular R³ = H;

o

R² y R³ forman conjuntamente un grupo cicloalquilo(C₅₋₆) saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, preferentemente saturado y no sustituido, en particular ciclohexilo;

y/o

R⁹ a R¹³, siendo 3 ó 4 de los grupos R⁹ a R¹³ H, se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ o alquilo(C₁₋₄) saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR¹⁴ o SR¹⁴, seleccionándose R¹⁴ entre alquilo(C₁₋₃) saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; preferentemente H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ o SCH₃; o R¹² y R¹³ forman un anillo 3,4-OCH=CH;

en particular

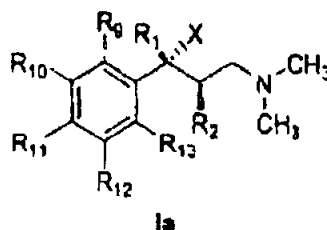
cuando R⁹, R¹¹ y R¹³ son H, uno de R¹⁰ y R¹² también es igual a H, mientras que el otro se selecciona entre Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ o SR¹⁴, preferentemente OH, CF₂H, OCH₃ o SCH₃; o

cuando R⁹ y R¹³ son H y R¹¹ es OH, OCH₃, Cl o F, preferentemente Cl, uno de R¹⁰ y R¹² también es H, mientras que el otro es OH, OCH₃, Cl o F, preferentemente Cl; o

cuando R⁹, R¹⁰, R¹² y R¹³ son H, R¹¹ se selecciona entre CF₃, CF₂H, Cl o F, preferentemente F; o

cuando R¹⁰, R¹¹ y R¹² son H, uno de R⁹ y R¹³ también es H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC₂H₅ u OC₃H₇.

Principalmente en el caso de los compuestos del grupo a), se utilizan compuestos de fórmula I con R³ = H, que se encuentran en forma de diastereoisómeros con la configuración relativa la



en particular en forma de mezcla con una mayor proporción de este diastereoisómero en comparación con el otro diastereoisómero, o en forma de diastereoisómero puro.

Principalmente en el caso de los compuestos del grupo a), se utiliza un compuesto A seleccionado de entre el siguiente grupo:

- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,

ES 2 304 659 T3

- (+)-(2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-1-dimetilamino-2-metil-3-pentanol,
- 5 - (2RS,3RS)-3-(3-difluorometil-fenil)-1-dimetilamino-2-metil-3-pentanol,
- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-2-metil-3-(3-metilsulfanil-fenil)-3-pentanol,
- (3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-4,4-dimetil-3-pentanol,
- 10 - (2RS,3RS)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)fenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)fenol,
- 15 - (+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)fenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)fenol,
- (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol,
- 20 - (+)-(1R,2R)-acetato de 3-dimetilamino-1-etil-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropilo,
- (1RS)-1-(1-dimetilaminometil-ciclohexil)-1-(3-metoxifenil)-1-propanol,
- 25 - (2RS,3RS)-3-(4-clorofenil)-1-dimetilamino-2-metil-3-pentanol,
- (+)-(2R,3R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)fenol,
- (2RS,3RS)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metil-2-butanol y
- 30 - (+)-(2R,3R)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metil-2-butanol,

preferentemente en forma de clorhidrato.

35 En una forma de realización preferente de la combinación según la invención, el compuesto A del grupo b) se selecciona de entre los compuestos de fórmula II donde

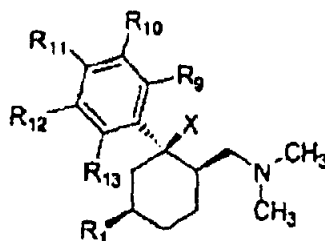
- X se selecciona entre OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, preferentemente OH, F o H, en particular OH,
- 40 y/o
- R¹ se selecciona entre alquilo(C₁₋₄), CF₃, OH, O-alquilo(C₁₋₄), Cl o F, preferentemente OH, CF₃ o CH₃;
- y/o
- 45 R⁹ a R¹³, siendo 3 ó 4 de los grupos R⁹ a R¹³ H, se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ o alquilo(C₁₋₄) saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR¹² o SR¹², seleccionándose R¹² entre alquilo(C₁₋₃) saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; preferentemente H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ o SCH₃,
- 50 o R¹² y R¹¹ forman un anillo 3,4-OCH=CH,
- en particular
- 55 cuando R⁹, R¹¹ y R¹³ son H, uno de R¹⁰ y R¹² también es H, mientras que el otro se selecciona entre Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹² o SR¹², preferentemente OH, CF₂H, OR¹² o SCH₃, en especial OH u O-alquilo(C₁₋₃), en particular OH u OCH₃, o
- 60 cuando R⁹ y R¹³ son H y R¹¹ es OH, OCH₃, Cl o F, preferentemente Cl, uno de R¹⁰ y R¹² también es H, mientras que el otro es OH, OCH₃, Cl o F, preferentemente Cl; o
- cuando R⁹, R¹⁰, R¹² y R¹³ son H, R¹¹ se selecciona entre CF₃, CF₂H, Cl o F, preferentemente F; o
- 65 cuando R¹⁰, R¹¹ y R¹² son H, uno de R⁹ y R¹³ también es H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC₂H₅ u OC₃H₇;

ES 2 304 659 T3

de forma particularmente preferente

cuando R^9 , R^{11} y R^{13} son H, uno de R^{10} y R^{12} también es H, mientras que el otro se selecciona entre Cl, F, OH, SH , CF_2H , CF_3 , OR^{14} o SR^{14} , preferentemente OH u OR^{14} , en especial OH u O-alquilo(C_{1-3}), en particular OH u OCH_3 .

Principalmente en el caso de los compuestos del grupo b), se utilizan compuestos de fórmula II en forma de diastereoisómeros con la configuración relativa IIa



IIa

en particular en forma de mezcla con una mayor proporción de este diastereoisómero en comparación con el otro diastereoisómero, o en forma de diastereoisómero puro.

Principalmente en el caso de los compuestos del grupo b), se utiliza un compuesto A seleccionado de entre el siguiente grupo:

- (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol,
- (+)-(1R,3R,6R)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol,
- (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-hidroxifenil)-1,3-ciclohexanodiol,
- (1RS,3SR,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol,
- (+)-(1R,2R,5S)-3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-5-metilciclohexil)fenol o
- (1RS,2RS,5RS)-3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-5-trifluorometilciclohexil)-fenol,

preferentemente en forma de clorhidrato.

