



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Bogotá D.C., 20 de febrero de 2019

Señores
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Ciudad

REFERENCIA: Expediente No. NC2016/0003933

TÍTULO: “COMPOSICIONES DE (S)- PIRLINDOLE Y SUS SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES”

SOLICITANTE: TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A.

TRÁMITE: Respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 14446 del 5 de diciembre de 2018.

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, en mi condición de apoderado de la sociedad **TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A.**, dentro del término legal, presento respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 14446 del 5 de diciembre de 2018.

1. LA SOLICITUD DE PATENTE.

TÍTULO

El Examinador objeto el Título porque:

“El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque la expresión “sus sales farmacéuticamente aceptables” no delimita adecuadamente el alcance de la solicitud; la presente solicitud está relacionada con composiciones



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

farmacéuticas que contienen el clorhidrato de (S) - pirlindole, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria”.

R/: El solicitante **de acuerdo con las observaciones del Examinador**, procedió a **modificar el título de la invención** como sigue:

“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN EL CLORHIDRATO DE (S) – PIRLINDOLE”

REIVINDICACIONES (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El Examinador objeto el capítulo reivindicatorio porque:

“La reivindicación 1 no es clara porque la expresión “Excipiente de hidroxipropilmetilcelulosa” no delimita adecuadamente el alcance de la materia a reivindicar, se sugiere retirar la expresión “Excipiente de”.

“La reivindicación 1 no está debidamente sustentada en la descripción, ya que dentro de la misma no hay un desarrollo real de una composición farmacéutica como tal, ni su correspondiente evaluación.

R/: El solicitante **de acuerdo con las observaciones del Examinador**, procedió a **modificar las reivindicaciones**, para fines de claridad de la siguiente forma:

En la **Reivindicación 1** se **eliminó** la expresión **“Excipiente de”**

La Reivindicación 1 tiene sustento en el ejemplo 1 de la descripción.

Por último, el solicitante pone a consideración del Examinador de Patentes un **NUEVO CAPITULO REIVINDICATORIO**, el cual incluye **dos (2) nuevas reivindicaciones** en un folio.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

DESCRIPCIÓN (ART. 28 Y 29 D 486)

El Examinador objeto la descripción de la invención porque:

“La descripción no es clara porque la figura 1A está muy borrosa y no permite interpretar adecuadamente su contenido; igualmente, la Figura 1B se está borrosa y la gráfica se encuentra totalmente vacía de tal modo que no brinda ninguna información acerca de la invención. Por otro lado, la sección descripción de los dibujos contiene palabras en inglés como, por ejemplo: “SNI plus (Rac) pirlindole de 20 mg/kg, SNI plus (S)-pirlindole 20 mg/kg y SIN plus (R)-pirlindole 20 mg/kg”, se deben corregir estas palabras traduciéndolas al español”.

“La descripción no es clara porque la información que contiene no evidencia un desarrollo real de una composición farmacéutica como tal, ni su correspondiente evaluación que permita determinar un efecto sorprendente con respecto las composiciones que se encuentran en el estado de la técnica. Finalmente, la descripción no es clara porque en algunas partes se refiere a la forma (R) – pirindole del compuesto cuando debería ser la forma (S) - pirindole (Pág. 18, párr. 2 y Pág. 20, párr. 1)”.

“Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias”.

R/: El solicitante **de acuerdo con las observaciones del Examinador**, procedió a:

1. Adjuntar nuevamente las Figuras 1 A y 1 B.
2. La traducción de las expresiones “SNI plus” es “SNI más”
3. Se corrigió en la descripción la expresión “la forma (R) – pirindole del compuesto” por la expresión **“la forma (S) – pirindole”** de la Pág. 18, párr. 2 y Pág. 20, párr. 1.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

4. “El término "una potenciación del efecto de los agentes analgésicos adicionales", significa que la coadministración, en una dosis fija o dosis separadas, de forma simultánea o secuencial de (R)- pirlindole y al menos un agente analgésico adicional, incluidos los opioides y los opiatos, realza el efecto analgésico de éste, permitiendo una menor dosis de agentes activos que deben ser administrados y reduce el riesgo de aparición de reacciones adversas, la dependencia y la tolerancia.”
5. En el último párrafo de la página 11 de la descripción en donde dice "una potenciación del efecto de los agentes analgésicos adicionales", significa que la coadministración, en una dosis fija o dosis separadas, de forma simultánea o secuencial de (R)- pirlindole...” se reemplazó la expresión "una potenciación del efecto de los agentes analgésicos adicionales", significa que la coadministración, en una dosis fija o dosis separadas, de forma simultánea o secuencial de **(S)- pirlindole...**”
6. En el primer párrafo de la página 13 en de la descripción donde dice “A efectos de la presente invención, el enantiómetro (R)- pirlindole puede ser, por ejemplo, ...” se **reemplazó la expresión** por: dice “A efectos de la presente invención, el **enantiómetro (S)- pirlindole** puede ser, por ejemplo, ...”

El solicitante pone a consideración del Examinador de Patentes una **NUEVA DESCRIPCION DE LA INVENCION**, la cual incluye las Nuevas Reivindicaciones, Nuevas Figuras 1 A y 1 B, en veinticinco folios.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

2. ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD.

Nivel Inventivo (Art 18 D486)

El Examinador objeto el **nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 6** con los documentos **D1 (US20040106681)**; **D3 (Art. 1*)** y **D4 (EP1300140)**, porque:

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones farmacéuticas para el tratamiento del dolor que comprenden pirlindole o sales de este como el clorhidrato. Igualmente, esta anterioridad sugiere excipientes que contienen las formas farmacéuticas de la invención y su utilidad, tales como diluentes, aglutinantes, lubricantes y desintegrantes”.

“La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición de D1 consiste en que la presente solicitud reclama específicamente el compuesto (S) pirlindol”.

“Sin embargo, la anterioridad D3 ya reportaba la obtención del (S) pirlindole del racemato (pág. 35), asimismo, D1 ya reportaba excipientes que se pueden utilizar en la elaboración de formas farmacéuticas que contienen pirlindole”.

“En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia en búsqueda de solucionar el problema técnico objetivo, obtendría el (S) pirlindole a partir de su mezcla racémica de acuerdo con las enseñanzas de D3 y lo incorporaría en las composiciones divulgadas en D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia”.

“Puesto que la reivindicación dependiente 2 no menciona características inventivas adicionales tampoco se puede considerar Inventiva”.

“En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia en la búsqueda de solucionar el problema técnico objetivo obtendría el (S) - pirlindole a partir de su mezcla racémica de acuerdo con las enseñanzas de D3 y lo incorporaría en las composiciones divulgadas en D4 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia”.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

R/: Nuestro poderdante se permite manifestar en cuanto a las objeciones de falta de **nivel inventivo de la invención** por parte del Examinador, lo siguiente:

En su primer planteamiento de **falta de nivel inventivo** de la reivindicación actualmente pendiente, el Examinador combina los documentos **D1** y **D3**.

El Examinador entiende que el documento **D1** debe ser considerado el documento más cercano a la invención definida porque divulga formulaciones farmacéuticas para el tratamiento del dolor, las cuales comprenden pirlindole o sales de este como el clorhidrato (párr. 0028, 0066, 0085). El Examinador también mantiene que el documento **D1** sugiere excipientes que contienen las formas farmacéuticas de la invención, tales como diluentes, aglutinantes, lubricantes y desintegrantes, así como también sugiere su utilidad. De acuerdo con el Examinador, esta divulgación (documento **D1**) junto con las enseñanzas del documento **D3** que describen la obtención de los enantiómeros S y R de pirlindole hacen evidente el objeto de la actual reivindicación en la presente solicitud.

Sin embargo, tras un nuevo y detallado examen del contenido del documento **D1**, el **solicitante no coincide con las observaciones** del Examinador en cuanto a las enseñanzas divulgadas en este documento.

