



00 18145

SOLICITANTE
PATENTE
INVENTO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Indicacion : 00015145 00000000
Fecha (MM/AA): 2000-03-02 15:53:30
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 41

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

SEPRACOR INC.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

GERMAN CASTILLO GRAU

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado

MASSACHUSETTS

Dirección

111 Locke Drive

Ciudad

MARLBOROUGH

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO PODER No. 19.652

Nombre

GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección y Domicilio

Carrera 13 No.37-43, Piso 12

Ciudad

Santafé de Bogotá

Teléfono 285-74-60

DATOS DEL INVENTOR PODER No. 19.652

(72) Nombre del Inventor (es)

Paul D. Rubin

Timothy J. Barberich

Identificación

Dirección

Sudbury, Massachusetts, E.U.A.

Concord, Massachusetts, E.U.A.

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

METODO Y COMBINACION QUE UTILIZAN (-) NORCISAPRIDA EN
COMBINACION CON INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES O ANTAGO-
NISTAS DEL RECEPTOR H₂

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País E.U.A.

(32) Fecha

Marzo 2, 1999

(31) No. Solicitud

60/122,393

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

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

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a métodos y composiciones para la prevención, tratamiento o manejo de trastornos gastrointestinales o síntomas de lo mismo, que emplea dos o más agentes o compuestos para proporcionar una acción en tres sitios en los receptores 5-HT₃, receptores 5-HT₄, y al menos uno de receptores H₂ y bombas de protones.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☒ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |

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

FIRMA

NOMBRE GERMAN CASTILLO GRAU

CC.17'017.671 Btá

1 P.No 2978



3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00015145 00000000 Folios: 41
Fecha (RAD): 2000-03-02 15:53:30
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
NIT : 800176089 Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 15.200
FECHA : MARZO 2 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	598772	1,216,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608.000.00
		TOTAL :	\$ 608.000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



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

4

**MÉTODOS Y COMBINACIONES QUE UTILIZAN (-) NORCISAPRIDA EN
COMBINACIÓN CON INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES O
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H₂**

1. CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a métodos y composiciones para la prevención, tratamiento o manejo de trastornos gastrointestinales y síntomas de lo mismo, mediante la administración de uno o más agentes compuestos que actúan de manera simultánea o secuencial en un receptor 5-HT₃, un receptor 5-HT₄, y o un receptor H₂ o una bomba de protones.

2. ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los trastornos gastrointestinales son trastornos comunes que afectan el tracto intestinal, es decir, el estómago y los intestinos. Existen varios trastornos gastrointestinales, incluidos; enfermedad de reflujo gastroesofágico, emesis, disfunción de la motilidad gastrointestinal, úlceras gastrointestinales, condiciones hipersecretoras patológicas e hiperacidez gástrica. Estas enfermedades pueden ser tratadas por varios medios no invasivos, tales como administrar al paciente un agente terapéutico, como ZANTAC® (ranitidina), TRITEC® (ranitidina), AXID® (nizatidina), TAGAMET® (cimetidina), PREVACID® (lansoprazol), PEPCID® PEPCID AC®, ACID CONTROLLER™, MYLANTA AR ACID REDUCER™ (famotidina), PRILOSEC® (omeprazol), y otros. Continuamente se están desarrollando nuevos compuestos y preparaciones farmacéuticas.

Las Patentes estadounidenses Nos. 4,962,115, 5,057,525 y 5,137,896 (colectivamente "Van Daele") revelan N-(3-hidroxi-4-piperidenil)benzamidas. Se dice que estos compuestos estimulan la motilidad del sistema gastrointestinal. Val Daele señala que los racematos diastereoméricos *cis* y *trans* de estos compuestos pueden obtenerse en forma separada por métodos convencionales, y los racematos diastereoméricos pueden ser resueltos además en sus isómeros ópticos. El nombre químico de uno de estos racematos, Cisaprida, es N-[1-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-3-metoxi-4-piperidinil]-2-metoxibenzamida. Schapira y otros en *Acta Gastroenterol. Belg.* LIII:446-457 (1990). Cisaprida se utiliza principalmente para tratar enfermedad de reflujo gastroesofágico ("GERD") (*gastroesophageal reflux disease*), caracterizada por el retroflujo del contenido estomacal dentro del esófago. Cisaprida se consigue comercialmente como la mezcla racémica de los enantiómeros diastereoméricos *cis*(-) y *cis*(+) de cisaprida conocida como PROPULSID®.

6

Los derivados de benzamida tienen varias acciones farmacológicas prominentes debido a sus efectos en los sistemas de neuronas modulados por la serotonina neurotransmisora. Se ha reportado que un sitio principal de producción y almacenamiento de serotonina es la célula enterocromafina de la mucosa gastrointestinal. Esta acción estimulante también se asocia con náusea y vómito.

Debido a su modulación del sistema neuronal de serotonina en el tracto gastrointestinal, algunos derivados son agentes antieméticos efectivos y se utilizan para controlar el vómito durante quimioterapia o radioterapia de cáncer, Costall y otros en *Neuropharmacology*, 26:1321-1326(1987). Esta acción es el resultado de una incapacidad de bloquear serotonina en sitios específicos, en particular, los receptores tipo (5-HT₃) 3 5-hidroxitriptamina, Clarke y otros en *Trends in Pharmacological Sciences*, 10:385-386 (1989). La quimioterapia y la radioterapia pueden provocar náusea y vómito dañando las células de enterocromafin en el tracto intestinal. Como resultado, la serotonina neurotransmisora es liberada y estimula tanto las fibras del nervio vagal aferente (iniciando de este modo el reflejo de vómito) como los receptores de serotonina en la zona activadora del quimiorreceptor del área de la región postrema del cerebro. El sitio anatómico para esta acción de los derivados de benzamida, y si dicha acción es central (SNC), periférica o una combinación de ambas, aún está por resolverse, Barnes y otros en *J. Pharm. Pharmacol.*, 40:586-588 (1988).

Una segunda acción prominente de ciertos derivados de benzamida está en aumentar la actividad gastrointestinal del músculo liso desde el esófago hasta el intestino delgado proximal, acelerando de este modo el tránsito esofágico e intestino delgado, así como facilitando la evacuación gástrica y aumentando el tono del esfínter esofágico inferior, Decktor y otros en *Eur. J. Pharmacol.*, 147:313-316(1988). Aunque los derivados de benzamida de por sí no son agonistas del receptor colinérgico, los efectos mencionados del músculo liso pueden ser bloqueados por agentes bloqueadores del receptor muscarínico, tales como atropina o inhibidores de transmisiones neuronales, como el tipo de tetrodoxina que bloquean los canales de sodio, Fernandez y Massingham en *Life Sci.*, 36: 1-14(1985). Una actividad bloqueadora similar ha sido reportada para los efectos contráctiles de serotonina en el intestino delgado, Craig y Carke, en *Brit. J. Pharmacol.*, 96: 247P(1989). Se cree que los efectos primarios del músculo liso de algunos derivados de benzamida son el resultado de una acción agonista en una clase de receptores de serotonina referidos como receptores 5-HT₄, localizados en las interneuronas del plexo mientérico de la pared intestinal, Clarke y otros en *Trends in Pharmacological Sciences*, 10; 385-386(1989) y Dumuis y otros en *N.S. Arch. Pharmacol.* 340: 403-410(1989). Subsiguientemente, la activación de estos receptores

6

incrementa la liberación de acetilcolina de las terminales del nervio parasimpático localizado cerca de las fibras del músculo liso. Es la combinación de acetilcolina con sus receptores en las membranas del músculo liso que es el activador real de la contracción muscular.

Se ha reportado que el cisaprida ingresa al sistema nervioso central y se liga a los receptores 5-HT₄. Esto indica que cisaprida puede tener efectos mediados centralmente. Cisaprida es un ligando potente en los receptores 5-HT₄ localizados en varias áreas del sistema nervioso central, Dumuis y otros en *N.S. Arch. Pharmacol.*, 340: 403-410(1989). La modulación de los sistemas serotoninérgicos puede tener una variedad de efectos de comportamiento.

La coadministración de cisaprida racémico con otros agentes terapéuticos causa problemas inhibitorios con el metabolismo de cisaprida por el hígado. Por ejemplo, cetoconazol tiene un efecto pronunciado en la cinética de cisaprida, que resulta de la inhibición de la eliminación metabólica de cisaprida y lleva a un aumento de 8 veces los niveles constantes de plasma, *Physician's Desk Reference®*, Medical Economics Co., Inc. Pags 1308-1309, 52 Edición(1988). La interacción de cisaprida racémico y de otros agentes terapéuticos también puede potenciar los efectos secundarios cardiovasculares, tal como cardiotoxicidad. Esta potenciación ocurre cuando otros fármacos presentes en el sistema del paciente interfieren con el metabolismo de cisaprida, causando de este modo una creación de cisaprida racémico en el cuerpo.

Estas interacciones representan un obstáculo en el uso de cisaprida racémico; en particular, puesto que frecuentemente cisaprida racémico se usa antes, con, o inmediatamente después de otro agente terapéutico. Además, se ha descubierto que la administración de cisaprida racémico a un ser humano causa efectos adversos tales como arritmia cardíaca, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, prolongación de Q_T y *torsades de pointes*, efectos en el sistema nervioso central ("SNC"), aumento de la presión sistólica, interacciones con otros fármacos, diarrea, cólicos abdominales y depresión cardíaca

El cisaprida racémico en humanos es metabolizado principalmente por la N-dealquilación oxidante del nitrógeno de piperidina o por la hidroxilación aromática que corre en los anillos 4-fluorofenoxi o benzamida, Meuldermans y otros en *Drug Metab. Dispos.* 16(3): 410-419(1988); y Meuldermans y otros en *Drug Metab. Dispos.*, 16(3): 403-409(1988). El Norcisaprida, cuyo nombre químico es 4-amino-5-cloro-N-(3-metoxi-4-piperidinil)-2-metoxibenzamida, es un metabolito activo de cisaprida.