En una forma de realización preferente de la combinación según la invención, el compuesto A del grupo c) se selecciona de entre los compuestos de fórmula III donde

X se selecciona entre OH, F, Cl, OC(O)CH_3 o H, preferentemente OH, F o H, en particular F o H,

y/o

R^9 a R^{13} , siendo 3 ó 4 de los grupos R^9 a R^{13} H, se seleccionan, independientemente entre sí, entre H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 o alquilo(C_{1-4}) saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR^{14} o SR^{14} , seleccionándose R^{14} entre alquilo(C_{1-3}) saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; preferentemente H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 o SCH_3 ,

o R^{12} y R^{11} forman un anillo 3,4- $\text{OCH}=\text{CH}$,

caracterizada en particular porque

cuando R^9 , R^{11} y R^{13} son H, uno de R^{10} y R^{12} también es H, mientras que el otro se selecciona entre Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} o SR^{14} , preferentemente OH, CF_2H , OR^{14} o SCH_3 , en especial OH u O-alquilo(C_{1-3}), en particular OH u OCH_3 , o

cuando R^9 y R^{13} son H y R^{11} es OH, OCH_3 , Cl o F, preferentemente Cl, uno de R^{10} y R^{12} también es H, mientras que el otro es OH, OCH_3 , Cl o F, preferentemente Cl; o

cuando R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} son H, R^{11} se selecciona entre CF_3 , CF_2H , Cl o F, preferentemente F; o

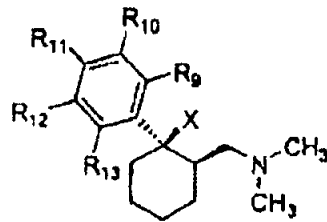
ES 2 304 659 T3

cuando R^{10} , R^{11} y R^{12} son H, uno de R^9 y R^{13} también es H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC_2H_5 u OC_3H_7 ;

de forma particularmente preferente

cuando R^9 , R^{11} y R^{13} son H, uno de R^{10} y R^{12} también es H, mientras que el otro se selecciona entre Cl, F, OH, SH, CF_3H , CF_3 , OR^{14} o SR^{14} , preferentemente OH u OR^{14} , en especial OH u O-alkilo(C_{1-3}), en particular OH u OCH_3 .

Principalmente en el caso de los compuestos del grupo c), se utilizan compuestos de fórmula III en forma de diastereoisómeros con la configuración relativa IIIa



IIIa

en particular en forma de mezcla con una mayor proporción de este diastereoisómero en comparación con el otro diastereoisómero, o en forma de diastereoisómero puro.

Principalmente en el caso de los compuestos del grupo c), se utiliza un compuesto A seleccionado de entre el siguiente grupo:

- (+)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-1-fluorociclohexil)fenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol o
- (-)-(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol,

preferentemente en forma de clorhidrato.

En una forma de realización preferente de la combinación según la invención, el inhibidor de COX II (compuesto B) se selecciona entre: celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib, etodolaco, meloxicam o nimesulida, en particular celecoxib o rofecoxib.

Las combinaciones de principios activos según la invención son toxicológicamente inocuas, de modo que otro objeto de la invención consiste en un medicamento que contiene una combinación de principios activos según la invención, y en caso dado aditivos y/o sustancias auxiliares u otros principios activos adecuados.

Los aditivos y/o las sustancias auxiliares adecuados en el sentido de esta invención son todas las sustancias del estado actual de la técnica conocidas por los especialistas para la preparación de formulaciones galénicas. La selección de estas sustancias auxiliares y de la cantidad a utilizar de las mismas depende de si el medicamento se ha de administrar por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local. Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de pastillas, pastillas masticables, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos o jarabes, y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y aerosoles. Otra posibilidad consiste en supositorios para la utilización rectal. La utilización en un depósito en forma disuelta, en una lámina de soporte o en un apósito, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son ejemplos de preparados adecuados para la administración percutánea. Como ejemplos de sustancias auxiliares y aditivos para las formas de administración oral se mencionan: disgregantes, lubricantes, aglutinantes, materiales de carga, productos desmoldeantes, dado el caso disolventes, sabores, azúcares, en particular materiales vehículo, diluyentes, colorantes, antioxidantes, etc. Para los supositorios se pueden utilizar, entre otros ingredientes, ceras o ésteres de ácidos grasos, y para los medios de administración parenteral se pueden emplear sustancias vehículo, conservantes, agentes auxiliares de suspensión, etc. Las cantidades de principio activo que se han de administrar a los pacientes varían en función del peso del paciente, del tipo de administración y de la gravedad de la enfermedad. Los preparados a utilizar por vía oral, rectal o percutánea pueden liberar los compuestos según la invención de forma retardada. En el caso de la indicación según la invención, son especialmente preferentes las formulaciones de liberación retardada correspondientes, en particular en forma de un preparado "once-daily", que sólo ha de tomarse una vez al día.

ES 2 304 659 T3

Son preferibles los medicamentos que contienen como mínimo entre un 0,05 y un 90,0% en peso de la combinación de principios activos, en particular en dosis eficaces bajas, para evitar efectos secundarios o analgésicos. Normalmente se administran de 0,1 a 5.000 mg/kg, en particular de 1 a 500 mg/kg, preferentemente de 2 a 250 mg/kg de peso corporal, de dicha combinación. Pero también es preferente y habitual la administración de 0,01 a 5 mg/kg, preferentemente de 0,03 a 2 mg/kg, en particular de 0,05 a 1 mg/kg de peso corporal.

Sustancias auxiliares pueden ser, por ejemplo, agua, etanol, 2-propanol, glicerina, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melaza, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, gomas naturales y sintéticas, goma arábiga, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de cinc, estearato de glicerilo, sulfato de lauril-sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuate, aceite de soja, lecitina, lactato sódico, polioxietilén y polioxipropilén ésteres de ácidos grasos, sorbitano ésteres de ácidos grasos, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de cinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de cinc, sulfato de calcio, hidróxido potásico, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, tálico, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

La producción de los medicamentos y de las composiciones farmacéuticas según la invención tiene lugar con ayuda de medios, dispositivos, métodos y procedimientos muy conocidos en la técnica actual de la formulación farmacéutica, tal como se describen por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical Sciences", edit. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), especialmente tomo 8, capítulos 76 a 93.