Ciertamente el documento **D1** nombra el compuesto pirlindole en su forma racémica, como un posible candidato para ser utilizado a los efectos de la invención descrita en el documento **D1**, esto es, el tratamiento de, entre otras dolencias, dolor. Sin embargo, dicho documento **D1**, contrario a las observaciones del Examinador, **no divulga de forma específica ningún tipo de formulación que contenga el principio activo pirlindole.**



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

El documento **D1**, en referencia a todos los posibles principios activos contemplados en la invención, describe de forma general la posibilidad de utilizar sales farmacéuticamente aceptables de estos principios activos, entre las que se encuentra el clorhidrato. Con el mismo tenor, el documento **D1** hace referencia de forma generalizada a un sinnúmero de excipientes habituales para la formulación de todo tipo de composiciones, ya sean para administración oral, parenteral, etc. El documento **D1 NO describe ni siquiera una sola formulación que contenga el principio activo pirlindole.**

Así las cosas, la interpretación que el Examinador ha realizado respecto al contenido técnico descrito en el documento **D1** no es en opinión de nuestro poderdante del todo correcta en tanto en cuanto el documento **D1** no define, determina ni tan siquiera sugiere características técnicas concretas que pudieran corresponder con una formulación cuyo ingrediente activo sea pirlindole. En consecuencia, **tampoco define, determina o sugiere las características técnicas de la composición reivindicada en la presente invención.**

A la luz de las enseñanzas del documento **D1**, deben realizarse las siguientes tareas intelectuales para llegar al objeto de la Reivindicación 1 actual en la presente solicitud:

- Selección del enantiómero S – pirlindole como principio activo
- Selección de la sal clorhidrato del anterior principio activo
- Selección de una formulación para administración oral de la sal farmacéuticamente aceptable del principio activo anterior



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

- Y, por último, selección de una formulación en forma sólida para la administración oral de la formulación del apartado anterior.

Son por tanto cuatro tareas y decisiones intelectuales que conllevan la selección de cuatro diferentes características de producto a elegir de entre numerosas opciones para cada una de estas características. **La definición de la composición objeto de la presente invención es por tanto una invención por selección.**

La cuestión que debe plantearse a continuación es si estas cuatro tareas y sus respectivas selecciones son derivables a partir del estado de la técnica el documento **D3** en combinación con las enseñanzas del documento **D1**.

En nuestra opinión, partiendo del hecho de que el documento **D3** únicamente describe la resolución de los enantiómeros S y R del pirlindole, **la tarea de llegar de forma obvia a la composición reivindicada es imposible.**

Es decir, en atención a lo divulgado en el documento **D3**, **el experto en la materia no podría llegar al objeto reivindicado**, ya que en ninguno de los dos documentos **D1** y **D3** se incluyen recomendaciones o sugerencias expresas para **decidir seleccionar el enantiómero S – pirlindole como principio activo**, seleccionar de entre una larguísima lista de posibles sales, su sal clorhidrato, seleccionar una formulación para administración oral frente a cualquier otra vía de administración y por último, seleccionar una formulación en forma sólida frente a una formulación en forma líquida, por ejemplo.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPi – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Respecto al planteamiento del problema-solución comentado por el Examinador en el escrito y en concreto respecto a la definición del problema técnico a resolver en la presente invención, el Examinador ha determinado que éste puede definirse como la obtención de una composición de pirlindole alternativa a la descrita en el documento **D1**.

El solicitante mantiene que el documento **D1 NO divulga ninguna composición que contenga pirlindole**. Únicamente expresa la posibilidad de usar pirlindole como principio activo frente al tratamiento del dolor siguiendo unas pautas de tratamiento determinadas. Así las cosas, el problema técnico de la presente invención **NO** puede formularse como la obtención de una composición de pirlindole alternativa. Por el contrario, **el problema técnico objetivo de la presente invención es simplemente la obtención de una composición terapéuticamente efectiva que contenga pirlindole**.

En su segundo planteamiento de **falta de nivel inventivo de la Reivindicación** actualmente pendiente, el Examinador combina los documentos **D4 y D3**.

Entiende que el documento **D4** debe ser considerado el más cercano a la presente invención porque divulga formas farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden el compuesto clorhidrato de pirlindole, que permiten obtener perfiles de liberación similares a diferentes valores de pH. De acuerdo con el Examinador, esta divulgación (documento **D4**) junto con las enseñanzas del documento **D3** que describen la obtención de los



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAP

enantiómeros S y R de pirlindole hacen evidente el objeto de la actual **Reivindicación 1** en la presente solicitud.

Siguiendo el planteamiento del Examinador cabe destacar que la combinación de ambas enseñanzas de los documentos **D4 y D3** daría lugar a una composición sólida para administración oral que contuviera alguno de los dos enantiómeros R o S de pirlindole, **si bien formulada en una forma de liberación controlada** y a tal efecto incluyendo necesariamente en la composición alginato de sodio o de calcio. El documento **D4 no contempla otras formulaciones en forma sólida para su administración oral que no sean de liberación controlada**, ya que se considera que el clorhidrato de pirlindole necesita presentarse en forma de liberación prolongada para alcanzar efectividad terapéutica a menor riesgo de efectos secundarios.

En definitiva, el documento **D4** disuade al experto en la materia en la formulación de composiciones alternativas que contengan el principio activo pirlindole distintas a aquellas que presenten una liberación controlada.

Por el contrario, la **presente invención reivindica una composición que comprende como principio activo el enantiómero S – pirlindole en una forma sólida para administración oral que NO presenta una liberación controlada y que sorprendentemente es perfectamente efectiva y segura para el tratamiento terapéutico del dolor neuropático.**

El Examinador ha objetado que la **presente solicitud no contiene evidencia experimental** que sirva para evaluar el efecto sorprendente de la



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

composición reivindicada frente a las composiciones encontradas en el arte previo.

Los **inventores de la patente realizaron una evaluación farmacológica del efecto de (S) -pirlindole** formulado para su administración oral en el control crónico del dolor asociado con una neuropatía experimental.

Se usaron ratas macho Wistar Han adultas en este estudio (n=48). Los animales se dividieron en cuatro grupos experimentales (n=12/grupo): SHAM (no tratado); SNI (no tratado); SNI_A_po [(S)-pirlindol], 15 mg/kg, por vía oral y SIN_AB_ po [(rac)-pirlindol], 15 mg/kg, por vía oral

Diseño experimental: los animales se mantuvieron en una instalación de cuarentena durante una semana por razones sanitarias. Después de la cuarentena y antes de la inducción del modelo animal, todos los animales fueron manejados diariamente durante una semana para habituarse al experimentador y a la habitación y al aparato experimental. El día anterior a la inducción del modelo animal, se evaluó la respuesta nociceptiva (alodinia mecánica) de todos los animales y se utilizó como valor de referencia para comparaciones futuras. Para la inducción del dolor neuropático experimental, los animales fueron asignados aleatoriamente a un grupo experimental.

El modelo de dolor neuropático (NP) no ocasionado por daño nervioso (SNI) se instaló en la pata trasera derecha. Es técnicamente simple, sostenido temporalmente e imita las anomalías sensoriales observadas en las neuropatías humanas (por ejemplo, alodinia).



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

El SNI fue inducido por axotomía y ligadura de dos de las tres ramificaciones periféricas del nervio ciático, los nervios tibial y de peroné común, con seda 5.0 y seccionados distalmente a la ligadura y extirpando 2-4 mm del muñón del nervio distal como se describe en otra parte. Se tuvo mucho cuidado para evitar cualquier contacto o estiramiento del nervio sural intacto. El músculo y la piel se cerraron en dos capas y los animales se controlaron hasta que estuvieron completamente despiertos (alimentación y aseo personal). Los animales SHAM se sometieron a un procedimiento similar pero sin lesión del nervio ciático.

Durante todo el período experimental, la respuesta nociceptiva de los animales se evaluó semanalmente con el fin de rastrear el desarrollo completo de NP y el efecto del tratamiento con fármacos. Al final de este período, los animales también fueron evaluados por alteraciones emocionales y motoras.

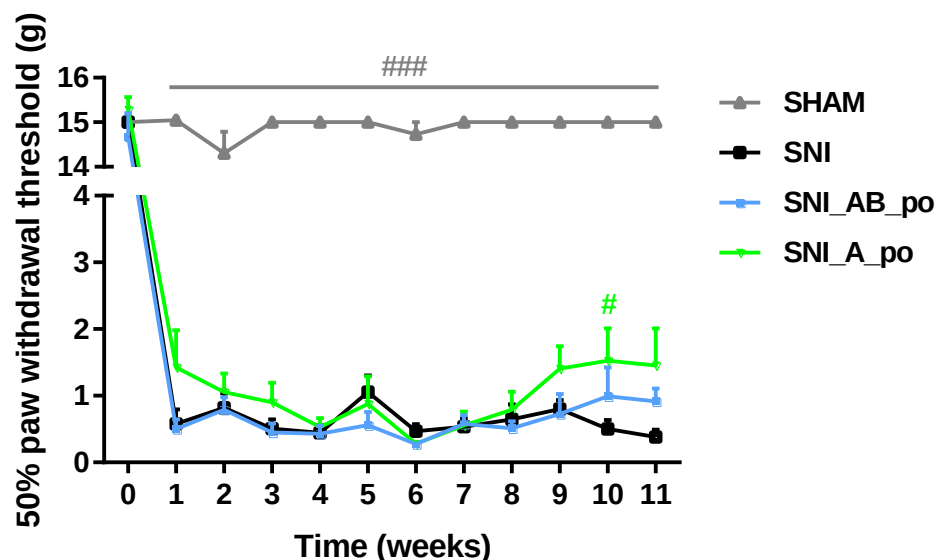
El período de tratamiento (tres semanas) consistió en la administración diaria, entre las 10 a.m. y el mediodía, de (S)-pirlindol una dosis de 15 mg/kg administrada por vía oral y (rac)-pirlindol una dosis de 15 mg/kg administrada por vía oral.