Recientemente, investigadores han reportado que el estereoisómero(-) del metabolito de cisaprida, norcisaprida, presenta características muy útiles, pero sin ciertos efectos secundarios del cisaprida racémico. Específicamente, la Patente estadounidense No. 5,739,151 revela un método para tratar enfermedad de reflujo gastroesofágico y otras condiciones, incluidas emesis, dispepsia, constipación, gastroparesis, pseudo obstrucción intestinal e íleo posoperativo utilizado (-)norcisaprida utilizando (+)norcisaprida ópticamente puro.

Otros agentes o compuestos que han sido estudiados para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales incluyen inhibidores de bomba de protones y antagonistas del receptor H_2 . Los inhibidores de bomba de protones tratan las enfermedades gastrointestinales mediante la inhibición de ATPasa H^+-K^+ regulando de este modo la acidez en los jugos gástricos. Los antagonistas del receptor H_2 inhiben el enlace de histamina con receptores H_2 para regular la secreción de ácido gástrico, Goodman & Gilman en *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9 Edición, págs 901-915(1996).

Los gradientes de concentración de los ácidos gástricos a través de las membranas celulares varían ampliamente. Quizás, el gradiente más grande en el cuerpo ocurre a través de la membrana de plasma de las células parietales del revestimiento del estómago, que segregan ácido clorhídrico en el jugo gástrico. Debido a que la concentración de ácido clorhídrico en el jugo gástrico puede ser tan alto como 0.1 M y la concentración de H^+ en las células es de aproximadamente 10^{-7} M, las células parietales pueden segregar iones H^+ contra un gradiente de concentración de aproximadamente 1 millón a 1. Una enzima ligada a la membrana, denominada ATPasa H^+-K^+ facilita el transporte activo de H^+ a través de las membranas contra los gradientes de concentración a cambio de K^+ para formar el ácido clorhídrico gástrico. Para cada molécula de ATP citosólico hidrolizado a ADP y fosfato, 2 iones H^+ son transportados a través de la membrana del plasma del citosol al estómago, Goodman & Gilman en *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9 Edición, págs. 901-915(1996).

Los inhibidores de la bomba de protones eliminan la secreción de ácido gástrico, el paso final de la producción de ácido, mediante la inhibición específica del sistema de la enzima ATPasa H^+-K^+ en la superficie secretora de las células parietales gástricas. Inhibidores de la bomba de protones incluyen compuestos de benzimidazol, por ejemplo, omeprazol (PRILOSEC®), lansoprazol (PREVACID®) y pantoprazol. Estos inhibidores contienen un grupo sulfinilo situado entre anillos sustituidos de benzimidazol y piridina. En pH neutro, omeprazol, lansoprazol y pantoprazol son

químicamente estables, solubles en lípidos, bases débiles desprovistas de actividad inhibidora. Estas bases débiles no cargadas alcanzan las células parietales desde la sangre y se difunden en los canalículos secretores, donde los fármacos son convertidos en protones y atrapados. Las especies convertidas en protones se arreglan para formar un ácido sulfénico y un sulfenamida, estos últimos capaces de interactuar con grupos de sulfidril de ATPasa H^+-K^+ . La completa inhibición ocurre con dos moléculas de inhibidor por molécula de enzima. Se cree que la especificidad de los efectos de los inhibidores de la bomba de protones proviene de: a) la distribución selectiva de ATPasa H^+-K^+ ; b) la necesidad de que las condiciones acídicas catalicen la generación del inhibidor reactivo, y c) el atrapamiento del fármaco convertido en protones y el sulfenamida catiónico dentro de los canalículos y adyacente a la enzima objetivo, Goodman & Gilman en *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9 Edición, pags. 901-915(1996).

Los antagonistas del receptor H_2 inhiben de manera competitiva la interacción de histamina con los receptores H_2 . Aquellos son altamente selectivos y tienen poco o ningún efecto en los receptores H_1 . Aunque los receptores H_2 están presentes en varios tejidos, incluido el músculo liso vascular y bronquial, los antagonistas del receptor H_2 interfieren muy poco con las funciones fisiológicas diferentes de secreción del ácido gástrico. Los antagonistas del receptor H_2 incluyen nizatidina (AXID®), ranitidina (ZANTAC® y TRITEC®), famotidina (PEPCID AC®), y cimetidina (TAGAMET®), Goodman & Gilman en *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9 Edición, pags. 901-915(1996).

Los antagonistas del receptor H_2 inhiben la secreción del ácido gástrico provocado por histamina, otros agonistas H_2 , gastarían y, en menor grado, agonistas muscarínicos. Los antagonistas del receptor H_2 también inhiben la secreción del ácido basal y nocturno, y este efecto contribuye en gran parte a su eficacia clínica.

Aunque se consiguen agentes terapéuticos, aún queda la necesidad de un tratamiento o terapia de amplio espectro, más efectiva para trastornos gastrointestinales. Por ejemplo, se aconseja contar con métodos y composiciones seguras y efectivas para la prevención, tratamiento y manejo de trastornos gastrointestinales sin efectos adversos o interacciones fármaco-fármaco adversas.

3. RESUMEN DE LA INVENCION

La invención abarca la prevención, el tratamiento o el manejo de trastornos gastrointestinales mediante acción biológica en tres sitios diferentes; acción en los receptores 5-HT₃, receptores 5-HT₄ y receptores H₂ o bombas de protones. Se considera que el uso de una acción triple ofrece un inesperado perfil terapéutico superior. El uso de esta terapia de triple acción puede ser menos tóxico y/o más potente para la prevención, tratamiento y manejo de trastornos gastrointestinales que el uso de agentes que actúen en cualquiera de los tres sitios por separado.

En una realización, se utilizan tres agentes o compuestos terapéuticos, uno que proporciona acción en los receptores 5-HT₃, otro que proporciona acción en los receptores 5-HT₄ y el tercero que es un inhibidor de bomba de protones o un antagonista del receptor H₂. Por ejemplo, en una realización preferida, cisaprida, ondasetron y bien sea un inhibidor de bomba de protones o un antagonista del receptor H₂ se utilizan para prevenir, tratar o manejar trastornos gastrointestinales. En una realización más preferida, se utiliza bien sea (+)cisaprida ópticamente puro o (-)cisaprida ópticamente puro, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, R(+)ondasetron ópticamente puro o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, y bien sea un inhibidor de bomba de protones o un antagonista del receptor H₂.

En otra realización, la invención abarca el uso sinérgico de dos o más agentes o compuestos que proporcionan triple acción en sitios en los receptores 5-HT₃, receptores 5-HT₄ y bien sea en los receptores H₂ o en las bombas de protones. En una realización preferida, se utilizan dos agentes o compuestos, uno que proporciona doble acción en los receptores 5-HT₃ y en los receptores 5-HT₄, y otro que proporciona acción bien sea en los receptores H₂ o en las bombas de protones. Por ejemplo, en esta realización preferida, (-)norcisaprida ópticamente puro, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, que tenga tanto actividad 5-HT₃ como actividad 5-HT₄, y bien sea un inhibidor de bomba de protones o un antagonista del receptor H₂ son utilizado para prevenir, tratar o manejar trastornos gastrointestinales.

Esta invención también abarca el uso de dos composiciones farmacéuticas separadas adaptadas para la prevención, el tratamiento o el manejo de un paciente que sufra de trastornos gastrointestinales o síntomas de lo mismo; una que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de (-)norcisaprida ópticamente puro, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, y otra que sea una cantidad terapéuticamente efectiva bien sea de un inhibidor de bomba de protones o un antagonista del receptor H₂.

Alternativamente, la invención también abarca composiciones farmacéuticas que comprende (-)norcisaprida ópticamente puro, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, en combinación bien sea con un inhibidor de bomba de protones o con un antagonista del receptor H_2 . Este tipo de formas de dosis unitaria comprende entre aproximadamente 0,5 mg a 500 mg de (-)norcisaprida ópticamente puro, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, y aproximadamente de 1mg a 200 mg de un inhibidor de bomba de protones o de aproximadamente 1 mg a 2400 mg de un antagonista del receptor H_2 , en un vehículo aceptable.

Las composiciones farmacéuticas y los métodos de la invención, en particular aquellos que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de (-)norcisaprida ópticamente puro, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, puede ser utilizada para prevenir o aliviar síntomas de trastornos gastrointestinales, reduciendo o evitando al mismo tiempo los efectos asociados con la administración de tratamientos convencionales tales como antagonistas convencionales del receptor 5-HT₃, agonistas o antagonistas del receptor 5-HT₄, antagonistas del receptor H_2 e inhibidores de bomba de protones. Además, las composiciones y métodos de la presente invención abarcan el tratamiento, la prevención o el manejo de trastornos gastrointestinales al mismo tiempo que reducen o evitan interacciones adversas fármaco-fármaco que se sabe ocurren con el uso de los agentes actualmente disponibles en el mercado, como el cisaprida racémico.

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención abarca la prevención, tratamiento o manejo de trastornos gastrointestinales mediante acción biológica en tres sitios diferentes, acción en los receptores 5-HT₃, receptores 5-HT₄ y bien sea en los receptores H_2 o en las bombas de protones (por ej: inhibición del sistema de enzimas ATPasa H^+-K^+). Se considera que el uso de acción en tres sitios proporciona un perfil terapéutico superior inesperado para el tratamiento convencional de trastornos gastrointestinales. El uso de esta terapia de acción triple puede ser más seguro y/o más efectivo para la prevención, tratamiento y manejo de trastornos gastrointestinales que el uso de agentes que actúan solo en alguno de los tres sitios.