Por ejemplo, para una formulación sólida tal como una pastilla, el principio activo del medicamento se puede granular con un material portador farmacéutico, por ejemplo ingredientes convencionales para pastillas, como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas farmacéuticamente aceptables, y diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición sólida que contenga el principio activo en una distribución homogénea. Por el concepto "distribución homogénea" se entiende aquí que el principio activo está distribuido uniformemente por toda la composición, de modo que ésta se puede dividir sin más en formas de dosificación unitaria de igual eficacia, como pastillas, píldoras o cápsulas. A continuación, la composición sólida se divide en formas de dosificación unitaria. Las pastillas o píldoras del medicamento según la invención o de las composiciones según la invención también se pueden componer con un revestimiento o de otro modo, para preparar una forma de dosificación de liberación retardada. Productos de revestimiento adecuados son, entre otros, ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y/o acetato de celulosa.

Dado que se ha comprobado que resulta especialmente preferente que el inhibidor de COX II sea administrado antes de la administración del analgésico elegido (compuesto A), en particular como mínimo 30 minutos antes, preferiblemente 1 hora antes, las formulaciones galénicas con un perfil de liberación correspondiente son especialmente preferentes. Un ejemplo de ello podría consistir en un sistema de liberación por ósmosis para lograr una liberación retardada del compuesto A con un revestimiento que contiene el inhibidor de COX II y que libera éste con la antelación correspondiente. En un sistema de liberación de este tipo, preferentemente oral, como mínimo una y en particular todas las superficies del sistema de liberación, preferentemente la superficie o las superficies que están o pueden estar en contacto con el medio de liberación, son semipermeables, preferiblemente están provistas de un revestimiento semipermeable, de modo que la superficie o las superficies son permeables al medio de liberación pero son esencialmente impermeables, de forma preferente totalmente impermeables, al principio activo, el compuesto A, presentando la superficie o las superficies y en caso dado el revestimiento como mínimo una abertura para la liberación del principio activo, el compuesto A. Además, precisamente la superficie o las superficies que están en contacto con el medio de liberación están provistas de un revestimiento que contiene y libera el inhibidor de COX II. Preferentemente, por este sistema se ha de entender un sistema en forma de pastilla con una abertura de descarga, un núcleo de medicamento osmótico, una membrana semipermeable y una parte polimérica que ejerce una presión. Un buen ejemplo y preferente de un sistema de este tipo es el sistema OROS® de ALZA Corporation, EE.UU., cuya página de Internet u otras informaciones de producto incluyen detalles sobre el sistema OROS®. En particular, también el sistema OROS® Push-Pull™, el sistema OROS® Delayed Push-Pull™, el sistema OROS® Multi-Layer Push-Pull™, el sistema OROS® Push-Stick, y en caso dado, en determinados planteamientos, también el L-OROS™. Las patentes US 4.765.989, US 4.783.337 y US 4.612.008, cuyo contenido completo forma parte de la descripción de esta invención, dan a conocer formas de realización y ejemplos de la producción concreta de sistemas de liberación por ósmosis.

Otro ejemplo consiste en pastillas gel-matriz, tal como los productos desarrollados por Penwest Pharmaceuticals (por ejemplo como TimeRX). Los documentos US 5.330.761, US 5.399.362, US 5.472.711 y US 5.455.046 dan a conocer ejemplos adecuados. En este contexto es particularmente adecuada una formulación en matriz retardante con una distribución no homogénea de la combinación de principios activos donde el inhibidor de COX II se encuentra en mayor cantidad en la zona exterior (la parte que más rápidamente entra en contacto con el medio de liberación) de la matriz y el analgésico elegido (compuesto A) se encuentra en mayor cantidad en el interior de la matriz. Al entrar en contacto con el medio de liberación, la capa exterior de la matriz primero se hincha (y con relativa rapidez) y libera en primer lugar el inhibidor de COX II y después se produce la liberación claramente retardada del compuesto A. Las matrices correspondientes son, por ejemplo, matrices con un 1 a un 80% en peso de uno o más polímeros hidrófilos o hidrófobos como formadores de matriz farmacéuticamente aceptables. El documento DE 33 09 516 A1 da a conocer otro ejemplo de una matriz adecuada.

ES 2 304 659 T3

Otro objeto de la invención consiste en la utilización de una combinación de principios activos según la invención para el tratamiento del dolor, en particular del dolor neuropático, agudo, crónico, visceral o canceroso.

La invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento del dolor en el que se utiliza la combinación de principios activos según la invención.

Otro objeto preferente de la invención consiste en una terapia, en particular en un esquema de terapia, donde, para el tratamiento del dolor, el inhibidor de COX II se administra antes de la administración del analgésico elegido (compuesto A), ya que se ha comprobado que este sistema resulta especialmente favorable. En este contexto es especialmente preferente administrar el inhibidor del COX II como mínimo 30 minutos antes, en especial 1 hora antes, de la administración del compuesto A. Esto puede llevarse a cabo por ejemplo directamente por el médico que efectúa el tratamiento, pero también por el propio paciente (por ejemplo después de recibir instrucciones del médico). La combinación de principios activos también se puede presentar por separado en preparados medicinales diferentes, en particular en envases medicinales diferentes. Otra forma de realización posible y favorable de esta invención podría consistir en un *kit* en el que los principios activos de la combinación de principios activos según la invención se presentaran separados en el espacio pero que se vendieran juntos, por ejemplo en un envase medicinal. Este "*kit*" también constituye una forma de realización preferente de la invención.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos aclaran la invención sin limitar por ello el objeto de la misma.

Ejemplo 1

Efecto supraaditivo en el test de Randall-Selitto

A continuación se relacionan los compuestos ensayados en cuanto a su eficacia. La numeración se utiliza en los ejemplos y en las figuras.