Al final del período de tratamiento con medicamentos (efecto crónico del tratamiento), se evaluó la nociceptiva de los animales. Durante la evaluación del comportamiento (4^a, 5^a, 6^a semana de tratamiento), los animales se sometieron a la administración de fármacos.

El período de evaluación conductual consistió en la evaluación de la capacidad del tratamiento farmacológico para revertir el comportamiento nociceptivo al comparar los resultados de los animales SHAM y SNI no tratados con animales SNI tratados con cada uno de los protocolos de tratamiento farmacológico en la prueba de von Frey. La prueba de von Frey se usa para evaluar la alodinia mecánica. Los animales se colocan en una rejilla de alambre elevada y se estimula la superficie plantar lateral de la pata con una serie de monofilamentos de von Frey de fuerza diferente hasta que se provoca una respuesta de retirada de la pata. El ensayo arriba y abajo se utilizó para determinar el umbral de retirada del 50%.

Comportamiento nociceptivo - von Frey

Para evaluar el efecto del tratamiento crónico sobre la alodinia mecánica, se realizó la prueba de von Frey todas las semanas. El umbral de retirada de la pata de los animales varió con el grupo experimental (efecto principal del grupo: $F(7,82)=1091.00$, $P<0.001$). Las pruebas post hoc mostraron una mejora significativa de la sensibilidad mecánica en el grupo SNI_A_po en comparación con el grupo SNI_AB_po (Fig.1).





MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Figura 1. Prueba de von Frey para alodinia mecánica. En la figura la leyenda "50% paw withdrawal threshold (g) se refiere a el umbral de retirada de la pata del 50%.

Los animales SNI no tratados desarrollaron alodinia mecánica. El tratamiento crónico de animales SNI con el fármaco A administrado por vía oral mejoró significativamente la alodinia mecánica. SHAM (n=11): animales simulados que no reciben tratamiento; SNI (n=12): animales SNI que no reciben tratamiento; SNI_AB_po (n=10): animales SNI que reciben el fármaco rac pirlindol por vía oral; SNI_A_po (n=10): animales SNI que reciben el fármaco S- pirlindol por vía oral). Los gráficos muestran la media + SEM. #P<0.05, ##P<0.01, ###P<0.001: comparando con el grupo SNI no tratado en el mismo punto de tiempo.

La **presente invención** se basa en el fundamento técnico de que la selección del compuesto activo S – pirlindole como principio activo de una composición para administración oral no requiere la necesidad de su formulación como composición de liberación prolongada, tal y como se divulga en el documento **D4** para el principio activo rac- pirlindole.

Y este fundamento técnico no era conocido en el estado de la técnica con anterioridad a la fecha de solicitud de la presente patente. Ninguno de los documentos **D1**, **D3** y **D4** hace expresa mención o sugiere este hecho.

Las **ventajas asociadas a la composición objeto de la Reivindicación 1** frente a composiciones como las descritas en el documento **D4** que refieren



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

al principio activo rac-pirlindole en una formulación para liberación prolongada son claras y evidentes.

La ventaja principal de la utilización de una formulación de administración oral en forma sólida frente a una de liberación prolongada es que la formulación que no contiene dicho sistema de liberación prolongada permite ser fraccionada antes de ser ingerida por el paciente, lo cual es una ventaja de administración del medicamento en pacientes con problemas de deglución. Por el contrario, las formulaciones de liberación controlada no permiten su fraccionamiento antes de ser ingeridas.

Además, se evita el riesgo de toxicidad y falta de biocompatibilidad frente a los sistemas de liberación prolongada en pacientes sensibles/alérgicos a los componentes que los contienen.

Y por último y no menos importante, las formulaciones sólidas para administración oral que no impliquen sistemas de liberación modificados tiene un coste mucho menor a aquellas que no los utilizan.

	impureza A [%]	impureza B [%]	degradación total [%]
HCl de S-pirlindole “en estado real”	0.01	0.02	0.05
Degradación ácida	0.01	0.11	0.12
Degradación alcalina	0.01	0.09	0.16
Oxidación	0.01	0.31	0.54
Calor (4 días a 60°C)	0.01	0.04	0.05
combinación de Humedad + calor (4	0.02	0.04	0.06



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

días 40°C/75%RH)			
Humedad (4 días – 85%RH – temperatura ambiente)	0.01	0.02	0.03

La **presente invención proporciona composiciones farmacéuticas estables que comprenden la sal de clorhidrato de S-pirlindole**, es decir, composiciones sólidas orales (es decir, tabletas, cápsulas, gránulos, polvo, mini-tabletas y similares) con mejor estabilidad de almacenamiento.

En una configuración, dichas composiciones orales sólidas comprenden clorhidrato de S-pirlindole y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los inventores han descubierto que la sal de clorhidrato de S-pirlindole presenta propiedades inadecuadas para formulación como un líquido oral (por ejemplo, soluciones orales, suspensiones orales, jarabes y similares). Estas observaciones se derivan de la escasa estabilidad de almacenamiento de la solución, menor solubilidad acuosa y el cumplimiento potencialmente deficiente asociado con la administración oral de la sal de clorhidrato como líquido.

La estabilidad de almacenamiento es un requisito previo para mantener las propiedades físicas, químicas y organolépticas de un producto farmacéutico a lo largo de toda su vida útil.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Aunque es conocido por los expertos en la materia que hay métodos disponibles (por ejemplo, control de pH con tampones, uso de antioxidantes, eliminación de oxígeno disuelto, complejación y similares) para aumentar la estabilidad de almacenamiento de líquidos orales, éstos pueden presentar desventajas significativas. Algunas de las desventajas asociadas a estos métodos de estabilización son, por ejemplo: aumento de la complejación de la formulación, mayores costos de producción, mayor complejidad analítica relacionada con la cuantificación de los excipientes requeridos (por ejemplo, antioxidantes y conservantes antimicrobianos), propiedades organolépticas agotadas vinculadas a excipientes adicionales, etc.

La solubilidad acuosa de la sal clorhidrato de S-pirlindole, a 37°C, está en el intervalo de 3 a 10 mg/ml. Se sabe que, para que un medicamento pueda ser dispensado como una solución acuosa, debe exhibir una solubilidad adecuada en el vehículo. Además, para evitar fenómenos de precipitación (por ejemplo, inducidos por cambios de temperatura y/o pH), es imperativo que el fármaco se formule a una carga de fármaco sustancialmente menor que su solubilidad en el vehículo. Por consiguiente, teniendo en cuenta la escasa solubilidad acuosa del clorhidrato de R-pirlindol, los inventores encontraron que éste era un fármaco inadecuado para este tipo de formulación.

Un inconveniente adicional, asociado a la formulación del clorhidrato de S-pirlindol como solución acuosa o jarabe, está relacionado con sus caracteres organolépticos. Se reconoce que las sales de bajo peso molecular (por ejemplo, clorhidrato) imparten un sabor amargo cuando se formulan como líquidos orales.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Aunque muchos líquidos orales pueden formularse ventajosamente por medio de tecnologías de enmascaramiento de sabor (es decir, uso de edulcorantes, saborizantes, aminoácidos, complejación con ciclodextrinas o resinas de intercambio iónico, etc.) para enmascarar o encapsular sabores amargos, tales métodos son muchas veces ineficaces e imparten una complejidad innecesaria al proceso de fabricación del producto farmacéutico.

Por lo expresado anteriormente, las **Composiciones de sal de clorhidrato de (S) pirlindole**, tal como se describen en la presente solicitud de patente de invención de nuestro poderdante, **no se encuentran definidas ni mucho menos divulgadas**, ni se **describen, ni revelan, ni enseñan las características de la presente invención, con base a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1, D3 y D4**. Por lo cual la invención es **NOVEDOSA**, tiene **NIVEL INVENTIVO Y APLICACIÓN INDUSTRIAL**, es decir cumple con los requisitos de exigidos por la Decisión 486 del Acuerdo de la Comisión de la Comunidad Andina; además, estamos dando respuesta al Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 14446 del 5 de diciembre de 2018.

Finalmente, solicito respetuosamente se proceda a **CONCEDER** la Patente de Invención titulada: **“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN EL CLORHIDRATO DE (S) – PIRLINDOLE”** a nombre de la sociedad **TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A.**, para las Reivindicaciones 1 a 2 inclusive.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Atentamente,

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
C.C. No. 19.270.955 Bogotá
T.P. No. 43.308 C.S.J.