Más específicamente, la invención también abarca el uso de al menos tres agentes o compuestos para prevenir, tratar o manejar trastornos gastrointestinales, o síntomas de los mismos, uno que proporciona acción en los receptores 5-HT₃, otro que proporciona acción en los receptores 5-HT₄, y un tercero que proporciona acción bien sea en los

sistemas de bomba de protones o en los receptores H_2 . Preferiblemente, los tres compuestos son cisaprida, ondasetron y un inhibidor de bomba de protones o un antagonista del receptor H_2 . Más preferiblemente, los tres compuestos son (+)cisaprida ópticamente pura o (-)cisaprida ópticamente pura, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, R (+)ondasetron o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, y bien sea un inhibidor de bomba de protones o un antagonista del receptor H_2 .

La invención también abarca el uso sinérgico de al menos dos agentes o compuestos para proporcionar acción triple en los receptores $5-HT_3$, receptores $5-HT_4$ y bien sea en los receptores H_2 o en los sistemas de bomba de protones, para la prevención, tratamiento o manejo de trastornos gastrointestinales. Preferiblemente se utilizan dos agentes o compuestos, uno que proporciona acción doble en los receptores $5-HT_3$ y en los receptores $5-HT_4$, y otro que proporciona acción bien sea en los receptores H_2 o en los sistemas de bomba de protones. Más preferiblemente, los dos agentes o compuestos son (-)norcisaprida ópticamente pura, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, y bien sea un antagonista del receptor H_2 o un inhibidor de bomba de protones.

Los trastornos gastrointestinales que pueden ser tratados por las composiciones y métodos de la invención incluyen, más no están limitados a, trastornos del sistema gastrointestinal superior e inferior, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD) (*gastro-esophageal reflux disease*), emesis, disfunción de motilidad gastrointestinal, úlceras gastrointestinales, condiciones hipersecretoras patológicas e hiperacidez gástrica. Adicionalmente, los trastornos gastrointestinales incluyen, más no están limitados a dispepsia, gastroparesis, constipación, íleo postoperatorio, pseudo obstrucción intestinal, úlceras gástricas, úlceras duodenales, pirosis, indigestión ácida, esofagitis erosiva, agrieras, trastorno estomacal y síndrome Zollinger-Ellison.

En una realización más preferida, la invención abarca el uso de (-)norcisaprida ópticamente puro, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, y al menos uno de un inhibidor de bomba de protones o un antagonista del receptor H_2 , para la prevención, tratamiento o manejo de trastornos gastrointestinales o síntomas de lo mismo. Debe observarse que el norcisaprida racémico, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, puede ser utilizado como alternativa de (-)norcisaprida ópticamente puro en los métodos y composiciones de la invención, aunque se prefiere este último. Igualmente, los estereoisómeros ópticamente puros o metabolitos activos de los inhibidores de la bomba de protones o los antagonistas H_2 también pueden ser utilizados como alternativas cuando sea el caso, así como sales farmacéuticamente

aceptables de lo mismo. En este contexto se presentan ejemplos específicos solo a modo de ilustración.

Sin limitarnos a la teoría, se cree que la utilización de un agente o compuesto que tenga doble actividad como antagonista del receptor 5-HT₃ y como agonista del receptor 5-HT₄ junto con un inhibidor de bomba de protones o un antagonista del receptor H₂ proporciona una acción en tres sitios, que sorprendentemente resulta en definiciones más claras de eficacia relacionadas con dosis, efectos adversos reducidos, una terapia superior debida a actividad sinérgica, y por lo tanto, un índice terapéutico mejorado. Por ejemplo, (-)norcisaprida ópticamente pura tiene doble actividad como antagonista del receptor 5-HT₃ y como agonista del receptor 5-HT₄, y la acción en los tres sitios se logra cuando es utilizado como un inhibidor de bomba de protones o como un antagonista del receptor H₂. Por lo tanto, es más aconsejable utilizar las composiciones y métodos de la invención que utilizar solo un antagonista del receptor 5-HT₃, un agonista del receptor 5-HT₄, un agente o compuesto que tenga actividad doble como antagonista del receptor 5-HT₃ y un agonista del receptor 5-HT₄, un inhibidor de bomba de protones, o un antagonista del receptor H₂.

El uso de (-)norcisaprida ópticamente puro, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, bien sea con un inhibidor de bomba de protones o con un antagonista del receptor H₂, para la prevención, tratamiento o manejo de trastornos gastrointestinales de acuerdo con la presente invención se considera que reduce o evita los efectos adversos asociados con el tratamiento comercial actual para trastornos gastrointestinales, tal como cisaprida racémico. Además, esta realización se considera que reduce o evita las interacciones adversas fármaco-fármaco asociadas con cisaprida racémico.

La invención también abarca método para la prevención, tratamiento o manejo de una condición causada por una disfunción de receptores 5-HT₃, receptores 5-HT₄ o bombas de protones mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de (-)norcisaprida ópticamente puro, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, con una cantidad terapéuticamente efectiva bien sea de un inhibidor de bomba de protones o un antagonista del receptor H₂.

La invención abarca métodos para la prevención, tratamiento o manejo de GERD, emesis, disfunción de motilidad gastrointestinal, úlceras gastrointestinales, condiciones hipersecretoras patológicas o hiperacidez gástrica, que consiste en administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de (-)norcisaprida ópticamente puro, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, bien sea con un inhibidor de bomba de protones o con un antagonista del receptor H₂. En realizaciones específicas, la

invención también abarca el uso de estos agentes en combinación para la prevención, tratamiento o manejo de esofagitis erosiva, dispepsia, gastroparesis, constipación, íleo postoperatorio, pseudo obstrucción intestinal, úlceras gástricas, úlceras duodenales, pirosis, indigestión ácida, esofagitis erosiva, agrieras, trastorno estomacal y síndrome Zollinger-Ellison.

La invención, que abarca el uso de terapia de acción triple, además puede incluir opcionalmente el uso de uno o más agentes terapéuticos adicionales conocidos para tratar trastornos gastrointestinales. Ejemplos de este tipo de agentes terapéuticos adicionales incluyen, más no están limitados a hidrozina (ANTARAX®); difenhidramina (BENADRYL PARENTAREL®); proclorperazina (COMPAZINE®); dronabinol (MARINOL®); prometazina (PHENERGAN®); meclizina (ANTIVERT®); trimetobenzamida (TIGAN®); tietilperazina (TORECAN®); perfenazina (TRILAFON®); sucralfato (CARAFATE®); y similares, y cuando sea el caso, estereoisómeros ópticamente puros o metabolitos activos de los mismos.

La administración de dos o más agentes terapéuticos utilizados conforme a los métodos de la invención pueden ser concurrentes, secuenciales o ambos, es decir, (-) norcisaprida ópticamente puro, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, y bien sea un inhibidor de bomba de protones o un antagonista del receptor H₂, y opcionalmente, se puede administrar un agente terapéutico adicional como combinación, de manera concurrente pero separada, o por administración secuencial.

Se considera que los métodos y las composiciones de esta invención ofrecen el beneficio de reducir o evitar efectos adversos asociados con los métodos y composiciones anteriores utilizados en el tratamiento de trastornos gastrointestinales. Ver por ej: *Physician's Desk Reference*®, Medical Economics Co., 52 Ed. (1998 y 1999).

Los términos “efectos adversos” y “efectos secundarios adversos” tal como se utilizan en este contexto incluyen, más no están limitados a arritmia cardíaca, disturbios en el funcionamiento cardíaco, estimulación del apetito, ganancia de peso, malestar gastrointestinal, dolor de cabeza, boca seca, constipación, diarrea e interacciones fármaco-fármaco. El término “arritmia cardíaca” incluye, más no está limitado a taquiarritmia ventricular, *torsades de pontes*, prolongación Q_T y fibrilación ventricular.

El término “trastorno gastrointestinal” tal como se utiliza en este contexto, incluye más no está limitado a disfunción de motilidad gastrointestinal, GERD, emesis, úlceras gastrointestinales, condiciones hipersecretoras patológicas, hiperacidez gástrica

esofagitis erosiva, dispepsia, gastroparesis, constipación, íleo postoperatorio, pseudo obstrucción intestinal, úlceras gástricas, úlceras duodenales, pirosis, indigestión ácida, esofagitis erosiva, agrieras, trastorno estomacal y síndrome Zollinger-Ellison.

El término "paciente" tal como se utiliza en este contexto, se refiere a un mamífero, en particular a un ser humano.

El término "racémico" tal como se utiliza en este contexto, se define como una mezcla de los enantiómeros (-) y (+) de un compuesto, en donde los enantiómeros (-) y (+) están presentes en aproximadamente una relación de 1:1.

La frase "ópticamente puro" tal como se utiliza en este contexto, significa que la composición contiene más de aproximadamente 90% del estereoisómero deseado por peso, preferiblemente más de aproximadamente 95% del estereoisómero deseado por peso, y más preferiblemente más de aproximadamente 99% del estereoisómero deseado por peso, con base en el peso total del ingrediente activo, por ej: norcisaprida cuando es utilizado para calificar (-)norcisaprida. El término "sustancialmente libre" tal como se utiliza en este contexto, significa que menos de aproximadamente 20% por peso, preferiblemente menos de aproximadamente 5% por peso, y más preferiblemente, menos de aproximadamente 1% por peso del estereoisómero no deseado, por ej: (+) norcisaprida está presente según la invención.

La frase "antagonista del receptor 5-HT₂" tal como se utiliza en este contexto, significa un compuesto capaz de ligarse de manera reversible a un receptor tipo 3-5 hidroxitriptamina. Antagonistas del receptor 5-HT₂ incluyen, más no están limitados a granisetron (KYTRIL®), metoclopramida (REGLAN®), ondasetron (ZOFRAN®), renzaprida, zacoprida, tropisetron y donde sea el caso, estereoisómeros ópticamente puros o metabolitos activos de los mismos.