Compuesto A

	Nombre	Comp. nº
	(1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil) fenol; clorhidrato	1
	(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol; clorhidrato	2
	(1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol; clorhidrato	3
	(1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol; clorhidrato	4

Inhibidores de COX II

	Nombre	Comp. nº
	Celecoxib	101
	Rofecoxib	102
	Celecoxib en forma del medicamento preparado CELEBREX®	103
	Rofecoxib en forma del medicamento preparado VIOXX®	104

Figuras 1 y 2: Efecto supraaditivo de la combinación del compuesto analgésico elegido nº 2 (compuesto A) con los inhibidores de COX II en el test de Randall-Selitto descrito más abajo con administración retrasada. Los inhibidores de COX (compuestos 104 ó 103) fueron administrados a las ratas vía p.o. 1 hora antes de la administración del compuesto nº 2. AUD = *Area under Data* (área bajo los datos). %MPE = % del efecto máximo posible ("*Maximal Possible Effect*"), siendo el efecto máximo posible = 100%.

ES 2 304 659 T3

Figura 3: Efecto supraaditivo de la combinación del compuesto analgésico elegido nº 4 (compuesto A) con el inhibidor de COX II (compuesto nº 103) en el test de Randall-Selitto con administración retrasada en un intervalo de 75 a 90 minutos después de la administración del compuesto 4. El inhibidor de COX fue administrado a las ratas vía p.o. 1 hora antes de la administración del compuesto nº 4.

Figura 4: Efecto supraaditivo de la combinación del compuesto analgésico elegido nº 1 (compuesto A) con el inhibidor de COX II (compuesto nº 103) en el test de Randall-Selitto con administración retrasada. Además, la duración del efecto antinociceptivo se prolonga claramente en el caso de la combinación del compuesto nº 103 y el compuesto nº 1. El inhibidor de COX fue administrado a las ratas vía p.o. 1 hora antes de la administración del compuesto nº 1.

Figura 5: Efecto supraaditivo de la combinación del compuesto analgésico elegido nº 3 (compuesto A) con el inhibidor de COX II (compuesto nº 103) en el test de Randall-Selitto con administración retrasada. Además, la duración del efecto antinociceptivo se prolonga claramente en el caso de la combinación del compuesto nº 103 y el compuesto nº 3. El inhibidor de COX fue administrado a las ratas vía p.o. 1 hora antes de la administración del compuesto nº 3.

Ejemplo 2

Test Writhing en ratones

El test Writhing constituye una modificación del método de Schmauss, C. y Yaksh T.L., J Pharmacol Exp Ther 228: 1-12 (1984) y un modelo del dolor agudo.

Los animales reciben como estímulo de dolor ácido acético al 9% administrado vía intraperitoneal. Éste se administra 30 minutos (sustancia de ensayo vía p.o.) o 10 minutos (sustancia de ensayo vía i.v.) después de la administración de la sustancia de ensayo. Se registran las reacciones *writhing* inducidas por el dolor 10-35 minutos después de la administración del ácido acético. Dado que la rata raras veces muestra la reacción *writhing* del ratón, pero sí otras manifestaciones de dolor muy claras, la evaluación se lleva a cabo mediante una clasificación por puntuación. De este modo, en la evaluación se incluyen las manifestaciones de dolor, por ejemplo inclinación del cuerpo cuando el animal está levantado, restregamiento frecuente de la tripa o arqueado del lomo como los gatos sin extensión de las extremidades traseras.

Los animales tratados con la sustancia se comparan con un grupo control al que se administra una solución fisiológica de sal común. El grupo está formado por 10 animales ($n = 10$).

La Tabla 1 muestra el resultado de la combinación de principios activos del compuesto nº 2 con los inhibidores de COX II 101, 102, 103 y 104.

Ejemplo 3

Test de formalina

El test de formalina (Dubuisson, D. y Dennis, S.G., 1977, Pain, 4, 161 - 174) constituye un modelo de dolor agudo y de dolor crónico. En los análisis aquí presentados se evaluó el componente de dolor crónico.

Mediante una única inyección de formalina en la parte dorsal de una de las patas traseras de los animales de ensayo con libertad de movimiento se induce en éstos una reacción nociceptiva bifásica que se registra mediante la observación de tres patrones de comportamiento distinguibles claramente entre sí.

La formalina se administra vía subcutánea en la parte dorsal de la pata trasera derecha de cada animal a un volumen de 20 μ l y con una concentración del 1%. Los cambios de comportamiento específicos, como el levantamiento y la agitación de la pata, los desplazamientos del peso del animal y también las reacciones de morder y lamer, se observan y registran de forma continua hasta 60 minutos después de la administración de formalina. Los cambios de comportamiento se ponderan de forma diferente (puntuación 0-3) y se calcula un índice de dolor (*Pain-Rate - PR*) con la siguiente fórmula:

$$PR = [(T_0 \times 0) + (T_1 \times 1) + (T_2 \times 2) + (T_3 \times 3)]/180$$

En esta fórmula, T_0 , T_1 , T_2 , T_3 corresponden al tiempo en segundos en el que el animal ha mostrado los comportamientos 0, 1, 2 ó 3, respectivamente. El grupo está formado por 10 animales ($n = 10$).

La Tabla 1 muestra el resultado de la combinación de principios activos del compuesto nº 2 con los inhibidores de COX II 101, 102, 103 y 104.

ES 2 304 659 T3

Ejemplo 4

Test de Randall-Selitto

5 El test de Randall-Selitto según Randall y Selitto (Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 111:409-419) constituye un modelo de dolor inflamatorio.

Mediante la inyección ventral de 0,1 ml de una suspensión de levadura de panadería al 20% en una pata trasera se induce un edema en el que, 4 horas después, se produce un dolor mediante la aplicación de una presión creciente de forma continua con un punzón (diámetro de la punta: 2 mm). El valor de medida a determinar y al mismo tiempo el punto final del ensayo de dolor consiste en la presión a la que se produce la reacción de vocalización del animal. Se calcula el efecto máximo posible porcentual ("maximal possible effect", % MPE). La presión máxima del punzón es de 250 g. El tamaño del grupo es n = 10.