Anexo:

Nueva Descripción con Nuevas Reivindicaciones y Nuevas Figuras (2) en veinticinco folios.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN EL CLORHIDRATO DE (S) – PIRLINDOLE

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a enantiómetro (S)- pirlindole o sus sales aceptables farmacéuticamente, así como las composiciones que comprende la misma para su uso en el tratamiento y la prevención del dolor.

ANTECEDENTES

El tratamiento de condiciones de dolor es de suma importancia en la medicina, lo que conduce a una necesidad mundial de terapias adicionales para su tratamiento y prevención.

El dolor es el síntoma más común por el cual los pacientes buscan atención médica. Aunque no existe una definición exacta puede ser definido como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrito en términos de tal daño (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, IASP).

El dolor es un síntoma muy relevante que presenta una compleja patogénesis. Su presencia es descrita en un gran número de síndromes y enfermedades en la medicina. En las formas graves, el dolor se traduce en discapacidad de diversa índole, dificultad para realizar actividades diarias, interferencias con el estado de ánimo, el desempeño profesional y las relaciones sociales.

Además, la interpretación del dolor varía de individuo a individuo, y dentro del propio individuo, en diferentes momentos de su vida, en función de las diferentes condiciones físicas, biológicas, socio-culturales y emocionales.

Con respecto a la distribución topográfica es posible distinguir tres tipos de dolor: dolor periférico, dolor central y dolor psicogénico.

El dolor periférico es el resultado de un trastorno orgánico en fibras nerviosas periféricas que, durante la transmisión de los impulsos nerviosos, originan la sensación de dolor. Además, el dolor periférico se divide en dolor periférico superficial y dolor periférico profundo. El primero es agudo y penetrante, y se encuentra en el punto de origen. El dolor periférico profundo puede ser clasificado como somático o visceral. El dolor somático periférico puede ser localizado (el dolor está localizado en el punto de origen del estímulo doloroso) o irradiado (el dolor es difuso y distante del punto de origen del estímulo doloroso). Por último, el dolor visceral periférico profundo tiene una topografía difícil de limitar.

El dolor central es un dolor espontáneo resultante de lesiones neurológicas de centros nerviosos centrales, como la médula espinal, la *médula oblonga*, el tálamo o la corteza cerebral.

El dolor psicogénico es definido como una sensación dolorosa que no tiene un sustrato orgánico. Es cualquier dolor que es exclusivamente mental, que adquiere una determinada ubicación anatómica.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el dolor puede ser nociceptivo o neuropático.

El dolor nociceptivo puede ser definido como el dolor que surge de la realización o la amenaza de daño al tejido no neural y es debido a la activación de los nociceptores. El dolor nociceptivo puede clasificarse como células somáticas o viscerales. El dolor somático es debido a la activación de los receptores nociceptivos en tejidos somáticos, como huesos, articulaciones, músculos o piel. En el dolor visceral los nociceptores viscerales son activadas por diferentes mecanismos patológicos (por ejemplo, la lesión mecánica, la inflamación, la radiación, o agentes tóxicos). Tanto el dolor nociceptivo somático y el visceral, pueden ser agudos o crónicos. El dolor visceral es más difícil de caracterizar y menos sensible a los habituales tratamientos del dolor. Algunos síndromes de dolor (por ejemplo, el dolor del cáncer) incluyen elementos tanto del dolor nociceptivo somático y del visceral.

El dolor neuropático puede ser definido como un dolor que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema

somatosensorial (es decir, los nervios periféricos, los ganglios de la raíz dorsal o la raíz dorsal o el sistema nervioso central).

Casi cualquiera de los procesos patológicos conocidos por crear daño o disfunción de tejido neural pueden ser considerados como posibles causas del dolor neuropático: viral, bacteriano, asépticos, inflamación, presión debido a neoplasia u otras lesiones estructurales, degenerativas, isquemia, autoinmunes, tóxicos, traumáticos o mecanismos metabólicos/endocrinos, todos han sido implicados en la producción de dolor neuropático.

Sin embargo, las condiciones más comúnmente estudiadas incluyen cuadros de dolor neuropático dolor neuropático diabético (NP diabético), neuralgia post-herpética (NPH), neuralgia del trigémino y dolor neuropático central (lesión de la médula espinal (SCI), dolor central posterior a un accidente (CPSP) y el dolor asociado a la esclerosis múltiple).

Otros cuadros de dolor neuropático incluyen la neuropatía asociada con la infección por VIH (neuropatía por VIH), el dolor post-traumático o post-quirúrgico, el dolor neuropático crónico, el dolor neuropático asociado al cáncer, el dolor fantasma y la multi- etiología del dolor neuropático.

La neuropatía es un trastorno funcional o cambio patológico que afecta los nervios. Se denomina mononeuropatía si involucra un solo tronco nervioso, mononeuropatía múltiple si implica varios troncos nerviosos sucesivamente y polineuropatía si implica, de forma difusa y bilateral, varios troncos nerviosos.

Las neuropatías periféricas pueden ser sensoriales, motoras o autonómicas. Las manifestaciones motoras más frecuentes son los espasmos musculares, los clonus, fasciculaciones, amiotrofia y la pérdida de la fuerza muscular o destreza.

Las manifestaciones sensoriales negativas incluyen hypoalgesia e hipoestesia. A su vez, las manifestaciones sensoriales positivas incluyen parestesia, disestesia, hyperpathia, hiperalgesia y alodinia, aparte de la sensación de pinchazos, hormigueos o tinnitus. Algunos ejemplos de neuropatía incluyen la polineuropatía periférica, caracterizada por una sensación de ardor o sensación de pinchazos de aguja en los pies y dedos, que empeora al caminar, alodinia, hipoestesia de los pies

y ausencia de reflejo de Aquiles; neuralgia trigeminal caracterizada por dolor agudo severo, similar al shock, con duración de segundos en el labio superior y la nariz, que empeora con la masticación o cepillado y que no está acompañada por cambios en el examen neurológico; síndrome del túnel carpiano, caracterizado por dolor agudo, sensación de hormigueo y la reducción de la sensibilidad en los dedos 1^{ero}, 2^o y 3^{ero} y en la superficie palmar de la mano, que empeora en la noche, con disminución de la fuerza muscular en la abducción del pulgar y prueba de Phalen positiva; mononeuropatía del nervio cutáneo lateral del muslo, caracterizada por una sensación de ardor y pinchazos en el lado del muslo y la presencia de un territorio delimitado de hipersensibilidad cutánea; neuralgia postherpética, caracterizada por un dolor quemante como en banda en la región torácica después de la aparición de vesículas, que no mejoran después de la cicatrización de la piel, manchas hipercrómicas en la piel y alodinia.

El impacto del dolor en el bienestar individual y social ha aumentado en los últimos decenios.

A este respecto, el dolor neuropático es ampliamente reconocido como uno de los síndromes dolorosos más difíciles de administrar, y los resultados son a menudo insatisfactorios. Se estima que el dolor neuropático aflige a un porcentaje tan alto como el 7% y el 8% de la población general en Europa (Federación Europea de Sociedades Neurológicas, directrices sobre el tratamiento farmacológico del dolor neuropático, 2010).

El manejo del dolor neuropático es complicado y con frecuencia es frustrante para el paciente y el médico por igual. Frecuentemente se usan fármacos con mecanismos de acción que no están destinados a cambiar los procesos fisiopatológicos subyacentes, o que se administran en dosis sub-terapéuticas en el tratamiento del dolor, y *a fortiori* (con mayor razón) del dolor neuropático.

Esto se deriva en un conocimiento relativamente incompleto del mecanismo de acción de los fármacos y una eficacia limitada de los analgésicos disponibles actualmente. Los enfoques terapéuticos varían grandemente entre los médicos y los síndromes de dolor crónico recalcitrantes justifican un enfoque interdisciplinario y farmacoterapias más potentes.

El uso de analgésicos sigue un enfoque gradual. El 1^{er} paso corresponde a dolores leves, y debe ser tratado con analgésicos no opioides (medicamentos antiinflamatorios y paracetamol); el 2^o es un dolor moderado, por lo que están indicados los opioides débiles y, en el 3^{er} paso, para el dolor severo, están indicados los opioides fuertes. Dependiendo de la intensidad del dolor, el tratamiento debe ser iniciado en el nivel correspondiente, con las dosis adecuadas. Si el dolor persiste o empeora, las dosis del fármaco deben ser optimizadas.

Los analgésicos pueden ser distribuidos en dos grandes grupos: no opioides y analgésicos opioides.

Los analgésicos no opioides incluyen el paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). El paracetamol no tiene un mecanismo de acción muy conocido, pero se asume su acción central. La administración de dosis grandes de manera aguda o crónicamente, implica un riesgo de hepatotoxicidad asociada con el agotamiento de radicales sulfhidrilos.