La frase "antagonista del receptor 5-HT₄" tal como se utiliza en este contexto, significa un compuesto capaz de ligarse reversiblemente a un receptor tipo 4-5-hidroxitriptamina. Agonistas del receptor 5-HT₄ incluyen, más no están limitados a norcisaprida y cisaprida, y donde sea el caso, estereoisómeros ópticamente puros o metabolitos activos de los mismos.

La frase "bomba de protones" tal como se utiliza en este contexto se refiere a ATPasa H⁺-K⁺, una enzima ligada con membrana que facilita el transporte activo de H⁺ a través de las membranas contra un gradiente de concentración.

15

La frase "inhibidor de bomba de protones" tal como se utiliza en este contexto, se refiere a cualquier agente o compuesto que inhibe o elimina la secreción de ácido gástrico mediante la inhibición del sistema de enzimas ATPasa H^+-K^+ en la superficie secretora de las células parietales gástricas. Inhibidores de bomba de protones incluye, más no están limitados a derivados de prazol, tales como omeprazol, lasoprazol, pantoprazol, rabeprazol, y donde sea el caso, estereoisómeros ópticamente puros tales como (+)lansoprazol ópticamente puro, (-)lansoprazol ópticamente puro, (+)omeprazol ópticamente puro, (-)omeprazol ópticamente puro, (+)rabeprazol ópticamente puro, (-)rabeprazol ópticamente puro, (+)pantoprazol ópticamente puro y (-)pantoprazol ópticamente puro, o metabolitos activos de lo mismo. Metabolitos activos de inhibidores de bomba de protones indicados para ser utilizados según la invención, incluyen más no están limitados a hidroxí-omeprazol, hidroxí-lansoprazol, el derivado de ácido carboxílico de omeprazol, y desmetil-pantoprazol, y donde sea el caso, estereoisómeros ópticamente puros. Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol, por ejemplo, pueden ser preparados mediante síntesis conocidas por las personas versadas en la técnica, en particular de las Patentes estadounidenses Nos. 4,544,750, 4,620,008, 4,620,008, 4,758,579, 5,045,552, 5,374,730, 5,386,032, 5,470,983 y 5,502,195, cuyos contenidos se incorporan en este contexto por referencia.

La frase "antagonista del receptor H_2 " tal como se utiliza en este contexto, se refiere a cualquier agente o compuesto que inhiba en forma competitiva la interacción de histamina con receptores H_2 . Los antagonistas del receptor H_2 incluyen, más no están limitados a cimetidina, famotidina, ranitidina, nizatidina, y donde sea el caso, estereoisómeros ópticamente puros o metabolitos activos de lo mismo. Metabolitos activos de antagonistas del receptor H_2 incluyen, más no están limitados a N2-monodesteilnizatidina y donde sea el caso, estereoisómeros ópticamente activos de lo mismo.

La nizatidina puede ser preparada por síntesis conocida por las personas versadas en la técnica, en particular de las Patentes estadounidenses Nos. 5,541,335 y 5,700,945, cuyos contenidos se incorporan en este contexto por referencia expresa. La ranitidina puede ser preparada por síntesis conocida por las personas versadas en la técnica, en particular de la Patentes estadounidense No. 5,118,813, cuyo contenido se incorpora en este contexto por referencia expresa. La cimetidina puede ser preparada por síntesis conocida por las personas versadas en la técnica, en particular de las Patentes estadounidenses Nos. 4,413,129, 4,855,439, 4,886,910, 4,886,912 y 5,118,813, cuyos contenidos se incorporan en este contexto por referencia expresa. Además, la famotidina puede ser preparada por síntesis conocida por las personas versadas en la

16

técnica, descrita por ejemplo en la publicación *Contact Dermatitis*, de Guimaraens y otros, 31(4): 259 (1994).

Las enfermedades prevenidas, tratadas o manejadas en la invención son utilizadas en este contexto de manera consistente con *Stedman's Medical Dictionary*, 26 Edición, Williams & Wilkins (1995).

Los términos "enfermedad de reflujo gastroesofágico" o "GERD" tal como se utilizan en este contexto, se definen como una condición caracterizada por el retroflujo del contenido estomacal en el esófago.

El término "úlcera gastrointestinal" tal como se utiliza en este contexto, se define como una condición caracterizada por una lesión o lesiones en la superficie del revestimiento del tracto gastrointestinal, causada por pérdida superficial de tejido, usualmente acompañada por inflamación. Las úlceras gastrointestinales incluye, más no están limitadas a úlceras duodenales y úlceras gástricas.

La frase "esofagitis erosiva" tal como se utiliza en este contexto, se define como una condición caracterizada por la inflamación del esófago inferior de regurgitación del contenido de ácido gástrico, usualmente debida a un mal funcionamiento del esfínter esofágico inferior.

El término "dispepsia" tal como se utiliza en este contexto, se define como una condición caracterizada por un deterioro del poder o función de la digestión que puede surgir como un síntoma de disfunción gastrointestinal primaria o como una complicación debida a otros trastornos, tales como apendicitis, malestares en la vesícula biliar o mala nutrición.

El término "gastroparesis" tal como se utiliza en este contexto, se define como una parálisis del estómago causada por una anomalía motora en el estómago o como una complicación de males, tales como diabetes, esclerosis sistémica progresiva, anorexia nerviosa o distrofia miotónica.

El término "constipación" tal como se utiliza en este contexto, se define como una condición caracterizada por evacuación infrecuente o difícil de heces como resultado de condiciones tales como falta de tono muscular intestinal o espasticidad intestinal.

La frase "íleo posoperativo" tal como se utiliza en este contexto, se define como una obstrucción en el intestino debida a una interrupción en el tono muscular luego de una cirugía.

12

Los términos "prevenir" y "prevención" tal como se utilizan en este contexto, se definen respectivamente como detención o impedimento y el acto de detener o impedir condiciones o trastornos en un paciente con riesgo de sufrir de dichas condiciones o trastornos, incluye, más no está limitado a pacientes que sufran de *stress*.

La frase "seudo obstrucción intestinal" tal como se utiliza en este contexto, se define como una condición caracterizada por constipación, dolores de cólico y vómitos, pero sin evidencia de obstrucción física.

La frase "hiperacidez gástrica" tal como se utiliza en este contexto, se define como una condición caracterizada por un grado anormalmente alto de acidez en los jugos gástricos.

La frase "cantidad terapéuticamente activa" tal como se utiliza en este contexto, se define como aquella cantidad de un agente terapéutico que, solo o en combinación con otros fármacos, proporciona un beneficio terapéutico en la prevención, tratamiento o manejo de trastornos gastrointestinales, más no limitados a disfunción de motilidad gastrointestinal, GERD, emesis, úlceras gastrointestinales, condiciones hipersecretoras patológicas, hiperacidez gástrica o síntomas de lo mismo. Tal como lo saben las personas versadas en la técnica, para cada trastorno se pueden aplicar diferentes cantidades terapéuticamente efectivas.

(-)-norcisaprida ópticamente puro puede obtenerse de una mezcla racémica de cisaprida, cuya síntesis química puede realizarse de acuerdo con el método descrito en la Solicitud de Patente Europea No. 0,076,530 A2 publicado el 13 de abril de 1983, o en las Patentes estadounidenses Nos. 4,962,115, 5,057,525 o 5,137,896 cuyos contenidos se incorporan en este contexto por referencia expresa. Ver también Van Daele y otros, *Drug Development Res.*, 8:225-232(1986). El metabolismo de cisaprida a norcisaprida se describe en Meuldermans, W, y otros, en *Drug Metab. Dispos.*, 16(3):410-419(1988) y Meuldermans, W. Y otros en *Drug Metab. Dispos.*, 16(3):403-409(1988). La preparación de norcisaprida racémico también es conocida por las personas versadas en la técnica, en particular con base en la EP 0,076,530 A2 y en la Patente estadounidense No. 5,137.896 de Van Daele, cuyos contenidos se incorporan en este contexto por referencia. Los estereoisómeros ópticamente puros de los compuestos quirales vistos en este contexto también pueden obtenerse de la mezcla racémica mediante resolución de los enantiómeros utilizando medios convencionales, por ejemplo, de un ácido de resolución ópticamente activa. La resolución de compuestos racémicos también es conocida por las personas versadas en la técnica, en particular, de Jacques J, y otros en *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley-Interscience, New York (1981);

18

Wilen, S.H y otros en *Tetrahedron*, 33:2725(1977); Eliel, E.L. en *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, NY (1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, E.L. Eliel, Ed. Univ. Of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, pag 268(1972).

Además de las técnicas de separación, tales como las arriba descritas, los compuestos ópticamente puros pueden ser sintetizados mediante síntesis estereoespecífica utilizando metodología conocida por las personas versadas en la técnica. La síntesis quiral puede resultar en productos de alta pureza enantiomérica. Sin embargo, en algunos casos, la pureza enantiomérica del producto no es lo suficientemente alta. El experto observará que los métodos de separación arriba descritos pueden ser utilizados para incrementar aún más la pureza enantiomérica de los estereoisómeros activos obtenidos mediante síntesis quiral.

Por ejemplo, (-)norcisaprida ópticamente puro también puede ser preparado de mezcla de norcisaprida racémico mediante resolución biocatalítica enzimática. Esta síntesis es conocida por las personas versadas en la técnica, en particular de las Patentes estadounidenses Nos. 5,057,427 y 5,077,217 cuyos contenidos se incorporan en este contexto por referencia expresa.