15 Los resultados de los ensayos se muestran en las Figuras 1 a 4 y en las siguientes Tablas 1 a 4.

Evaluación

20 El cálculo del valor aditivo teórico se lleva a cabo mediante la suma de los valores medios de los análisis individuales de la sustancia de ensayo y el inhibidor de COX II. La desviación estándar correspondiente del valor medio aditivo teórico se calculó a partir de la suma de las varianzas.

25 Los analgésicos elegidos (compuesto A) mostraron en todos los modelos animales arriba indicados una inhibición de intensidad media a fuerte de la nocicepción o la hiperalgesia.

El compuesto (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol y su eficacia el test de Randall-Selitto (modelo de dolor inflamatorio) se muestran en la Tabla 2 (compuesto 4).

30 La administración simultánea de un inhibidor de COX II selectivo (rofecoxib o celecoxib) con el compuesto 1 produjo en los ensayos enumerados, es decir, en caso de dolor agudo, dolor crónico y dolor inflamatorio (Tabla 1), una intensificación del efecto en comparación con el efecto aditivo puro calculado de forma teórica. Se ha de destacar un claro efecto supraaditivo que aumenta la eficacia en caso de administración retrasada del inhibidor de COX II y de los analgésicos elegidos (compuesto A), los compuestos n° 1, 4, 2 y 3 (test de Randall-Selitto). En estos ensayos se administró rofecoxib o celecoxib una hora antes de la administración del analgésico elegido (compuesto A). En algunos análisis se utilizó rofecoxib en forma del preparado listo Vioxx y celecoxib en forma de Celebrex.

35 En la siguiente tabla (Tabla 1) se resumen los resultados de análisis seleccionados, en este caso por ejemplo con el compuesto n° 1. Combinación de proporción fija: dosificación con eficacia igual de ambas sustancias, calculada a partir de la relación de los valores ED50 correspondientes. Combinación de dosis fija: dosificaciones fijas de las sustancias correspondientes.

45 (Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 1

Test (modelo animal)	Comp. nº/comb. (comp. A + COX II)	Via adm.	Proporción comp. A (1): inhib.de COX II (2)		Dosis de comp. A(1) e inhib.de COX II (2) [mg/kg]		%efecto / Ed50 [mg/kg] del comp.A	%efecto / Ed50 [mg/kg] del inhib. COX-II	% efecto/ Ed50 [mg/kg] de la comb. (suma th.)	% efect / Ed50 [mg/kg] de la comb. (experimt.)
			1:	2:	1:	2:				
Combinación de proporción fija										
Writhing (rata)	2 + 102	p.o.	1	2	-	-	ED ₅₀ : 33,0	ED ₅₀ :60,1	ED ₅₀ :47,0	ED ₅₀ : 23,3
formalina (rata)	2 + 101	p.o.	47,3	52,7	-	-	ED ₅₀ :34,6	ED ₅₀ :38,5	ED ₅₀ :36,5	ED ₅₀ :22,8
formalina (rata)	2 + 101	p.o.	10,5	89,5	-	-	ED ₅₀ :18,0	ED ₅₀ :154	ED ₅₀ :86,0	ED ₅₀ :60,6
Combinación de dosis fija										
Randall-Selitto (rata)	2 + 104	p.o.	-	-	31	215	13,3	11,2	24,5	29,7
Randall-Selitto (rata)	2 + 101	p.o.	-	-	31	215	13,3	9,8	23,1	29,6
Combinación de dosis fija (administración retrasada; inhibidor de COX 1 hora antes del compuesto A)										
Randall-Selitto (rata)	2 + 104	p.o.	-	-	31	215	20,0	13,0	33,0	45,7

ES 2 304 659 T3

Randall-Selitto (rata)	2 + 104	p.o.	-	-	46	215	32,6	13,0	45,6	59,8
Randall-Selitto (rata)	2 + 103	p.o.	-	-	31	215	20,0	17,3	37,3	60,9
Randall-Selitto (rata)	2 + 103	p.o.	-	-	46	215	32,6	17,3	49,9	86,1

Tabla 2: ensayos según el Ejemplo 4 con el compuesto nº 4

Test (modelo animal)	Comp. nº/comb. (comp. A + COX II)	Vía adm.	Proporción comp. A (1): inhib.de COX II (2)		Dosis de comp. A(1) e inhib.de COX II (2) [mg/kg]		%efecto / Ed50 [mg/kg] del comp.A	%efecto / Ed50 [mg/kg] del inhib. COX II	% efecto/ Ed50 [mg/kg] de la comb. (suma th.)	% efect / Ed50 [mg/kg] de la comb. (exp.)
			1:	2:	1:	2:				
Combinación de dosis fija (administración retrasada; inhibidor de COX 1 hora antes del compuesto A)										
Randall-Selitto (rata)	4 + 103	p.o.	-	-	68,1	215	85,4 15 - 75 min*	16,7 15 - 75 min	102,1 15 - 75 min	109,3 15 - 75 min
Randall-Selitto (rata)	4 + 103	p.o.	-	-	68,1	215	45,2 75-90min*	8,0 75-90min	53,2 75-90min	68,5 75-90min

* = Periodo de tiempo evaluado después de la administración del compuesto nº 4 (véase la Figura 2).

ES 2 304 659 T3

Tabla 3: Ensayos según el Ejemplo 4 con el compuesto nº 1

Test (modelo animal)	Comp. nº/comb. (comp. A + COX II)	Vía adm.	Proporción comp. A (1): inhib.de COX II (2)		Dosis de comp. A(1) e inhib.de COX II (2) [mg/kg]		%efecto / Ed50 [mg/kg] del comp.A	%efecto / Ed50 [mg/kg] del inhib. COX II	% efecto/ Ed50 [mg/kg] de la comb. (suma th.)	% efect / Ed50 [mg/kg] de la comb. (exp.)
			1:	2:	1:	2:				
Combinación de dosis fija (administración retrasada; inhibidor de COX 1 hora antes del compuesto A)										
Randall-Selitto (rata)	1 + 103	p.o.	-	-	46,4	215	26,2	8,9	35,1	84,1

Tabla 4: Ensayos según el Ejemplo 4 con el compuesto nº 3

Test (modelo animal)	Comp. nº/comb. (comp. A + COX II)	Vía adm.	Proporción comp. A (1): inhib.de COX II (2)		Dosis de comp. A(1) e inhib.de COX II (2) [mg/kg]		%efecto / Ed50 [mg/kg] del comp.A	%efecto / Ed50 [mg/kg] del inhib. COX II	% efecto/ Ed50 [mg/kg] de la comb. (suma th.)	% efect / Ed50 [mg/kg] de la comb. (exp.)
			1:	2:	1:	2:				
Combinación de dosis fija (administración retrasada; inhibidor de COX 1 hora antes del compuesto A)										
Randall-Selitto (rata)	1 + 103	p.o.	-	-	21,5	215	22,8	8,9	31,7	96,4

ES 2 304 659 T3

Ejemplo 6

Forma de administración parenteral

5 10 g de clorhidrato de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol y 20 g de celecoxib se disuelven en 1 l de agua para inyección a temperatura ambiente y a continuación la solución se ajusta a condiciones isotónicas mediante la adición de NaCl.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 304 659 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Utilización de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor inflamatorio.