Los antiinflamatorios no esteroideos actúan inhibiendo la ciclooxigenasa (COX), inhibiendo la síntesis de prostaglandinas (PG) que participan en el proceso inflamatorio y de dolor. Pueden ser no selectivos, inhibiendo la COX₁ y COX₂, como el ácido acetilsalicílico (AAS), ibuprofeno o diclofenaco, o selectivos, inhibiendo la sólo la COX₂, como el celecoxib, rofecoxib o etoricoxib. Los antiinflamatorios no esteroideos presentan varios efectos secundarios, incluyendo gastrointestinales (náusea, epigastralgia, ulceración, sangrado), renales (insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial), hematológicas (anti-agregación plaquetaria, hemorragia) o reacciones de hipersensibilidad. Estos efectos son más notorios con los AINE no selectivos. El principal efecto secundario de los inhibidores de la COX₂ es un aumento de riesgo cardiovascular, mediante la inhibición de la prostaciclina. El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos se asocia a un mayor riesgo de reacciones adversas gastrointestinales.

Los llamados opioides débiles incluyen fármacos como el tramadol, hidrocodona y dextropropoxifeno. Estos fármacos tienen una posología máxima debido al aumento de la incidencia de reacciones adversas a dosis altas. El tramadol es un derivado sintético de la codeína que actúa uniéndose a los receptores opioides μ e inhibidores de la recaptación neuronal de serotonina. El

tramadol es metabolizado en el hígado y se somete a la eliminación renal, por lo tanto, puede requerir disminuir la dosis o prolongar el intervalo entre las dosis en pacientes con falla o insuficiencia renal.

La hidrocodona es un derivado sintético de la codeína y dextropropoxifeno y presenta una estructura similar a la metadona. Los pacientes con dolor leve a moderado deben ser tratados con un opiáceo débil asociado a un AINE o con paracetamol. Si el dolor no puede ser controlado a dosis terapéuticas, no se debe considerar el cambio a otro fármaco más potente en este grupo y debe utilizarse opioides.

Los opioides actúan uniéndose a los receptores μ , κ , y δ y pueden ser clasificados, según su actividad intrínseca, en agonistas (morfina, fentanilo, hidromorfona, oxycodona, metadona y petidina), agonistas / antagonistas parciales (buprenorfina) y pentazocina (agonista/antagonista). Un agonista puro es un fármaco que ejerce un efecto sobre los receptores μ y sobre los otros receptores. Un agonista / antagonista parcial ejerce un efecto agonista parcial sobre un receptor antagonista y un agonista / antagonista un efecto agonista puro en un receptor y un efecto antagonista sobre al menos un receptor.

Los opioides inducen efectos secundarios indeseables previsibles que si no se minimizan pueden obstaculizar la valoración y el cumplimiento del tratamiento del paciente. Los efectos secundarios incluyen depresión respiratoria, náuseas y vómitos, estreñimiento, retención urinaria, euforia, sedación, miosis, acción antitusígena, hipotensión, bradicardia, cambios cognitivos (alucinaciones, ideas delirantes), hiperalgesia, mioclono, dispepsia, prurito, tolerancia y dependencia.

La morfina puede administrarse por vía oral o parenteral (intravenosa y subcutánea). La administración intravenosa requiere cuidados específicos, y su uso está limitado a la internación. Para la administración subcutánea se utilizan bombas de infusión.

Los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina y desipramina) son utilizados en combinación con fármacos analgésicos, particularmente en combinación con opioides y principalmente en el tratamiento del dolor neuropático. Debido a su acción anti-colinérgicos, sus reacciones adversas incluyen

estreñimiento, xerostomía, retención urinaria y taquicardia.

Los anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, valproato sódico, clonazepam, lamotrigina, gabapentina y pregabalina) también se utilizan en el tratamiento del dolor, especialmente el dolor neuropático. La carbamazepina y la fenitoína pueden causar toxicidad hepática, leukopaenia y trombocitopenia, requiriendo así de monitorización de concentraciones séricas.

Los corticosteroides, entre los cuales se usa con mayor frecuencia la dexametasona para el tratamiento del dolor, están asociados con la aparición de trastornos gastrointestinales, *diabetes mellitus*, neuro-trastornos psiquiátricos y miopatía proximal.

Por lo tanto, todavía es una necesidad para la industria encontrar nuevas aproximaciones terapéuticas para el tratamiento del dolor, no sólo como un síntoma de una enfermedad, sino como una enfermedad en sí misma.

El problema que resuelve la presente invención es la provisión de un agente alternativo nuevo y eficaz para el tratamiento del dolor, que por sí solo o en combinación con otros agentes analgésicos proporciona un tratamiento eficaz del dolor con la disminución de los efectos secundarios, manteniendo su deseable actividad analgésica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se basa en las conclusiones de que el compuesto ópticamente activo enantiómero (S) pirlindole muestra una ventajosa actividad analgésica, útil para el tratamiento y la prevención del dolor.

Los inventores de la presente invención sorprendentemente han encontrado que el enantiómero ópticamente activo (S)- pirlindole muestra actividad analgésica en un modelo animal de dolor, que a su vez explica la actividad inesperada del enantiómero (S)- pirlindole, en el tratamiento y la prevención del dolor, en particular, el dolor neuropático.

Además del efecto analgésico de enantiómero (S)- pirlindole inesperadamente se muestra muy superior en comparación con el enantiómero (R)- pirlindole y el (RAC) pirlindole.

El (S)- pirlindole demuestra ser un agente eficaz para el tratamiento y la prevención del dolor, en particular, el dolor neuropático, cuando se utiliza solo como único ingrediente activo o en una combinación de una terapia con agentes analgésicos adicionales, donde la (S)- pirlindole ha demostrado también potenciar el efecto de estos agentes analgésicos adicionales.

El objeto de la presente invención es entonces dirigido al suministro de (S)- pirlindole o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo como agente analgésico para el tratamiento del dolor.

Otro objeto de la presente invención también se dirige al suministro de (S)- pirlindole o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo sola o como parte de una terapia combinada con al menos un agente analgésico adicional, para el tratamiento del dolor.

Un objeto adicional de la presente invención también se dirige al suministro de una composición farmacéutica que incluya el (S)- pirlindole o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con conductores aceptables, vehículos y/o excipientes, adecuados para el tratamiento del dolor.

Otro objeto de la presente invención también se dirige al suministro de una composición farmacéutica que comprende (S)- pirlindole o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente analgésico adicional y junto con conductores aceptables, vehículos y/o excipientes, adecuados para el tratamiento del dolor, donde ambos el (S)- pirlindole o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y los otros agentes analgésicos están formulados para ser administrados en una dosis fija o dosis separadas, con administración de forma simultánea o secuencial.

Un nuevo objeto de la presente invención también se dirige al (S)- pirlindole o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en terapia de combinación con otros agentes analgésicos, para potenciar los efectos de estos

nuevos agentes analgésicos en el tratamiento del dolor.

La presente invención proporciona un método adicional para el tratamiento del dolor en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado por la administración al sujeto de una cantidad efectiva de (S)- pirlindole o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con al menos un agente analgésico adicional.

La presente invención proporciona un método adicional para el tratamiento del dolor en un sujeto en necesidad del mismo, por potenciar el efecto de los agentes analgésicos adicionales, que se caracteriza por la administración al sujeto de una cantidad efectiva de (S)- pirlindole o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con otros agentes analgésicos

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1A muestra el promedio de menor fuerza (g) que evoca una enérgica respuesta de retirada durante la semana de tratamiento 2 (TW2) en grupos: No-pretratados de control (control negativo), tratados con placebo, SNI más agua (control positivo), SNI más (Rac) pirlindole de 20 mg/kg, SNI más (S)- pirlindole 20 mg/kg y SNI más (R)-pirlindole 20 mg/kg.

La figura 1B muestra el promedio de menor fuerza (g) que evoca una enérgica respuesta de retirada durante las semanas de tratamiento 3 (TW3) en grupos: No-pretratados de control (control negativo), tratados con placebo, SNI más agua (control positivo), SNI plus (Rac) pirlindole de 20 mg/kg, SNI plus (S)- pirlindole 20 mg/kg y SNI plus (R)-pirlindole 20 mg/kg.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En el contexto de la presente invención, los siguientes términos tienen el significado que se describe a continuación:

"Dolor" como es utilizado en la presente invención incluye cualquier

experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño real o potencial, o descrita en términos de tal daño. Incluye: dolor periférico, dolor central y el dolor psicógeno, y comprende el dolor periférico superficial, dolor periférico profundo, dolor periférico somático profundo, dolor visceral profundo, dolor periférico resultante de lesiones neurológicas de centros nerviosos centrales como la médula espinal, la *médula oblonga*, el tálamo o la corteza cerebral, y dolor psicógeno que no tiene un sustrato orgánico.