La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de los ingredientes activos vistos en este contexto, por ej; (-)norcisaprida, un antagonista 5-HT₃, un agonista o antagonista 5-HT₄, un inhibidor de bomba de protones, o un antagonista del receptor H₂, en el manejo agudo o crónico de las enfermedades o trastornos aquí descritos, variará de acuerdo con la naturaleza y gravedad de la condición que vaya a ser prevenida, tratada o manejada y la vía de administración. Por ejemplo, se puede emplear administración oral, mucosa (incluida retal), parenteral (incluida subcutánea, intramuscular, inyección de bolo e intravenosa), sublingual, transdermal, nasal, bucal y similares. Las formas de dosis incluyen tabletas, pastillas, dispersiones, suspensiones, supositorios, soluciones, cápsulas, cápsulas de gelatina elástica suave, parches y similares. La dosis, y quizás la frecuencia de la misma, también variará según la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. La persona versada en la técnica podrá escoger regímenes de dosis adecuados con la debida consideración de estos factores

En general, la dosis total diaria de un antagonista del receptor 5-HT₃, un agonista del receptor 5-HT₄, o un agente terapéutico que proporcione una acción doble en los receptores 5-HT₃ y en los receptores 5-HT₄ para las condiciones descritas en este contexto, es de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 500mg, preferiblemente

61

de 1mg a aproximadamente 350 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 2mg a aproximadamente 250.

El experto en la técnica puede determinar fácilmente los rangos adecuados de dosis diarias de inhibidores de bomba de protones. En general, la dosis diaria total de un inhibidor de bomba de protones para las condiciones aquí descritas, tales como lasoprazol, pantoprazol, rabeprazol, omeprazol, o estereoisómeros ópticamente puros o metabolitos activos de lo mismo, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200mg, preferiblemente de 5 mg a aproximadamente 150 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 10mg a aproximadamente 100 mg.

Además, los expertos en la técnica pueden determinar los rangos adecuados de dosis diarias de antagonistas del receptor H_2 . Por ejemplo, ver la publicación *Physician's Desk Reference®*, Medical Economics Co., Inc. 52 Edición (1999) para dosis adecuadas utilizadas actualmente para antagonistas conocidos del receptor H_2 . Por ejemplo, se puede administrar ranitidina utilizando un rango de dosis diaria oral de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 800 mg, preferiblemente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg. Para cimetidina, el rango de dosis diaria oral puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2400 mg, preferiblemente de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1600 mg, más preferiblemente de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1000 mg. Para famotidina, el rango de dosis diaria oral puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 80 mg, más preferiblemente de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 50 mg. Para nizatidina, el rango de dosis diaria oral puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 600 mg, preferiblemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, más preferiblemente de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 350 mg.

En el manejo del paciente, la terapia puede iniciarse a una dosis más baja, por ej; de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg de (-)norcispripida y de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg de un inhibidor de bomba de protones, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg de un antagonista del receptor H_2 , y aumentarse a la dosis diaria recomendada o más alta, dependiendo de la respuesta global del paciente. Se recomienda también que niños, pacientes mayores de 65 años y pacientes con mala función renal o hepática, reciban inicialmente dosis bajas y que sean pueden ser titulados con base en las respuestas individuales y en los niveles de sangre. En algunos casos, como será aparente a la persona experta en la técnica, será

necesario usar dosis de cada ingrediente activo fuera de los rangos aquí descritos. Además, debe observarse que el médico tratante sabrá cómo y cuándo interrumpir, ajustar o terminar la terapia junto con la respuesta de cada paciente

Las composiciones farmacéuticas para uso en la presente invención pueden comprender un antagonista del receptor 5-HT₃ y un agonista de los receptores 5-HT₄, o un agente terapéutico que provea doble acción en los receptores 5-HT₂ y en los receptores 5-HT₄, bien sea con un inhibidor de bomba de protones un antagonista del receptor H₂ como los ingredientes activos, y adicionalmente, pueden contener un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos.

En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden tres agentes terapéuticos, un antagonista del receptor 5-HT₃ y un agonista del receptor 5-HT₄ con un inhibidor de bomba de protones o un antagonista del receptor H₂, y adicionalmente, pueden contener un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos. En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas comprenden dos agentes terapéuticos, uno que provee doble acción en los receptores 5-HT₃ y en los receptores 5-HT₄, y el otro que es o un inhibidor de bomba de protones o un antagonista del receptor H₂.

Tal como se utiliza en este contexto, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, pero no limitados a ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, solvatos, hidratos o clatratos de lo mismo. Ejemplos de este tipo de ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico. Se pueden seleccionar ácidos orgánicos adecuados por ejemplo, de clases alifáticas, aromáticas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales son los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, benzoico, canfórico, cítrico, fumárico, glucónico, isetiónico, láctico, málico, mícico, tartárico, para-toluensulfónico, glicólico, maléico furóico, glutámico, benzoico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamóico) metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, bencenosulfónico, esteárico, sulfanílico, algínico, galacturónico y similares. Los ácidos preferidos son ácidos bromhídrico, clorhídrico, fosfórico y sulfúrico. En una realización, un antagonista del receptor 5-HT₃, un agonista del receptor 5-HT₄, o un agente terapéutico que provea doble acción como un antagonista del receptor 5-HT₃ y un agonista del receptor 5-HT₃ son administrados como la base libre o hidrato. Por ejemplo, (-)norcisaprida ópticamente puro es administrado como una base libre o hidrato.

21

La invención también contempla el uso de agentes o compuestos activos que sean ácidos, en los que se puedan preparar sales de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluidas bases orgánicas, inorgánicas, solvatos, hidratos o clatratos de lo mismo. Dichas bases inorgánicas incluye, más no están limitadas a sales metálicas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Bases orgánicas adecuadas incluyen, más no están limitadas a N.N-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumaina (N-metilglucamina), lisina y procaina.

En uso práctico, los agentes activos en las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser combinados como los ingredientes activos mezclándolos íntimamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con técnicas convencionales de compuestos farmacéuticos. El vehículo puede tener una variedad de formas y comprende un número de componentes dependiendo de la forma de preparación deseada de administración. Las composiciones de la presente invención incluyen, más no están limitadas a suspensiones, soluciones y elixires; aerosoles; o excipientes, incluidos, sin limitar, almidones azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, ligandos, agentes de desintegración y similares. Preferiblemente, la composición farmacéutica es en la forma de una preparación oral. Debido a la facilidad en la administración, se prefieren tabletas y cápsulas las cuales representan la forma de dosis unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso, se emplean excipientes farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden revestirse mediante técnicas acuosas o no acuosas.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas orales de la presente invención pueden ser administrada en dosis simples o divididas, de una a cuatro veces al día. Las formas de dosis orales pueden ser presentadas de manera conveniente en formas de dosis unitaria y preparadas por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de la farmacia.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, adecuadas para administración oral pueden ser presentadas en formas farmacéuticas separadas de dosis unitaria, tales como cápsulas, pastas, cápsulas de gelatina elástica suave, tabletas o aerosoles, conteniendo cada forma una cantidad predeterminada de los ingredientes activos, como polvo o gránulos, o como una solución o suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso, una emulsión aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite. Este tipo de composiciones pueden ser preparadas por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de la farmacia, pero todos los métodos incluyen el paso de asociar uno o más de los ingredientes activos con el vehículo. En general, las composiciones son preparadas mezclando de manera uniforme e íntima los ingredientes

22

activos con los vehículos líquidos o con vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si fuere necesario dar le al producto la presentación deseada. Se prefieren las preparaciones sólidas orales sobre las preparaciones líquidas orales. Una preparación sólida oral es en forma de cápsula, pero la forma de preparación más preferida es la tableta.

Por ejemplo, se puede preparar una tableta mediante compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden ser preparadas comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en forma de flujo libre, tal como polvo o gránulos, combinado opcionalmente con un ligando, lubricante, diluyente inerte, agente de granulación, agente activo o de dispersión, o similar. Las tabletas moldeadas pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto polvoso humedecido con un diluyente líquido inerte. Preferiblemente, cada tableta, pastilla, pasta o cápsula contiene de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 500 mg de (-)norcispripida ópticamente puro, más preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 350 mg, en combinación con aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de un inhibidor de bomba de protones, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2400 mg de un antagonista del receptor H_2 .

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral pueden ser formuladas como una composición farmacéutica en una forma de dosis unitaria de cápsula de gelatina elástica blanda utilizando métodos convencionales conocidos en la técnica. Ver por ej: Ebert, *Pharm. Tech.* 1(5):44-50 (1977). Las cápsulas de gelatina elástica blanda tienen una concha de gelatina globular blanda, algo más espesa que la de las cápsulas de gelatina dura, en donde una gelatina es plastificada mediante la adición de un agente plastificante, por ej: glicerina, sorbitol o un poliol similar. La dureza de la concha de la cápsula puede cambiarse variando el tipo de gelatina utilizada y las cantidades de plastificante y agua. Las conchas de gelatina blanda pueden contener un preservativo, tal como metil y propilparabenos y ácido sórbico con el fin de evitar el crecimiento de hongos. El ingrediente activo puede disolverse o suspenderse en un vehículo líquido, tal como aceite vegetal o mineral, glicoles, tales como polietilenglicol y propilenglicol, triglicéridos, surfactantes, tales como polisorbatos o una combinación de lo mismo.