10 2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque el (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol puede estar presente en forma de sus ácidos o bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos, donde el compuesto puede estar presente tanto en forma de mezcla racémica como en forma de sus enantiómeros puros o mezclados.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ANEXO 2



(12)

SOLICITUD de PATENTE

(43) Fecha de publicación: 05/12/2002 (51) Int. Cl.⁵: **A61K 31/165, A61K 31/505**
(22) Fecha de presentación: 19/12/2001 (86) Número de solicitud PCT: **FR 00/01817**
(21) Número de solicitud: **PA01013403** (87) Número de publicación PCT: **WO 01/01989 (11/01/2001)**

(30) Prioridad(es): **30/06/1999 FR 99/08363**

(71) Solicitante:
LABORATOIRES UPSA
304, avenue Docteur Jean Bru F-47000 Agen. FR

(72) Inventor(es):
CAMBORDE, Françoise
21bis rue Alexandre Fleming Orsay. F-91400 FR

(74) Representante:
JAVIER SAUCEDO CALDERON.*
Moras #822 BENITO JUAREZ Distrito
Federal 03240 MX

(54) Título: **NUEVA ASOCIACION FARMACEUTICA CON ACCION ANALGESICA QUE CONTIENE PARACETAMOL Y BUSPIRONA.**

(54) Title: **NOVEL PHARMACEUTICAL COMBINATION WITH ANALGESIC ACTION CONTAINING PARACETAMOL AND BUSPIRONE.**

(57) Resumen

La presente invención tiene por objeto una nueva asociación farmacéutica, caracterizada porque comprende a título de principios activos asociados, paracetamol y buspirona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Aplicación: tratamiento del dolor.

(57) Abstract

The invention concerns a novel pharmaceutical combination characterised in that it comprises as combined active principles paracetamol and buspirona or one of its pharmaceutically acceptable salts. The invention is useful for treating pain.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
11 janvier 2001 (11.01.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/01989 A1

(51) Classification internationale des brevets:
A61K 31/505 // (A61K 31/505, 31:165)

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/01817

(22) Date de dépôt international: 29 juin 2000 (29.06.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/08363 30 juin 1999 (30.06.1999) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): LAB-
ORATOIRES UPSA [FR/FR]; 304, avenue Docteur Jean
Bru, F-47000 Agen (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): CAM-
BORDE, Françoise [FR/FR]; 21bis rue Alexandre Flem-
ing, F-91400 Orsay (FR). CLOAREC, Alix [FR/FR]; 26,
rue des Biauxes, F-78510 Triel sur Seine (FR).

(74) Mandataires: HUBERT, Philippe etc.; C/o Cabinet Beau
De Loménie, 158 Rue De l'Université, F-75340 Paris
Cedex 07 (FR).

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasi-
en (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

WO 01/01989 A1

(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL COMBINATION WITH ANALGESIC ACTION CONTAINING PARACETAMOL
AND BUSPIRONE

(54) Titre: NOUVELLE ASSOCIATION PHARMACEUTIQUE A ACTIVITE ANALGESIQUE CONTENANT DU PARACE-
TAMOL ET DE LA BUSPIRONE

(57) Abstract: The invention concerns a novel pharmaceutical combination characterised in that it comprises as combined active
principles paracetamol and buspirone or one of its pharmaceutically acceptable salts. The invention is useful for treating pain.

(57) Abrégé: La présente invention a pour objet une nouvelle association pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend à
titre de principes actifs associés du paracétamol et de la buspirone ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables. Application:
traitement de la douleur.

41

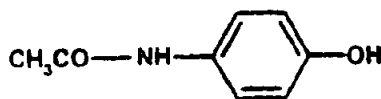
5. NUEVA ASOCIACIÓN FARMACÉUTICA CON ACCIÓN ANALGÉSICA QUE CONTIENE PARACETAMOL Y BUSPIRONA

La presente invención tiene por objeto una nueva asociación farmacéutica que encuentra especialmente aplicación en el tratamiento del dolor.

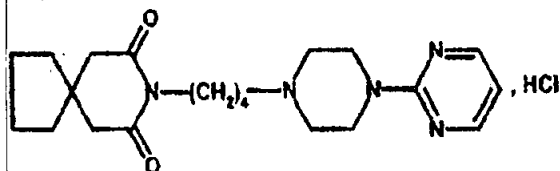
Más precisamente, la invención se refiere a una asociación farmacéutica que comprende, a título de principios activos asociados, por una parte p-acetamidofenol conocido bajo el nombre de paracetamol o de acetaminofen y por otra parte 8-[4-[4-(2-pirimidinil-1-piperazin -il)butil]-8-azaspiro [4,5]decan-7,9-diona, conocida bajo el nombre de buspirona; dichos principios activos se presentan o bien en forma conjunta en una preparación farmacéutica única, o bien separadamente en dos preparaciones farmacéuticas destinadas a ser administradas simultáneamente.

Actualmente, el paracetamol se utiliza habitualmente como analgésico y antipirético. Las propiedades analgésicas se evidencian en diferentes modelos experimentales de dolores.

Paracetamol



La buspirona, en forma de clorhidrato, se utiliza en terapéutica como ansiolítico.



Clorhidrato de bupirona

Se puede encontrar su método de preparación en la literatura (Y.H. Wu *et al*; J. Med. Chem. 1972; 15: 477/US patent: 3,717,634).