Además, "dolor" comprende el dolor nociceptivo o el dolor neuropático. Dolor nociceptivo surge de la realización o la amenaza de daño a la no-tejido neural y que es debido a la activación de los nociceptores y ser clasificado como células somáticas o viscerales. El dolor somático es debido a la activación de los receptores nociceptivos en tejidos somáticos (por ejemplo, los huesos, las articulaciones, los músculos o la piel). En dolor visceral los nociceptores viscerales son activadas por diferentes mecanismos patológicos (por ejemplo, la lesión Mecánica, inflamación, radiación, agentes tóxicos). Tanto dolor nociceptivo somático y visceral puede ser aguda o crónica y se incluyen el dolor del cáncer.

"El dolor neuropático" según la presente invención puede ser definido como un dolor que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial (es decir, los nervios periféricos, los ganglios de la raíz dorsal o la raíz dorsal, o el sistema nervioso central) e incluye el dolor asociado a:

- Las neuropatías, que son un trastorno funcional o cambio patológico que afecta los nervios, como mononeuropatía si involucra un solo tronco nervioso, mononeuropatía múltiple si implica varios troncos nerviosos sucesivamente y de polineuropatía si implica, de forma difusa y bilateral, varios troncos nerviosos.

- Las neuropatías periféricas que pueden ser sensoriales, motoras o autonómicas. Las más frecuentes manifestaciones motoras incluyen espasmos musculares, clonus, fasciculaciones, amiotrofia y pérdida de la fuerza muscular o la destreza.

- Manifestaciones negativas sensoriales como la hypoalgesia y la hipoestesia.

– Manifestaciones sensoriales positivas, tales como, parestesia, disestesia, hyperpathia, hiperalgesia y alodinia, aparte de la sensación de pinchazos, hormigueo o tinnitus.

Entre otros, los ejemplos de dolor neuropático incluyen: dolor neuropático diabético (NP diabético), neuralgia post-herpética (NPH), neuralgia del trigémino y dolor neuropático central (lesión de la médula espinal (SCI), dolor central posterior a un accidente (CPSP) y dolor asociado a la esclerosis múltiple, neuropatía asociada con la infección por VIH (neuropatía por VIH), post-traumática o post-quirúrgica, dolor neuropático crónico, radiculopatía asociada el dolor neuropático por cáncer, dolor del miembro fantasma y dolor neuropático de etiología múltiple, polineuropatía periférica, caracterizada por una sensación de ardor o sensación de pinchazos de aguja en los pies y dedos que empeora al caminar, alodinia, hipoestesia en los pies y ausencia de reflejo de Aquiles; neuralgia trigeminal, caracterizada por dolor agudo severo, neuropatías tóxicas, neuropatías de compresión y trauma, los cuales se caracterizan por dolor lacerante espontáneo, dolor urente y dolor tipo shock, así como hipersensibilidad al dolor incluyendo táctil, alodinia y la hiperalgesia e hiperpatía, dolor tipo shock con duración de segundos en el labio superior y la nariz, que empeora con la masticación o el cepillado y que no está acompañado por cambios en el examen neurológico; síndrome del túnel carpiano, caracterizado por dolor agudo, sensación de hormigueo y reducción de la sensibilidad en el 1^{er}, 2^o y 3^{er} los dedo y la superficie palmar de la mano, que empeora en la noche, con disminución de la fuerza muscular en la abducción del pulgar y prueba de Phalen positiva; mononeuropatía del nervio cutáneo lateral del muslo, caracterizada por una sensación de ardor y pinchazos en el lado del muslo y a la presencia de un territorio delimitado de hipersensibilidad cutánea; neuralgia postherpética, caracterizada por un dolor ardiente con distribución como en banda en la región torácica después de la aparición de vesículas, que no mejoran después de la cicatrización de la piel y manchas hiperocrómicas de la piel.

El término "una potenciación del efecto de los agentes analgésicos adicionales", significa que la coadministración, en una dosis fija o dosis separadas, de forma simultánea o secuencial de (S)- pirlindole y al menos un agente analgésico adicional, incluidos los opioides y los opiatos, realza el efecto analgésico de éste, permitiendo una menor dosis de agentes activos que deben ser administrados y reduce el riesgo de aparición de reacciones adversas, la dependencia y la

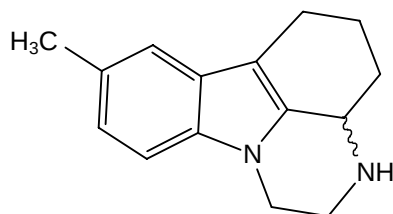
tolerancia.

Para los propósitos de esta invención, se considera enantioméricamente puro cuando la pureza enantiomérica es calculada por cromatografía quiral o rotación óptica específica y es igual o superior al 97%.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que estén dentro del alcance de la evaluación de medicamentos adecuados, apto para su uso en contacto con órganos y tejidos humanos y de los animales inferiores, sin demasiada toxicidad, irritación, reacción alérgica o similar y son consistentes con una razonable relación riesgo/beneficio. Las sales farmacéuticamente aceptables son técnicamente bien conocidas. Una lista de las sales preferidas, en el contexto de la presente invención, se mencionan en esta descripción.

El término "portador farmacéutico aceptable" como se usa aquí, significa un material sólido, semi-sólido o líquido inerte excipiente, de llenado, encapsulado o de ayuda en la formulación de cualquier tipo ya conocido por una persona capacitada en la técnica.

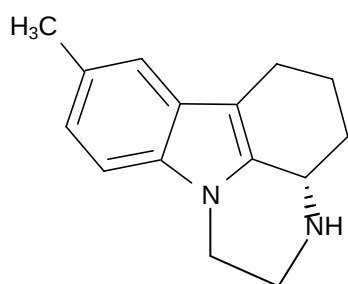
Pirlindole, 2,3,3A,4,5,6 hexahydro-8-metil-1H-pyrazino [3, 2, 1-j, k] carbazole tetracíclicos, es un compuesto de la siguiente fórmula:



Pirlindole es un inhibidor reversible de la monoaminoxidasa (MAO-A) hasta ahora útil como medicamento en el tratamiento de la depresión.

Pirlindole tiene un átomo de carbono asimétrico, pero hasta la fecha sólo el racemato, (Rac)-pirlindole, correspondiente a una mezcla de ambos enantiómeros (R) y (S) en cantidades iguales, se utiliza en medicina.

El enantiómero (S)- pirlindole tiene la siguiente fórmula:



A efectos de la presente invención, el enantiómero (S)- pirlindole puede ser, por ejemplo, obtenido según el método descrito por P.Chiap et al. en *"la determinación automatizada de enantiómeros pirlindole en plasma por acoplamiento en línea de una pre-columna empaquetada con material de acceso restringido a una columna de cromatografía de líquidos quirales"* Revista de Farmacéuticos y análisis biomédicos (*Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*), 27(2002) 447-455

Según este método, (S)- pirlindole puede ser sintetizado mediante derivatización de pirlindole racémico con R-fenetilisocianato, la separación de la correspondiente diastereoisómeros por LC preparativa, hidrólisis y recristalización.

La (S)- pirlindole proporcionada en la presente invención es enantioméricamente pura.

La presente invención se basa en los hallazgos que el enantiómero (S)- pirlindole ópticamente activo muestra actividad analgésica en un modelo de dolor animal, que a su vez explica la actividad inesperada de (S)-enantiómero pirlindole, en el tratamiento y la prevención del dolor, en particular, el dolor neuropático.

Por lo tanto, la invención proporciona el enantiómero (S)- pirlindole y sus sales farmacéuticamente aceptables como alternativa y como nuevos agentes preventivos y terapéuticos para el tratamiento del dolor neuropático, más específicamente, el dolor, incluyendo el dolor asociado con cualquier tipo de neuropatía periférica.

Los inventores de la presente aplicación han encontrado que el enantiómero (S)- pirlindole o sus sales farmacéuticas aceptables puede ser utilizado solo como único ingrediente activo o como parte de una terapia combinada con al menos un agente analgésico adicional en el tratamiento terapéutico y la prevención del dolor.

El enantiómero (S)- pirlindole proporciona una eficacia preventiva y terapéutica

en el tratamiento del dolor, más concretamente, el dolor neuropático. Además, el (S)- pirlindole exhibe un perfil más seguro en comparación con otros analgésicos. (S)- pirlindole no presenta los efectos secundarios de los opioides, entre los que son particularmente pertinentes la retención urinaria, náuseas y vómitos, efectos respiratorios (depresión respiratoria) y de tolerancia. Además, el uso de (S)- pirlindole logra superar los efectos secundarios relacionados con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluyendo lesiones renales, sangrado gastrointestinal, inhibición de plaquetas, hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva. La edad avanzada es el principal factor de riesgo para eventos gastrointestinales adversos asociados con la administración de AINES. La tasa de mortalidad entre los pacientes hospitalizados por sangrado gastrointestinal superior inducido por AINES es de aproximadamente 5 a 10%.