Además de las formas de dosis comunes arriba descritas, los compuestos de la presente invención también pueden ser administrados por medios de liberación controlada o dispositivos de entrega bien conocidos por las personas expertas en la técnica, tales como los descritos en las Patentes estadounidenses Nos. 3,845,770;

3,916,899; 3,536,809; 3,598,123 y 4,008,719, 5, 674,533, e, 059,595, 5,591,767, 5, 120,548, 5, 073,543, 5,639,476, 5,354,556 y 5,733,566, cuyos contenidos se incorporan en este contexto por referencia expresa. Estas composiciones farmacéuticas pueden ser utilizadas para proveer liberación lenta o controlada de uno o más de los ingredientes activos en ellas, utilizando, por ejemplo, hidropropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos de múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas o similares, o una combinación de lo mismo con el fin de proveer el perfil de liberación deseado en proporciones variadas. Formulaciones adecuadas de liberación controlada conocidas en la técnica incluidas las que se describen en ese contexto, pueden seleccionarse fácilmente para uso con las composiciones farmacéuticas de la invención. De este modo, la presente invención abarca formas de dosis unitaria simple adecuadas para administración oral, tales como tabletas, cápsulas, cápsulas de gelatina y similares adaptadas para la liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia del fármaco sobre la que logran sus similares no controlados. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de manera óptima en el tratamiento médico se caracteriza por el empleo de un mínimo de sustancia de fármaco para curar o controlar la condición en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de formulaciones de liberación controlada pueden incluir: 1) actividad prolongada del fármaco; 2) frecuencia reducida de dosis, y 3) cumplimiento aumentado del paciente.

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad del fármaco que rápidamente produce el efecto terapéutico deseado, y gradual y continuamente la liberación de otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico por un periodo de tiempo prolongado. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe ser liberado de la forma de dosis a una tasa que reemplace la cantidad de fármaco metabolizado y excretado por el cuerpo.

La liberación controlada de un ingrediente activo puede ser estimulada por varios inductores, por ejemplo pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos. El término "componente de liberación controlada" en el contexto de la presente invención, se define como un compuesto o compuestos que incluyen, más no están limitados a polímeros, matrices de polímeros, geles, membranas permeables, liposomas, microesferas o similares, o una combinación de lo mismo, que facilite la liberación controlada del ingrediente activo.

24 / 26

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden ser formuladas para administración parenteral por inyección (subcutánea, inyección de bolo, intramuscular o intravenosa) y dispensadas en forma de dosis unitaria, como un contenedor de dosis múltiple o una ampolla. Este tipo de composiciones para administración parenteral pueden ser en la forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o similares, en vehículos acuosos o aceitosos, y además de los ingredientes activos, pueden contener uno o más agentes formularios, tales como agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes estabilizadores, preservativos, y similares.

Otra vía de administración es la entrega transdermal, por ejemplo vía un parche en la piel del abdomen.

La invención se define además por referencia a los siguientes ejemplos, los cuales describen en detalle la preparación del compuesto y las composiciones de la presente invención, así como su utilidad. Será aparente para las personas versadas en la técnica que se pueden practicar muchas modificaciones, tanto a los materiales como a los métodos, sin salirse del propósito e interés de esta invención.

5. EJEMPLOS

5.1 EJEMPLO 1: Enlace del receptor

Receptor 5-HT₃

Se probaron norcisaprida racémico, cisaprida racémico y sus estereoisómeros (-) y (+) (Cerep, Celle l'Evescault, Francia), para enlace a los subtipos del receptor 5-HT₃ derivados de las células N1E-115.

Luego de incubación con los ligandos apropiados, las preparaciones fueron filtradas rápidamente al vacío a través de filtros de fibra de vidrio GF/B y lavadas con tamponador helado utilizando un cultivador de células Brandel o Packard. La radioactividad ligada fue determinada con un contador de centelleo líquido (LS 6000, Beckman) utilizando un cóctel de centelleo líquido (Fórmula 989).

El enlace del radioligando específico con el receptor se definió como la diferencia entre el enlace total y el enlace no específico determinado en la presencia de un exceso del ligando sin rotular. Los resultados fueron expresados como una inhibición porcentual de enlace específico obtenida en la presencia de los compuestos. Los valores IC₅₀ fueron determinados utilizando concentraciones entre 3×10^{-10} M a 10^{-5} M para obtener curvas de

competencia completas y calculados mediante análisis de regresión no lineal. Los resultados se muestran en las Tablas 3 y 4 siguientes.

Se pueden probar otros ingredientes activos, tales como granisetron, metoclopramida, ondasetron, renzaprida, zacoprida, tropisetron y similares utilizando los métodos arriba descritos.

Receptor 5-HT₄

Se probaron norcisaprida racémico, cisaprida racémico y sus estereoisómeros (-) y (+) (Cerep, Celle l'Evescault, Francia), para enlace a los subtipos del receptor 5-HT₄ derivados de estrias de cerdos de guinea.

Luego de incubación con los ligandos apropiados, las preparaciones fueron filtradas rápidamente al vacío a través de filtros de fibra de vidrio GF/B y lavadas con tamponador helado utilizando un cultivador de células Brandel o Packard. La radioactividad ligada fue determinada con un contador de centelleo líquido (LS 6000, Beckman) utilizando un cóctel de centelleo líquido (Fórmula 989).

El enlace del radioligando específico con el receptor se definió como la diferencia entre el enlace total y el enlace no específico determinado en la presencia de un exceso del ligando sin rotular. Los resultados fueron expresados como una inhibición porcentual de enlace específico obtenida en la presencia de los compuestos. Los valores IC₅₀ fueron determinados utilizando concentraciones entre 3 x 10⁻¹⁰ M a 10⁻⁵ M para obtener curvas de competencia completas y calculados mediante análisis de regresión no lineal. Los resultados se muestran en las Tablas 3 y 4 siguientes.

Se pueden probar otros ingredientes activos, tales como cisaprida y similares utilizando los métodos arriba descritos.

TABLA 3
Valores IC₅₀ (nM) para enlace a sitios 5-HT₃ y 5-HT₄

Compuesto	5-HT ₃	5-HT ₄	Relación 5-HT ₃ /5-HT ₄
(±)Norcisaprida	8.2	686	0.012
(+)Norcisaprida	45.	331	0.014
(-)Norcisaprida	30.4	1350	0.023

Métodos y combinaciones que utilizan (-) norcisaprida en combinación con inhibidores de bomba de protones o antagonistas del receptor H₂

TABLA 4
Valores IC₅₀ (nM) para enlace a sitios 5-HT₃ y 5-HT₄

Compuesto	5-HT ₃	5-HT ₄	Relación 5-HT ₃ /5-HT ₄
(±)Cisaprida	365	169	2.2
(+)Cisaprida	310	340	0.9
(-)Cisaprida	2790	199	14.0

La actividad en los sitios del receptor 5-HT₄ también puede ser evaluada utilizando un estudio basado en la capacidad de los compuestos activos de aumentar la producción cíclica de AMP en neuronas coliculares de embriones de ratones crecidos en cultivos de tejidos (Ver Dumuis y otros, *N.S. Arch. Pharmacol.*, 340:403-410(1989)).

5.2 EJEMPLO 2: Formulaci3n oral

Tabletas

Cantidad por tableta en mg.			
Ingredientes activos:	A	B	C
(-)Norcisaprida	5.0	10.0	25.0
Lansoprazol	5.0	15.0	30.0
Lactosa BP	57.0	92.0	107.0
Almid3n BP	20.0	20.0	25.0
Celulosa microcristalina	10.0	10.0	10.0
Aceite vegetal hidrogenado	1.5	1.5	1.5
Polivinilpirrolidinona	1.5	1.5	1.5
Peso de compresi3n	100.0	150.0	200.0

M3todos y combinaciones que utilizan (-) norcisaprida en combinaci3n con inhibidores de bomba de protones o antagonistas del receptor H₂.

Los ingredientes activos, (-)norcisaprida y lansoprazol, son tamizados a través de un deseado adecuado y mezclados con lactosa hasta que se obtenga una mezcla uniforme. Se agregan volúmenes adecuados de agua y se granulan los polvos. Luego de secado, los gránulos son tamizados y mezclados con el resto de los excipientes. Los gránulos resultantes son comprimidos luego en tabletas de la forma deseada. Se pueden preparar tabletas de otros valores alterando la proporción del ingrediente activo frente a los excipientes o al peso de compresión.

5.3 EJEMPLO 3: Formulación oral

Tabletas

Cantidad por tableta en mg.			
Ingredientes activos:	A	B	C
(-)Norcisaprida	5.0	10.0	25.0
Lansoprazol	10.0	15.0	30.0
Lactosa BP	38.5	73.5	43.5
Almidón BP	30.0	30.0	60.0
Almidón de maíz BP pregelatinizado	15.0	15.0	30.0
Estearato de magnesio BP	1.5	1.5	1.5
Peso de compresión	100.0	150.0	540.0

Los ingredientes activos, (-)norcisaprida y famotidina son tamizados a través de un deseado adecuado y mezclados con lactosa, almidón y almidón de maíz gelatinizado hasta que se obtenga una mezcla uniforme. Se agregan volúmenes adecuados de agua y se granulan los polvos. Luego de secado, los gránulos son tamizados y mezclados con el resto de los excipientes. Los gránulos resultantes son comprimidos luego en tabletas de la forma deseada. Se pueden preparar tabletas de otros valores alterando la proporción del ingrediente activo frente a los excipientes o al peso de compresión.

5.4 EJEMPLO 4; Formulación oral

Tabletas

Cantidad por tableta en mg.			
Ingredientes activos:	A	B	C
(-)Norcispripida	5.0	10.0	25.0
Lactosa BP	48.5	43.5	78.5
Almidón BP	30.0	30.0	30.0
Almidón de Maíz BP pregelatinizado	15.0	15.0	15.0
Estearato de Magnesio BP	1.5	1.5	1.5
Peso de compresión	100.0	100.0	150.0

Los ingredientes activos, (-)norcispripida es tamizado a través de un deseado adecuado y mezclados con lactosa, almidón y almidón de maíz pregelatinizado hasta obtener una mezcla uniforme. Se agregan volúmenes adecuados de agua y se granulan los polvos. Luego de secado, los gránulos son tamizados y mezclados con el resto de los excipientes. Los gránulos resultantes son comprimidos luego en tabletas de la forma deseada. Se pueden preparar tabletas de otros valores alterando la proporción del ingrediente activo frente a los excipientes o al peso de compresión.