Si bien el mecanismo de acción de la bupirona no ha sido completamente elucidado, parece ser que su actividad depende esencialmente de sus efectos sobre los receptores serotoninérgicos. Se trata principalmente como agonista de los receptores 5-HT₁ presinápticos y agonista parcial de los receptores 5-HT₁ postsinápticos. Posee también una actividad antagonista de los receptores dopaminérgicos D₂ esencialmente presinápticos.

Se ha descubierto, y esto constituye el fundamento de la presente invención, que la asociación del paracetamol y de la bupirona presenta un efecto analgésico significativo, en dosis en las cuales cada uno de los productos que constituyen esta asociación es inactivo o muy poco activo.

El beneficioso efecto de esta asociación conforme a la presente invención, ha sido demostrado por un modelo de dolor agudo.

Los resultados obtenidos han mostrado que esta asociación presenta una actividad analgésica superior a la obtenida con el paracetamol solo.

- 3 -

...ación de bajas dosis de cada uno de los productos que constituyen la asociación, limitando así los posibles efectos secundarios, así como el tratamiento de dolores intensos donde el paracetamol solo muestra una actividad baja, incluso nula.

5 Por otra parte, esta asociación permite el tratamiento de dolores de muy diversos orígenes en un mayor número de pacientes.

En la asociación farmacéutica conforme a la presente invención, la relación ponderal del paracetamol con la buspirona se elegirá para llevar a la mejor sinergia entre los dos compuestos asociados; en
10 general, estará comprendida entre 3:1 y 30:1 y será preferentemente del orden de 10:1.

La dosis diaria utilizable de los diferentes compuestos que constituyen la asociación farmacéutica conforme a la invención dependerá por cierto, del estado del paciente a tratar.

15 Una dosis diaria apropiada de paracetamol estará comprendida generalmente entre 300 mg y 1000 mg.

Ventajosamente, la asociación farmacéutica conforme a la presente invención se presentará en una forma apropiada para una administración:

20 -por vía oral, como por ejemplo, en forma de comprimidos simples o en forma de gragea, de cápsulas de gelatina o de granulados;

-por vía rectal, como por ejemplo en forma de supositorios;

-por vía parenteral, como por ejemplo, en forma de preparaciones inyectables;

25 -por vía ocular, como por ejemplo, en forma de colirios o de

soluciones oftálmicas;

-por vía transdérmica;

-por vía nasal, como por ejemplo, en forma de aerosoles y

"sprays";

5 por vía auricular, como por ejemplo, en forma de gotas.

Los principios activos preferidos pueden ser utilizados en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un modo de realización actualmente preferido, la asociación farmacéutica conforme a la invención se presentará en forma de una preparación farmacéutica única que incorpora los dos principios
10 activos.

Dicha formulación puede ser preparada, de acuerdo con métodos conocidos de por sí, incorporando los principios activos que constituyen la asociación antedicha, a excipientes habitualmente utilizados
15 tales como el talco, la goma arábiga, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, la polividona, los derivados de la celulosa, la manteca de cacao, los glicéridos semisintéticos, los vehículos acuosos o no, los cuerpos grasos de origen animal o vegetal, los glicoles, los agentes humectantes, dispersantes o emulsificantes, los geles de silicona, algunos polímeros o
20 copolímeros, los conservantes, aromas y colorantes.

De acuerdo con un segundo modo de realización de la invención, los principios activos que constituyen la asociación antedicha, se presentan separadamente, en dos formulaciones preferentemente apropiadas para una misma vía de administración, destinadas a ser
25 administradas simultáneamente.

Ventajosamente, las asociaciones farmacéuticas conforme a la invención se presentan en forma de dosis unitarias.

Como ejemplo de dosis unitarias convenientes en el marco de la presente invención, se pueden citar las que contienen de 50 a 200 mg de paracetamol y/o de 5 a 20 mg de buspirona.

Las asociaciones farmacéuticas conformes a la presente invención son convenientes para el tratamiento del dolor.

Se puede citar por ejemplo su utilización en el tratamiento de dolores articulares y en particular de la artritis, de la artritis reumatoide, de la espondilartritis, de la artritis de la gota, de la osteoartritis, y de la artritis juvenil.

Esas asociaciones pueden también ser utilizadas en el marco del tratamiento de las dismenorreas, de las tendinitis y de las bursitis. Pueden también ser utilizadas en el tratamiento de los síntomas dolorosos de las algias musculares, de los dolores dentarios, de las migrañas, de los dolores de origen canceroso, así como también a título de tratamiento complementario en los estados infecciosos y febriles.

Por último, esas composiciones pueden ser propuestas en el tratamiento de los dolores neuropáticos y particularmente en las algias nerviosas, zonas dolores de desaferencia, neuropatías diabéticas.

La presente invención cubre también un procedimiento de tratamiento terapéutico de mamíferos, caracterizado porque consiste en administrar a ese mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de una asociación farmacéutica, tal como se ha definido precedentemente. Ese procedimiento permite tratar principalmente el dolor.

**demostración de las propiedades analgésicas de la asociación
farmacéutica conforme a la invención**

Para demostrar las propiedades analgésicas específicas de la asociación farmacéutica conforme a la invención, se ha realizado una prueba farmacológica cuyos protocolo experimental y resultados se darán a continuación.

Prueba utilizada: prueba de la placa caliente

La prueba se realiza siguiendo el protocolo experimental descrito por Eddy, N.B., C.F. Toucheberry, J.E. Lieberman, Synthetic Analgesics. 1 - Methadone isomers and derivatives, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1950; (98): 121- 137.

Se deja el ratón en una placa calentada a $52^{\circ}\text{C} \pm 0,05$ y manifiesta su dolor por medio del lamido de sus patas anteriores o más raramente por un salto.

Se registra entonces el tiempo de reacción, siendo el tiempo máximo de 30 segundos.

Los compuestos o la asociación de compuestos estudiados se administran por vía intraperitoneal, media hora antes de la prueba.

Se han representado los resultados obtenidos en la figura 1 adjunta, que muestra claramente el efecto de potenciación ejercido por la bupiriona sobre el paracetamol.

En esta figura, se ha representado en abscisas la cantidad de paracetamol expresada en mg por kilo y, al ordenar el tiempo de aparición de la reacción dolorosa expresada en segundos.