De hecho, cuando se usaron el enantiómero (S)- pirlindole o sus sales farmacéuticamente aceptables en la terapia de combinación con otros agentes analgésicos, el efecto analgésico de estos agentes analgésicos adicionales se potenció, por lo que una menor dosis de ingredientes activos es necesaria para lograr el efecto terapéutico deseado, reduciendo así el riesgo de aparición de reacciones adversas, la dependencia y la tolerancia a estos fármacos analgésicos.

La coadministración de enantiómero (S)- pirlindole o sus sales farmacéuticamente aceptables junto con al menos un agente analgésico adicional permite reducir la dosis de los agentes analgésicos del 25 - 50% de la dosis tomada sin terapia de combinación.

La coadministración o un uso de la terapia de combinación de (S)- pirlindole y agentes analgésicos adicionales incluye la coadministración de (S)- pirlindole o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos uno, dos, tres, cuatro, etc. agentes analgésicos adicionales, donde la formulación de los ingredientes activos es en una dosis fija (un solo producto) o en productos de dosis separadas, donde cada ingrediente activo está formulado en forma adecuada para ser administrado en forma simultánea o secuencial.

La presente invención contempla la presentación de dicho producto de la terapia de combinación en un paquete de combinación junto con las instrucciones de uso.

Los agentes analgésicos o medicamentos adicionales previstos para ser usados de acuerdo a la presente invención en una terapia de combinación con (S)-pirindole o sus sales farmacéuticamente aceptables, comprenden por lo menos un fármaco o compuesto de la siguiente lista: compuestos que disminuyen la hiperexcitabilidad neuronal, como inhibidores de los canales de sodio (carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepine, fenitoína, ácido valproico), antagonistas de los canales de calcio (pregabalina), antagonistas del receptor de glutamato ionotrópicos y metabotrópicos, potenciadores de la actividad del ácido γ -aminobutírico (gabapentina) o agonistas del receptor opioide μ , κ , y δ , agonistas / antagonistas parciales y antagonistas.

Además, un paciente que sufre de dolor o que pueda sufrir de dolor en el futuro, más concretamente de dolor neuropático asociado con cualquier tipo de neuropatía periférica puede beneficiarse del uso, de acuerdo con la presente invención, de manera fija o en una terapia separada combinada de (S)-pirindole o sus sales farmacéuticamente aceptables y por lo menos un fármaco o compuesto de la siguiente lista: compuestos con cualquier mecanismo de acción distinto de una hiperexcitabilidad neuronal decreciente, como el paracetamol, los antiinflamatorios no esteroideos (Ácido acetilsalicílico, diclofenaco, nabumetona, nimesulida, nabumetona, etodolaco, piroxicam, clonixinato de lisina, diflunisal, acetmetacina, glucametacina, indometacina, proglumetacina, oxametacina, sulindac, aceclofenac, fentiazac, ketorolaco, zomepirac, meloxicam, tenoxicam, lornoxican, fenoprofeno, fenbufeno, flurbiprofeno, benoxaprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, piroprofeno, indoprofeno, naproxeno, oxaprozina, tiaprofeno, dexibuprofeno, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, ácido niflúmico, etofenamato, azapropazona, orgoteína, feprazona, morniflumato, tenidap, glicosaminoglicano, Polisulfato, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib y etoricoxib), glucosamina o diacereína.

La presente invención contempla la provisión de composiciones que comprenden una cantidad efectiva del compuesto (S)-pirindole o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que estén formulados en forma de compuestos farmacéuticos en combinación con uno o más conductores farmacéuticos aceptables según los métodos conocidos para la preparación de composiciones farmacéuticamente útiles.

Tales formulaciones son descritas en detalle en un número de fuentes que son bien conocidas y fácilmente disponibles para aquellos especializados en el tema. Por ejemplo, en *Remington's The Science and Practice of Pharmacy*, editado por Allen, Loyd V., Jr, 22^a edición, describen la elaboración de formulaciones que pueden ser utilizadas en relación con el tema de la invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular para ser administradas a los seres humanos y otros mamíferos oralmente (en forma líquida o sólida) por vía rectal, por vía parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitonealmente, tópicamente (en forma de polvos, ungüentos o gotas), por vía bucal o en forma de aerosol nasal u oral. El término "por vía parenteral", como se usa aquí, se refiere a los modos de administración, incluyendo, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intrasternal, la inyección intra-articular y la perfusión.

Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral incluyen acuosas o soluciones no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones, composiciones farmacéuticas aceptables estériles o no estériles, y polvos para la reconstitución en soluciones inyectables estériles o dispersiones.

Si es necesario, y para lograr una distribución más eficaz, los compuestos de la invención pueden incrustarse en liberación controlada o dirigida extendida, como los sistemas de administración de matrices poliméricas, liposomas y microesferas.

La dosis del compuesto (S)- pirlindole o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo administradas a un individuo dependerá de la respuesta deseada y pueden depender del asunto a tratar, su edad, estado de salud, peso, frecuencia de tratamiento, etc. Por ejemplo, los niveles de dosificación previstos según la presente invención comprenden desde 0,1 a 10 mg/kg por vía oral, y desde 0,01 hasta 10 mg/kg por vía intravenosa.

La molécula (S)- pirlindole tiene un grupo amino secundario, que tiene características básicas, lo cual fácilmente forma sales ácidas, que pueden ser, en el contexto de la presente invención, sales ácidas farmacéuticamente aceptables.

Las sales ácias farmacéuticamente aceptables más representativas incluyen, pero no están limitados a, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, fumarato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yoduro de hidrógeno, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato, undecanoato y mandelato.

Ejemplos de ácidos que pueden utilizarse para formar sales ácidas farmacéuticamente aceptables preferidas con el compuesto (S)- pirlindole de la invención, incluyen ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido cítrico, ácido mandélico, ácido succínico y ácido cítrico.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son: (S) -pirlindole- sal (R) mandelato, mesilato de sal (S) -pirlindole y sal de citrato (S) -pirlindole.

Los ejemplos que figuran a continuación están destinados a ilustrar la invención y no deben entenderse como una limitación del ámbito de aplicación de la presente invención.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1:

TABLETAS DE CLORHIDRATO S- PIRLINDOLE

Clorhidrato (S) – Pirlindole	25,00
Dióxido de silicio coloidal	1,50
Lactosa monohidrato	
HPMC	2,00
Celulosa microcristalina	21,00
Croscarmelosa de sodio	4,00
Estearato magnésico	1,00

La fabricación de las tabletas procedió por compresión directa e incluye todos los componentes de la mezcla, pasadas por un colador y presionadas con una fuerza de compresión adecuada a la humedad atmosférica relativa.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA (LOS IMPORTES DADOS COMO % DEL PESO DE LA COMPOSICIÓN TOTAL)

Clorhidrato (S) - Pirlindole	25,00
Dióxido de silicio coloidal	1,50
Lactosa monohidrato	
HPMC	2,00
Celulosa microcristalina	21,00
Croscarmelosa de sodio	4,00
Estearato magnésico	1,00

TABLETAS DE CLORHIDRATO S- PIRLINDOLE

La fabricación de las tabletas procedió por granulación húmeda seguida de compresión, incluyendo rallar el ingrediente activo con una solución adecuada, secado y pasado por un tamiz, añadiendo los excipientes necesarios y presionando con una fuerza de compresión adecuada a la humedad atmosférica relativa.

Composición cualitativa y cuantitativa (los importes son dados como % del peso de la composición total)

Clorhidrato (S) - Pirlindole	25,00
Celulosa microcristalina	15,00
Lactosa monohidrato	50,00
HPMC	4,00
Croscarmelosa de sodio	5,00
Estearato magnésico	1,00

Ejemplo 2:

Este ensayo *in vivo* muestra los efectos beneficiosos del enantiómero (S)-

pirindole en el tratamiento del dolor.

Para este propósito, los inventores han elegido el modelo animal diseñado por Decosterd y Woolf (Dolor, 2000), que desarrolló un modelo de denervación parcial, técnicamente fácil de realizar y sujeto a variabilidad mínima en el grado del daño producido. Lo más importante es que se trata de un modelo que permite una medición directa de los cambios, tanto en las neuronas sensoriales primarias lesionadas y en las neuronas sensoriales vecinas intactas, de modo que su contribución relativa a la fisiopatología del dolor podría ser investigada.

La idea esencial del modelo es ver qué ocurre si dos de las ramas distales de tres terminales del nervio ciático son axotomizado (nervios tibiales y peroneos comunes) salvada (nervio sural); por lo tanto, este modelo es llamado el modelo de la lesión nerviosa salvada (SNI).

El modelo de la lesión nerviosa salvada ha demostrado ser sólido, con cambios fuertes y prolongados de los cambios en la sensibilidad térmica y la receptividad que imitan muchas características clínicas del dolor neuropático.