Si bien la presente invención ha sido descrita con respecto a las realizaciones particulares, para las personas versadas en la técnica será aparente que se pueden hacer varios cambios y modificaciones sin salirse del espíritu y alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones. Se pretende que estas modificaciones caigan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar trastornos gastrointestinales en un paciente, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes o compuestos que simultánea o secuencialmente actúen en receptores 5-HT₃, receptores 5-HT₄ y bien sea bombas de protones o receptores H₂, o un estereoisómero ópticamente puro o metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.
2. Un método para tratar trastornos gastrointestinales en un paciente, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente o compuesto que antagonice con receptores 5-HT₃ y agonice con receptores 5-HT₄, y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor de bomba de protones o un antagonista del receptor H₂, o un estereoisómero ópticamente puro o metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.
3. Un método para tratar trastornos gastrointestinales en un paciente que consiste en administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de (-)norcisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, sustancialmente libre de su estereoisómero (+), y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de un inhibidor de bomba de protones, un antagonista del receptor H₂, o un estereoisómero ópticamente puro o metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.
4. El método de la reivindicación 3, en donde el paciente es un ser humano
5. El método de la reivindicación 3, en donde el trastorno gastrointestinal es disfunción de la motilidad gastrointestinal.
6. El método de la reivindicación 5, en donde la disfunción de la motilidad gastrointestinal es seleccionada del grupo consistente de dispepsia, gastroparesis, constipación íleo posoperativo y pseudo obstrucción intestinal.
7. El método de la reivindicación 3, en donde el trastorno gastrointestinal es enfermedad de reflujo gastroesofágico, emesis, úlceras gastrointestinales, condición hipersecretora patológica e hiperacidez gástrica.
8. El método de la reivindicación 7, en donde la condición hipersecretora patológica es Síndrome de Zollinger.Ellison

- 30
9. El método de la reivindicación 7, en donde la hiperacidez gástrica es seleccionada del grupo consistente de pirosis, indigestión ácida, agrieras, esofagitis erosiva y malestar estomacal.
 10. El método de la reivindicación 3, en donde la cantidad de (-)norcisaprida administrado es de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 500 mg.
 11. El método de la reivindicación 10, en donde la cantidad de (-)norcisaprida administrada es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 350 mg.
 12. El método de la reivindicación 3, en donde el inhibidor de bomba de protones es administrado y seleccionado del grupo consistente de omeprazol, lasoprazol, rabeprazol, pantoprazol, hidroxi-omeprazol, desmetil-pantoprazol, hidroxi-lansoprazol y un estereoisómero ópticamente puro de lo mismo.
 13. El método de la reivindicación 12, en donde la cantidad del inhibidor de bomba de protones es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg.
 14. El método de la reivindicación 13, en donde la cantidad de inhibidor de bomba de protones es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 150mg.
 15. El método de la reivindicación 3, en donde el antagonista del receptor H_2 es administrado y seleccionado del grupo consistente de cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, y un estereoisómero ópticamente puro o un metabolito activo de lo mismo.
 16. El método de la reivindicación 15, en donde la cantidad del antagonista del receptor H_2 es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2400 mg.
 17. El método de la reivindicación 3, en donde al menos uno de (-)norcisaprida y el inhibidor de bomba de protones es administrado por vía oral.
 18. El método de la reivindicación 17, en donde (-)norcisaprida y la bomba de protones son administrados por vía oral como tableta o cápsula.
 19. El método de la reivindicación 3, en donde al menos uno de (-)norcisaprida y el antagonista del receptor H_2 es administrado por vía oral.
 20. El método de la reivindicación 3, en donde el inhibidor de bomba de protones o el antagonista del receptor H_2 es administrado junto con (-)norcisaprida por vía parenteral, transdermal, rectal o sublingual.

21. El método de la reivindicación 3, que consiste en administrar bien sea el inhibidor de bomba de protones o el antagonista del receptor H₂, y el (-)norcisaprida, de manera concurrente o secuencial.

22. Un método para tratar disfunción de la motilidad gastrointestinal en un paciente que consiste en administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de (-)norcisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, sustancialmente libre de su estereoisómero(+) y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de un inhibidor de bomba de protones, un antagonista del receptor H₂, o un estereoisómero ópticamente puro o un metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

23. Un método para tratar emesis en un paciente, que consiste en administrar a dicho paciente que requiera tal prevención, tratamiento o manejo, una cantidad terapéuticamente efectiva de (-)norcisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, sustancialmente libre de su estereoisómero(+) y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de un inhibidor de bomba de protones, un antagonista del receptor H₂, o un estereoisómero ópticamente puro o un metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

24. Un método para tratar enfermedad de reflujo gastroesofágico en un paciente, que consiste en administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de (-)norcisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, sustancialmente libre de su estereoisómero(+) y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de un inhibidor de bomba de protones, un antagonista del receptor H₂, o un estereoisómero ópticamente puro o un metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

25. Un método para tratar enfermedad de reflujo gastroesofágico en un paciente, que consiste en administrar a dicho paciente que requiera tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de: (a) cisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero ópticamente puro de lo mismo; (b) ondasetron, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero ópticamente puro de lo mismo; y (c) una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de un inhibidor de bomba de protones, un antagonista del receptor H₂, o un estereoisómero ópticamente puro o un metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

26. El método de la reivindicación 25, en donde (+)cisaprida ópticamente puro o (-)cisaprida ópticamente puro, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo es administrado.

42

27. El método de la reivindicación 25 ó 26, en donde el R(+)-ondasentron es administrado.

28. El método de la reivindicación 25, en donde el inhibidor de bomba de protones administrado es seleccionado del grupo consistente de omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, hidroxi-omeprazol, hidroxi-lansoprazol, el derivado carboxílico de omeprazol y desmetil-pantoprazol.

29. El método de la reivindicación 25, en donde la cantidad de inhibidor de bomba de protones administrado es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg.

30. El método de la reivindicación 25, en donde el antagonista del receptor H_2 administrado es seleccionado del grupo consistente de cimetidina, famotidina, ranitidina, nizatidina y N2-desmetilnizatidina.

31. El método de la reivindicación 25, en donde la cantidad del antagonista del receptor H_2 administrada es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2400 mg.

32. El método de la reivindicación 25, en donde al menos uno de (+)-cisaprida ópticamente puro, (-)-cisaprida ópticamente puro, R(+)-ondasentron ópticamente puro y el inhibidor de bomba de protones es administrado por vía oral.

33. El método de la reivindicación 25, en donde al menos uno de cisaprida, R(+)-ondasentron ópticamente puro y el antagonista del receptor H_2 es administrado por vía oral.

34. Un método para prevenir o manejar trastornos gastrointestinales en un paciente, que consiste en administrar a dicho paciente que requiera tal prevención o manejo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista 5-HT₃, un agonista 5-HT₃, y al menos uno de un antagonista del receptor H_2 o un inhibidor de bomba de protones, o un estereoisómero ópticamente puro o metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

35. Un método para prevenir o manejar trastornos gastrointestinales en un paciente, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente o compuesto que actúe en los receptores 5-HT₃, y en los receptores 5-HT₃, y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una bomba de protones o un receptor H_2 , o un estereoisómero ópticamente puro o metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

36. Un método para prevenir o manejar trastornos gastrointestinales en un paciente, que consiste en administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de (-) norcisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, sustancialmente libre de su estereoisómero(+), y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor de bomba de protones, un antagonista del receptor H_2 , o un estereoisómero ópticamente puro o un metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo

37. Un método para prevenir o manejar disfunción de la motilidad gastrointestinal en un paciente, que consiste en administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de (-)norcisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, sustancialmente libre de su estereoisómero(+), y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor de bomba de protones, un antagonista del receptor H_2 , o un estereoisómero ópticamente puro o un metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

38. Un método para prevenir o manejar emesis en un paciente, que consiste en administrar a dicho paciente que requiera tal prevención, tratamiento o manejo, una cantidad terapéuticamente efectiva de (-)norcisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, sustancialmente libre de su estereoisómero(+), y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor de bomba de protones, un antagonista del receptor H_2 , o un estereoisómero ópticamente puro o un metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

39. Un método para prevenir o manejar enfermedad de reflujo gastroesofágico en un paciente, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (-) norcisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, sustancialmente libre de su estereoisómero(+), y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor de bomba de protones, un antagonista del receptor H_2 , o un estereoisómero ópticamente puro o un metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

40. Un método para prevenir o manejar enfermedad de reflujo gastroesofágico en un paciente, que consiste en administrar a dicho paciente que requiera tal prevención, tratamiento o manejo, una cantidad terapéuticamente efectiva de: (a) cisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero ópticamente puro de lo mismo; (b) ondasetron, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero ópticamente puro de lo mismo; y (c) una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de un inhibidor de bomba de protones, un antagonista del receptor H_2 , o un estereoisómero ópticamente puro o un metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

41. El método de la reivindicación 40, en donde (+)cisaprida ópticamente puro o (-) cisaprida ópticamente puro, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo es administrado.
42. El método de la reivindicación 40, en donde el R(+)-ondasentron, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo es administrado.
43. El método de la reivindicación 40, en donde el inhibidor de bomba de protones administrado es seleccionado del grupo consistente de omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, hidroxi-omeprazol, hidroxi-lansoprazol, el derivado carboxílico de omeprazol y desmetil-pantoprazol.
44. El método de la reivindicación 40, en donde la cantidad de inhibidor de bomba de protones administrado es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg.
45. El método de la reivindicación 40, en donde el antagonista del receptor H_2 administrado es seleccionado del grupo consistente de cimetidina, famotidina, ranitidina, nizatidina y N2-desmetilnizatidina.
46. El método de la reivindicación 40, en donde la cantidad del antagonista del receptor H_2 administrada es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2400 mg.
47. El método de la reivindicación 40, en donde al menos uno de (+)cisaprida, R(+)-ondasentron, y el inhibidor de la bomba de protones es administrado por vía oral.
48. El método de la reivindicación 40, en donde al menos uno de cisaprida, R(+)-ondasentron, y el antagonista del receptor H_2 es administrado por vía oral.
49. Una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de un paciente que sufra de un trastorno gastrointestinal, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de (-)-norcisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, sustancialmente libre de su estereoisómero(+), y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de un inhibidor de bomba de protones, antagonista del receptor H_2 , o un estereoisómero ópticamente puro o un metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.
50. La composición farmacéutica de la reivindicación 49, en donde está presente el inhibidor de bomba de portones y es seleccionado del grupo consistente de omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, lansoprazol, hidroxi-omeprazol, hidroxi-lansoprazol, el derivado de ácido carboxílico de omeprazol, y desmetil-pantoprazol

35

51. La composición farmacéutica de la reivindicación 49, en donde está presente el antagonista del receptor H_2 y es seleccionado del grupo consistente de cimetidina, ranitidina, ranitidina, ramotidina, nizatidina y N2-desmetilnizatidina.