Los resultados obtenidos sin bupiriona se representan en gris

claro, mientras que los obtenidos con bupiriona se representan en gris oscuro.

Se darán ahora varios ejemplos de formulaciones farmacéuticas conformes a la invención:

5 **EJEMPLOS DE ASOCIACIONES PARACETAMOL/BUSPIRONA**

Ejemplo 1: Cápsula de gelatina (tamaño No 1)

Paracetamol.....100 mg

Bupiriona.....10 mg

Celulosa microcristalina.....100 mg

10 Hidroxipropilmetilcelulosa.....10 mg

Estearato de magnesio.....5 mg para una cápsula de gelatina

Ejemplo 2: Comprimido

Paracetamol.....100 mg

Bupiriona.....10 mg

15 Celulosa microcristalina.....100 mg

Lactosa.....100 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa.....10 mg

Estearato de magnesio.....5 mg

Hidroxipropilcelulosa.....50 mg para un comprimido

20 **Ejemplo 3: Supositorio**

Paracetamol.....200 mg

Bupiriona.....20 mg

Glicérido semisintético.....1900 mg para un supositorio

(supositorio)

Ejemplo 4: Solución oftálmica

Paracetamol.....500 mg
 Buspirona.....50 mg
 Parahidroxibenzoato de metilo sádico.....140 mg
 Aceite de ricino (Cremophor EL).....5 mg
 Polisorbato 80.....10 mg
 Agua purificada.....q.s.p. 100 ml

Ejemplo 5: Preparación inyectable

Paracetamol.....500 mg
 Buspirona.....50 mg
 Cisteína.....50 mg
 PEG 400.....30 mg
 Alcohol etílico.....10 mg
 Agua ppi.....q.s.p. 100 ml

Para la utilización en toma separada y simultánea de los dos principios activos, las composiciones guardan conformidad con las ya utilizadas para cada uno de los productos eligiendo las dosificaciones adaptadas.

REIVINDICACIONES

1. Asociación farmacéutica, caracterizada porque comprende a título de principios activos asociados, paracetamol y buspirona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 2. Asociación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque se presenta en forma apropiada para una administración por vía oral, por vía parenteral, por vía rectal, por vía ocular, por vía transdérmica, por vía nasal o por vía auricular.

10 3. Asociación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque la relación ponderal del paracetamol con la buspirona se elige para llevar a la mejor sinergia entre los dos compuestos asociados y está comprendida preferentemente entre 3:1 y 30:1 y preferentemente también será del orden de 10:1.

15 4. Asociación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque los principios activos asociados se presentan juntos en una preparación única.

20 5. Asociación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque se presenta en forma de una dosis unitaria que contiene de 50 a 200 mg de paracetamol y de 5 a 20 mg de buspirona.

25 6. Asociación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque los principios activos asociados antes mencionados se presentan separadamente en dos preparaciones distintas, estando dichas preparaciones destinadas a ser administradas simultáneamente.

7. Asociación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque se presenta en forma de dos dosis unitarias que contienen, una de ellas de 50 a 200 mg de paracetamol, la otra de 5 a 20 mg de buspirona.

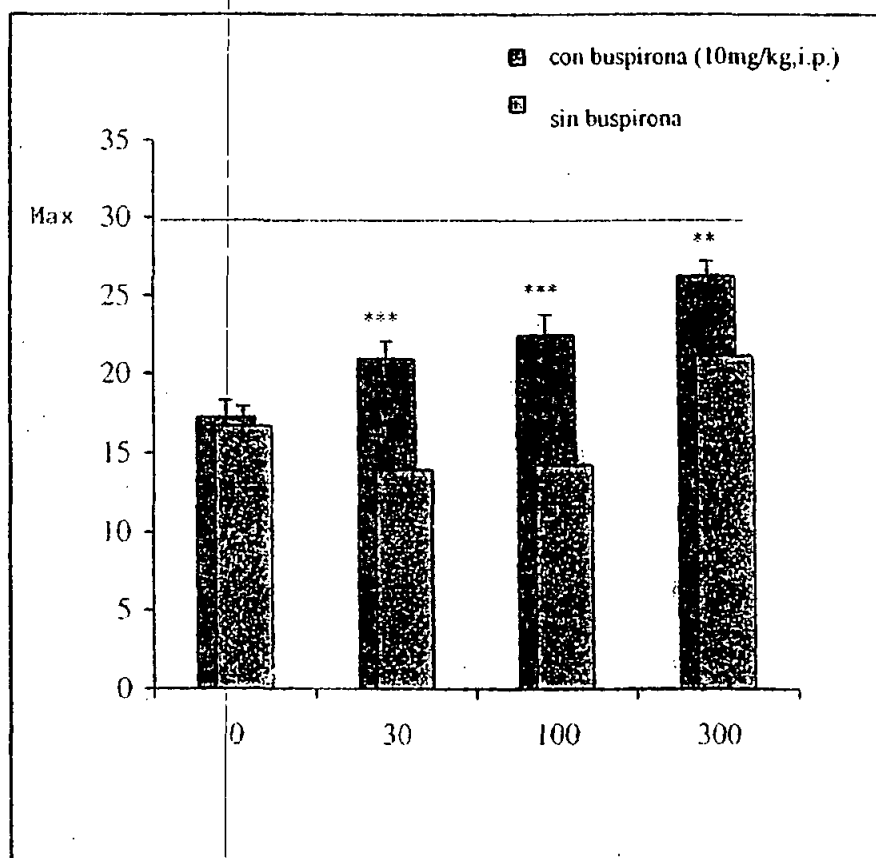
- 11 -

RESUMEN

La presente invención tiene por objeto una nueva asociación farmacéutica, caracterizada porque comprende a título de principios activos asociados, paracetamol y buspirona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Aplicación: tratamiento del dolor.

01/13403

Fig. 1



53



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Humberto Rubio Camacho
Apoderado

Oficio N°: 9873

ASUNTO:

Radicación PCT N°	08-105545
Trámite	011
Evento	379
Actuación	440
Folios	010

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por la doctora Eliana Isaura Moreno Bohórquez, en su calidad de apoderada de Procaps S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

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

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, 28 AGO. 2009.