Todos los procedimientos fueron realizados en adultos machos (200-250 g) de ratas Sprague-Dawley. Bajo el halotano (2%) de anestesia, la piel en la superficie lateral del muslo era incisa y una sección era hecha directamente a través del músculo bícepsn femoris exponiendo el nervio ciático y sus tres ramas terminales: el sural, el peroneo común y los nervios tibiales. El procedimiento de salvado de la lesión nerviosa comprende la axotomía y ligadura de los nervios tibial y peroneo común dejando intacto el nervio sural. El peroneo común y los nervios tibiales se apretadaban-ligaban con 5.0 de seda y fueron seccionadas distalmente a la ligadura, extrayendo 2 ± 4 mm del túmulo nervioso distal. Se puso gran cuidado en evitar cualquier contacto o estiramiento del nervio sural intacto. El músculo y la piel se cerraron en dos capas. Los controles simulados implicados mostraron la exposición del nervio ciático y sus ramas sin ninguna lesión.

La prueba de Von Frey es un ensayo de sensibilidad mecánica que consta de filamentos delgados de plástico calibrado, llamados pelos Von Frey que se aplican a la superficie plantar de la pata trasera en la prueba animal. Los filamentos presentan diferentes grados de rigidez que se utilizan para determinar lo que evoca

una pata trasera retirada. Cada filamento, comenzando con el menos rígido, se aplica a la superficie plantar de ambas patas traseras de cada rata. El proceso se repite con pelos Von Frey de rigidez creciente hasta que uno evoca una retirada reflexiva y sostenida de la pata trasera. Esto se define como el umbral de retirada, se mide en gramos y es un indicador de la alodinia mecánica.

En el presente ejemplo, los animales fueron divididos en 6 (seis) grupos ($n = 7$ por grupo): control ingenuo (control negativo), control simulado, SNI más agua (control positivo), SNI más (Rac) pirlindole de 20 mg/kg, SNI más (S)- pirlindole 20 mg/kg, SNI más (R)-pirlindole 20 mg/kg y SNI más (Rac)-pirlindole 20 mg/kg.

Después de la aplicación del procedimiento quirúrgico para los grupos de control simulado, SNI más agua (control positivo), SNI más (Rac)-pirlindole, SNI más (S)- pirlindole y SNI más (R)-pirlindole, los animales fueron confinados durante un período de 7 semanas (7 semanas) con el objetivo de alcanzar la inducción completa de la alodinia mecánica. Después de 3 semanas (3 semanas), se inició el período de tratamiento y se administró agua o uno de los elementos de prueba (Rac- pirlindole, S-pirlindole y R- pirlindole) por vía intraperitoneal (ip), diariamente.

Las formulaciones utilizadas en el presente ensayo fueron las siguientes:

SOLUCIÓN INTRAPERITONEAL DE CLORHIDRATO S- PIRLINDOLE

Nombre de los Compuestos	Fórmula		Categoría funcional
Compuesto activo:	µg/ml	%	
Clorhidrato (S) - Pirlindole	5720	100,00	Compuesto activo
Excipientes:	µg/ml	%	
Agua purificada	---	---	Agente disolvente

SOLUCIÓN INTRAPERITONEAL DE CLORHIDRATO R- PIRLINDOLE

Compuesto activo:	µg/ml	%	
Clorhidrato (R) - Pirlindole	5720	100,00	Compuesto activo
Excipientes:	µg/ml	%	
Agua purificada	---	---	Agente disolvente

SOLUCIÓN DE CLORHIDRATO DE PIRLINDOLE INTRAPERITONEAL

Nombre de los Compuestos	Fórmula		Categoría funcional
Compuesto activo:	µg/ml	%	
Clorhidrato (Rac) - Pirlindole	5720	100,00	Compuesto activo
Excipientes:	µg/ml	%	
Agua purificada	---	---	Agente disolvente

El clorhidrato (S)- pirlindole, (R)- pirlindole y el clorhidrato (Rac)- pirlindole se prepara disolviendo el ingrediente activo en el agua hasta su completa disolución.

En la 2^a y 3^a semana de tratamiento, la mecánica alodinia fue probada. Los animales fueron colocados en una rejilla de alambre elevados y la superficie plantar de la pata fue estimulada con una serie de monofilamentos fuerza ascendente Von Frey. El umbral fue tomado como la menor fuerza que evocaba una enérgica respuesta de retirada a uno de los estímulos repetitivos (Tal y Bennett, 1994). Se probaron las superficies plantares superficiales lateral y medial de la pata así como su superficie dorsal.

El promedio de menor fuerza (g) que evocaba una enérgica respuesta de retirada fue positiva para el grupo positivo (grupo control positivo) 0,41g al final de la wk2 (semana 2) y 0,14g al final de la wk3 (semana 3). Estos valores son mucho más bajos en comparación con los obtenidos por el grupo ingenuo (grupo de control negativo) y el grupo de simulación, que presentó ambos, el promedio menor de fuerza de 15 g al final del wk2 y wk3. Véase la Fig. 1A y Fig.1B.

En el grupo de tratamiento activo de SNI más (S)- pirlindole de 20 mg/kg i.p. la

media de menor fuerza fue sorprendentemente mejorada (4,51 g y 7,43 g, respectivamente para la wk2 y la wk3) en comparación con el grupo de tratamiento activo de SNI más (R)- pirlindole 20 mg/kg i.p.(donde la media de menor fuerza fue reportada como 3,08 g y 1,39 g, en la wk2 y WK3, respectivamente) y con el grupo de tratamiento activo de SNI más (Rac)- pirlindole 20 mg/kg (donde la media de menor fuerza fue reportada como 3,50 g y 2,08 g, respectivamente, a la wk2 y WK3). Ver Fig.1 y Fig.1B.

Estos resultados inesperados prueban el beneficio de (S)- pirlindole para el tratamiento del dolor, específicamente los síndromes de dolor neuropático, y además, muestran el inesperado efecto superior de (S)- pirlindole versus los compuestos (RAC) y (R)- pirlindole en dicho tratamiento.

NUEVAS REIVINDICACIONES

1. Composiciones de sal de clorhidrato de (S) pirlindole, **CARACTERIZADAS PORQUE** comprenden los siguientes componentes en % en peso de la composición total:

Clorhidrato (S) - Pirlindole	25,00
Dióxido de silicio coloidal	1,50
Lactosa monohidrato	45,50
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,00
Celulosa microcristalina	21,00
Croscarmelosa de sodio	4,00
Estearato magnésico	<u>1,00</u>

2. Composiciones de sal de clorhidrato de (S)- pirlindole según la Reivindicación 1, **CARACTERIZADAS PORQUE** el (S)- pirlindole es enantioméricamente puro.
-

RESUMEN

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN EL CLORHIDRATO DE (S) – PIRLINDOLE

(S)-pirlindole o sus sales farmacéuticamente aceptables, así como sus composiciones comprendiendo el mismo uso en el tratamiento terapéutico y en la prevención del dolor.

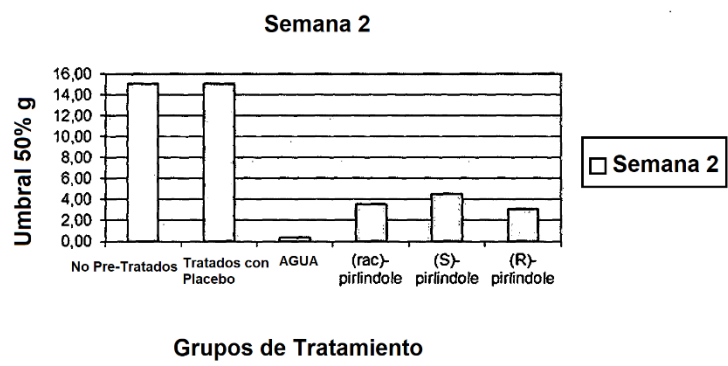


Fig. 1A

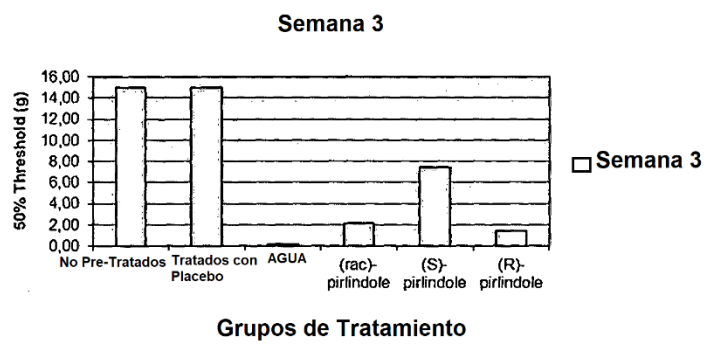


Fig. 1B