52. Una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de un paciente que sufra de un trastorno gastrointestinal, que comprende; (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de un estereoisómero ópticamente puro de cisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo; (b) una cantidad terapéuticamente efectiva de R(+)ondasentron ópticamente puro, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo; y (c) una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de un inhibidor de bomba de protones, antagonista del receptor H_2 , o un estereoisómero ópticamente puro o un metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

53. La composición farmacéutica de la reivindicación 52, en donde está presente el inhibidor de la bomba de protones y es seleccionado del grupo consistente de omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, lansoprazol, hidroxi-omeprazol, hidroxi-lansoprazol, el derivado de ácido carboxílico de omeprazol y desmetil-pantoprazol.

54. La composición farmacéutica de la reivindicación 52, en donde está presente el antagonista del receptor H_2 y es seleccionado del grupo consistente de cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina y N2-desmetilnizatidina.

55. El método de la reivindicación 12, en donde el inhibidor de la bomba de protones es (+)pantoprazol ópticamente puro, (-)pantoprazol ópticamente puro, (+)rabeprazol ópticamente puro, (-)rabeprazol ópticamente puro, (+)lansoprazol ópticamente puro, (-)lansoprazol ópticamente puro, (+)omeprazol ópticamente puro, o (-)omeprazol ópticamente puro.

56. La composición farmacéutica de la reivindicación 50 ó 53, en donde el inhibidor de la bomba de protones es (+)pantoprazol ópticamente puro, (-)pantoprazol ópticamente puro, (+)rabeprazol ópticamente puro, (-)rabeprazol ópticamente puro, (+)lansoprazol ópticamente puro, (-)lansoprazol ópticamente puro, (+)omeprazol ópticamente puro, o (-)omeprazol ópticamente puro.

96

**METODOS Y COMBINACIONES QUE UTILIZAN (-)NORCISAPRIDA EN
COMBINACION CON INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES O
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H₂.**

RESUMEN

La invención se refiere a métodos y composiciones para la prevención, tratamiento o manejo de trastornos gastrointestinales o síntomas de lo mismo, que emplea dos o más agentes o compuestos para proporcionar una acción en tres sitios en los receptores 5-HT₃, receptores 5-HT₄, y al menos uno de receptores H₂ y bombas de protones.

28

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE:
SEPRACOR INC

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 60/122,393

(72) INVENTORES:

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: Marzo 2, 1999

Paul D. Rubin
Timothy J. Barberich

(33) PAÍS: E.U.A.

(74) APODERADO:
GERMAN CASTILLO GRAU

(54) TÍTULO: METODO Y COMBINACION QUE UTILIZAN (-) NORCISAPRIDA EN COMBINACION
CON INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES O ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR
H₂

(57) RESUMEN

1. Un método para tratar trastornos gastrointestinales en un paciente, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes o compuestos que simultánea o secuencialmente actúen en receptores 5-HT₃, receptores 5-HT₄ y bien sea bombas de protones o receptores H₂, o un estereoisómero ópticamente puro o metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo

2. Un método para tratar trastornos gastrointestinales en un paciente, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente o compuesto que antagonice con receptores 5-HT₃ y agonice con receptores 5-HT₄, y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un inhibidor de bomba de protones o un antagonista del receptor H₂, o un estereoisómero ópticamente puro o metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

3. Un método para tratar trastornos gastrointestinales en un paciente que consiste en administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de (-)norcisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, sustancialmente libre de su estereoisómero (+), y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de un inhibidor de bomba de protones, un antagonista del receptor H₂, o un estereoisómero ópticamente puro o metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo

2 38 40

22. Un método para tratar disfunción de la motilidad gastrointestinal en un paciente que consiste en administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de (-)norcisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, sustancialmente libre de su estereoisómero(+) y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de un inhibidor de bomba de protones, un antagonista del receptor H_2 , o un estereoisómero ópticamente puro o un metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

23. Un método para tratar emesis en un paciente, que consiste en administrar a dicho paciente que requiera tal prevención, tratamiento o manejo, una cantidad terapéuticamente efectiva de (-)norcisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, sustancialmente libre de su estereoisómero(+) y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de un inhibidor de bomba de protones, un antagonista del receptor H_2 , o un estereoisómero ópticamente puro o un metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo

24. Un método para tratar enfermedad de reflujo gastroesofágico en un paciente, que consiste en administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de (-)norcisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, sustancialmente libre de su estereoisómero(+) y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de un inhibidor de bomba de protones, un antagonista del receptor H_2 , o un estereoisómero ópticamente puro o un metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo

25. Un método para tratar enfermedad de reflujo gastroesofágico en un paciente, que consiste en administrar a dicho paciente que requiera tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de: (a) cisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero ópticamente puro de lo mismo; (b) ondasetron, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero ópticamente puro de lo mismo; y (c) una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de un inhibidor de bomba de protones, un antagonista del receptor H_2 , o un estereoisómero ópticamente puro o un metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo

49. Una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de un paciente que sufra de un trastorno gastrointestinal, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de (-)morcisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo, sustancialmente libre de su estereoisómero(+), y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de un inhibidor de bomba de protones, antagonista del receptor H₂, o un estereoisómero ópticamente puro o un metabolito activo de lo mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo

39

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción 10 []
- Reivindicaciones 29 []
- Resumen 36 []
- Comprobante de Pago 3 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-015145

Fecha 3 de marzo del 2000

Se certifica que

Desde fecha 2 de septiembre de 1999

del folio 108.973 al folio 108.979 del libro de Protocolo N°

obra el poder N° 19652 confendo por SEPRACOR INC.

domiciliado(a) en Malborough, Massachusetts- E.U.A.

al doctor German Castillo Grau y/o Adriana Castillo

Gibsone y/o Luis Felipe Castillo Gibsone

Representante en Santafé de Bogotá D C Los mismos

Facultad para desistir y sustituir si

Revisado _____

SIC SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO
42

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 0-015145

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

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

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS. En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad

TRAS OBSERVACIONES Debe presentar comprobante de pago por concepto de excedente de palabras, a partir de la 150 , en el extracto para publicación (artículo primero de la Resolución 02 del 2000)
En consecuencia, se conceptua que esta solicitud

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente

Santafé de Bogotá, D C ,3 de marzo del 2000

EXAMINADOR JURIDICO. Código 202002

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221 2 3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá D C Colombia

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

622

00 015-145

A61K 31/165 // 31/445

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

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☐ NO ☒ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☐ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☐ NO ☒ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d)

SI ☐ NO ☒ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

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

Santa Fe de Bogotá, D.C.,

Abeil 25, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

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

CONCEPTO TECNICO	622
EXPEDIENTE	00 015.145
IPC	A 61 K 31/165 // 31/445

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

1. Las reivindicaciones 49 y 52 no son claras por sí mismas, pues las expresiones: "cantidad terapéuticamente efectiva", "inhibidor de bomba de protones", "antagonista del receptor H2", no definen concretamente cuáles son las cantidades o proporciones (g, mg, %) reivindicadas; ni definen concretamente cuáles son los compuestos reivindicados, como se definen convencionalmente en la técnica, es decir mediante su nombre químico, para que así se sepa de manera clara e inequívoca cuáles son esos compuestos, y no mediante indicios para que el lector los ubique, porque inhibidores de bomba de protones y antagonistas del receptor H2 existen muchos y no se puede pretender abarcarlos todos en esta solicitud, puesto que no se mantiene el principio de la unidad de invención ya que ellos difieren en sus características. Se recomienda hacer una redacción técnica y concreta de aquello que se inventó. Hacer las precisiones y las aclaraciones correspondientes.
2. Debe adjuntarse el resumen con el objeto de la solicitud aclarando en qué consiste el invento. Hacer la corrección necesaria definiendo lo que se desea proteger.
3. De acuerdo con las modificaciones hechas en el capítulo reivindicatorio, debe adjuntarse el extracto para publicación con el resumen de lo más característico del objeto inventado.
4. Adjuntar también la tarjeta del archivo temático con el debido resumen.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

Santa Fe de Bogotá, D. C.
Abril 24, 2000

AT
4.5

EXPEDIENTE 0-015146

AUTO 0613

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO Reconocer personería al doctor German Castillo Grau , como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder confendo

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

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D C , a los 2 MAY 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D C , 4 MAY 2000
fecha

notificado por anotación en estado de esta misma

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA