

OF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

6 de mayo 5/00

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

Organizacion CSA Ltda

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 00-39186

54. TITULO AGONISTAS DEL RECEPTOR 5HT₁, CAFEINA
Y O UN INHIBIDOR DE LA COX-2 O UN NSAID
PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K³¹/52

71. SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS INC.
Eastern Point Road, Estado de Connecticut
DOMICILIO cent, Estados Unidos de America

74. APODERADO CARLOS R OLARUE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. MAYO 26, 2000
262038



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado

ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

WILMA MARCIA HARRISON, GEORGE HARRY SANDS.

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención AGONISTAS DEL RECEPTOR 5HT₁, CAFEINA Y O UN INHIBIDOR DE LA COX-2 O UN NSAID PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA.

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Junio 30, 1999

(31) No. Solicitud

60/141,687

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

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

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/52, 09B

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

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 *Adjunto*☒

Bo de la tasa respectiva☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de 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☒

ujos, planos necesarios☐

Capítulo reivindicatorio☒

Tarjeta archivo propietarios según formato☒

Tarjeta archivo temático según formato☒

Extracto para publicación según formato☒

Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms☐

Otros Documentos☐

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

FIRMA 

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

CC. 79.782.747 de Bogotá

T.P.No. 74.295



3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00039186 00000000

Folios: 63

Fecha (AMD): 2000-05-26 17:02:16

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 30,062
FECHA : MAYO 12 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
MARCE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	596315	16,450,000.00

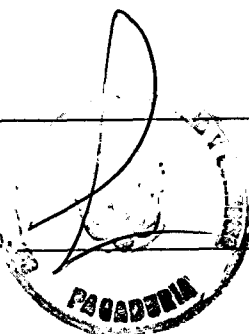
***** CONCEPTO *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
DEPT. RENTISTICO	
: 50005 01-01 SOLICITUDES	
1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	609,000.00
TOTAL :	\$ 609,000.00

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

120 / 1215

4

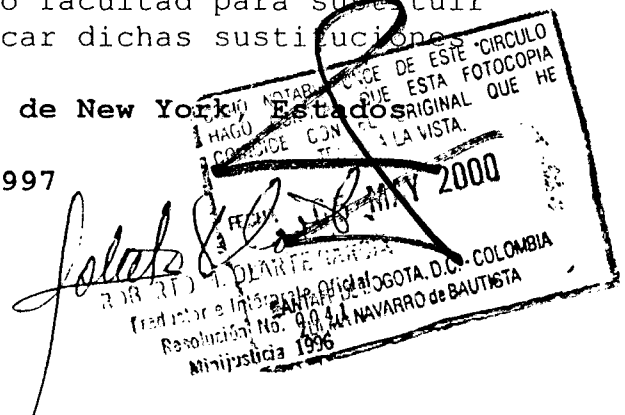
Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América.

A los 8 días del mes de Octubre de 1997



5.

PFIZER PRODUCTS INC.

(Firma ilegible)

ALLEN J. SPIEGEL

Vicepresidente

Estado de nueva York)

Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de 1997.

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



6

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 en los siguientes documentos auténticos que al efecto se exhibieron y que menciono específicamente de sus fechas y de su origen o procedencia

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 febrero de 1997.



Resolución No. 0011
Minijusticia 1996

7
✱
Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

El Notario Público

Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)

)b.j.

Condado de Nueva York)

No. 21320

Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

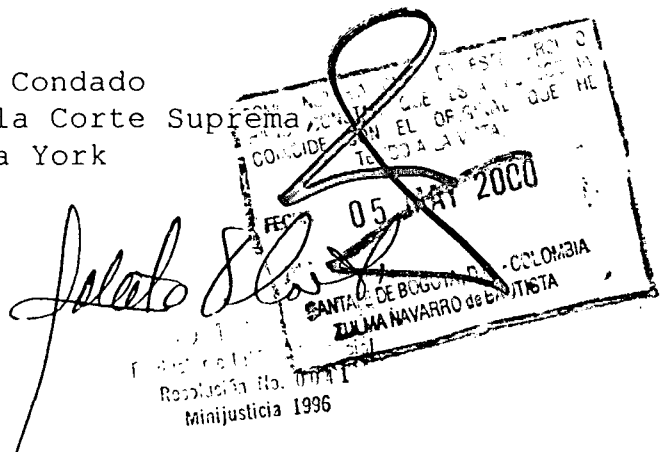
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de octubre de 1997.

Firma ilegible

Funcionario del Condado

Funcionario de la Corte Suprema

Condado de Nueva York



Legalización No. **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.

Firma ilegible

Federico Mejía Mejía

Cónsul de Colombia

Legalización No. **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.

Firma ilegible

Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.

Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA**, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 18 AM 9:53

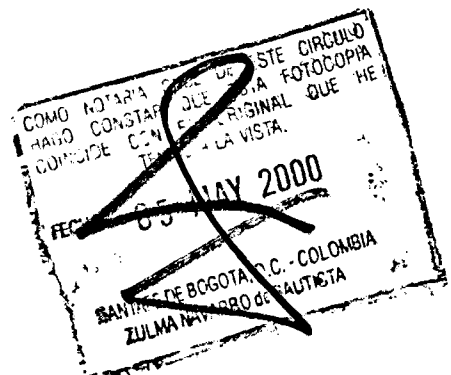
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

Roberto M. Olarte Garcia
ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e intérprete oficial del
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1738132-11

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017

TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

Que el (la) Sr.(a) **NORMAN GOODMAN**, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que **JOHN ALPHONSO** es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por **ALLEN J. SPIEGEL** en su calidad de **VICEPRESIDENTE** de la firma **PFIZER PRODUCTS INC.**, compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el County Clerk de New York, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$56.00 RECIBO No. 148281



Federico Mejia
Cónsul de Colombia



[Handwritten signature]

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Handwritten signature]
065418

CUYA FIRMA APARECE EN:
DOCUMENTO DESEMPEÑANDO
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 AM 9:15

[Handwritten signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.



State of New York
County of New York, } ss.:

NEW YORK

21320

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

John Alphonse

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

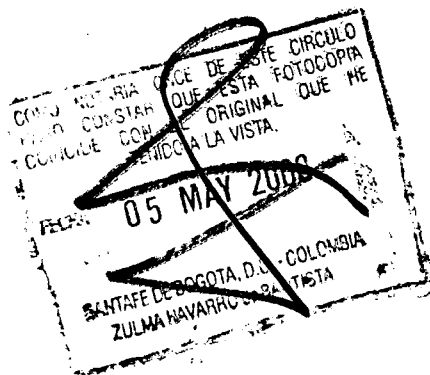
IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 1 1997

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.

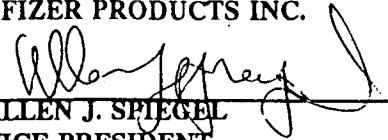
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.


ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domicilada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otorgar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

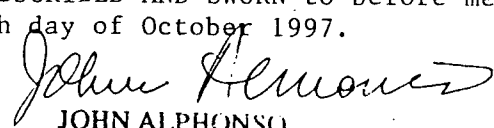
poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, trasposos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comercia- les, cambios de dirección, continua atrás a autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presenten y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

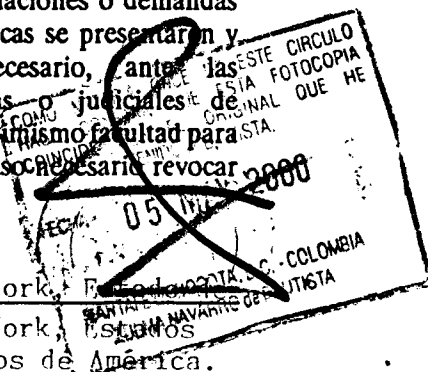
Dado y firmado en New York, New York, USA
New York, Estados Unidos de América.

a los 8 días del mes de Octubre/1997

State of New York)
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
8th day of October 1997.


JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998





* Continuación...

Registro de Patentes de Invención,
fusiones, cambios de nombre,
traspasos, presentación y
tramitación de oposiciones,
cambios de dirección.



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October

1997, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York,
United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has
legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing documnt
as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for
which the power of attorney is c within the scope of its corporate
purposes.

5. That the grantor ha in fact the referred to authority and that his/her
representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention
specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated
24 February 1997.

John Alphonso

JOHN ALPHONSO

Notary Public, State of New York

Notary Public

Qualified in Nassau County

Certificate filed in New York County

Commission Expires May 19, 1998

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre

de 19 97, el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York,
Estados Unidos de América.
suscribio de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácte de:

Vice-presidente

de la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

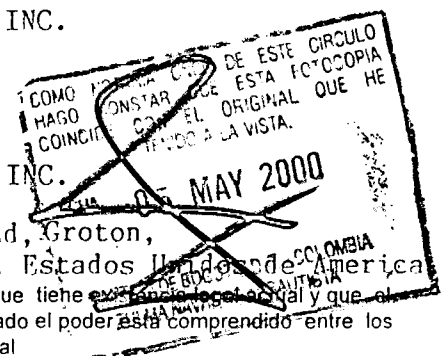
con sede en
Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, Estados Unidos de América,
está legalmente constituida, que tiene existencia legal y que el
acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los
que constituyen su objeto social

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta
y que esta es legitima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y
que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su
origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc, de
fecha 24 de febrero de 1997.

El Notario Público



13

5

Esta es una traducción parcial al idioma español de un documento escrito originalmente en el idioma inglés.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS A QUIEN ESTE DOCUMENTO SE LES PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

10 Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Febrero 7, 2000

15 ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXADO A LA PRESENTE ES UNA
FIEL COPIA DE LOS EXPEDIENTES DE LA OFICINA DE PATENTES Y
MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AQUELLOS DOCUMENTOS DE LA
SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA A CONTINUACION QUE
REUNIERON LOS REQUERIMIENTOS PARA QUE SE LE CONCEDA UNA FECHA
20 DE PRESENTACION BAJO 35 USC (Código de los Estados Unidos)
111.

NO. DE SOLICITUD: 60/141,687

FECHA DE PRESENTACION: 30 de Junio de 1999

25 SELLO DE LA
OFICINA DE MARCAS Y PATENTES
DE LOS ESTADOS UNIDOS DE

Por la Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

[firma ilegible]

30 P. SWAIN
Oficial de Certificación

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la migraña que comprende un agonista del receptor 5HT₁ o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y cafeína o con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), y un vehículo farmacéutico aceptable.
2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde el agonista del receptor 5HT₁ se selecciona entre eletriptan, rizatriptan, zolmitriptan, sumatriptan y naratriptan.
3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde el fármaco antiinflamatorio no esteroideo se selecciona entre diclofenaco sódico, nabumetona, naproxeno sódico, ketorolaco e ibuprofeno.
4. Un método para tratar la migraña en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva antimigraña de una composición farmacéutica según la reivindicación 1.
5. Un método para tratar la migraña en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero un agonista del receptor 5HT₁ o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y cafeína o con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 o con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, en cantidades que hacen que la combinación de dichos tres agentes activos sea efectiva en el tratamiento de la migraña.
6. Un método según la reivindicación 5, donde el agonista del receptor 5HT₁ se selecciona entre eletriptan, rizatriptan, zolmitriptan, sumatriptan y naratriptan.
7. Un método según la reivindicación 5, donde el fármaco antiinflamatorio no esteroideo se selecciona entre diclofenaco sódico, nabumetona, naproxeno sódico, ketorolaco e ibuprofeno.
8. Un método según la reivindicación 5, donde el agonista del receptor 5HT₁, la cafeína, y el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 se administran por separado, de acuerdo con un régimen de dosificación que hace que la combinación de los agentes activos administrados por separado, sea efectiva en el tratamiento de la migraña.
9. Un método según la reivindicación 5, donde el agonista del receptor 5HT₁, la cafeína, y el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 se administran juntos, de acuerdo con un régimen de dosificación que hace que la combinación de los agentes activos administrados, sea efectiva en el tratamiento de la migraña.
10. Un método según la reivindicación 5, donde el agonista del receptor 5HT₁, la cafeína, y el fármaco antiinflamatorio no esteroideo se administran por separado, de acuerdo con un régimen de dosificación que hace que la combinación de los agentes

1

2

15 X

activos administrados por separado, sea efectiva en el tratamiento de la migraña.

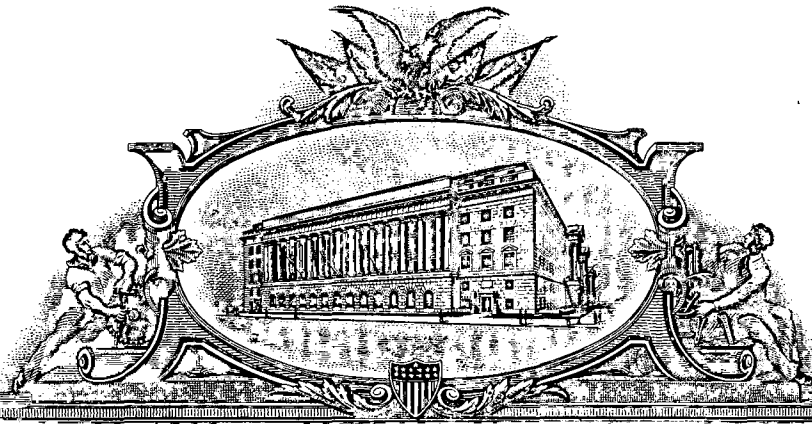
11. Un método según la reivindicación 5, donde el agonista del receptor 5HT₁, la cafeína, y el fármaco antiinflamatorio no esteroideo se administran juntos, de acuerdo con un régimen de dosificación que hace que la combinación de los agentes activos administrados, sea efectiva en el tratamiento de la migraña.

(2)

12. Un método según la reivindicación 5, donde el agonista del receptor 5HT₁ se administra en una cantidad desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 100 mg al día, la cafeína se administra en una cantidad desde aproximadamente 15 mg hasta aproximadamente 200 mg al día, y el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 se administra en una cantidad desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 300 mg al día.

13. Un método según la reivindicación 5, donde el agonista del receptor 5HT₁ se administra en una cantidad desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 100 mg al día, la cafeína se administra en una cantidad desde aproximadamente 15 mg hasta aproximadamente 200 mg al día, y el fármaco antiinflamatorio no esteroideo se administra en una cantidad desde aproximadamente 15 mg hasta aproximadamente 2.000 mg al día.

PA 204120



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

February 07, 2000

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

APPLICATION NUMBER: 60/141,687

FILING DATE: June 30, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

**P. SWAIN
Certifying Officer**

06/30/99
CS06 U.S. PRO

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

A/PROV 17

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

		Docket Number	PC10659	Type a plus sign (+) inside this box	+
INVENTOR(s)/APPLICANT(s)					
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)		
Sands	George	H.	New York, New York USA		
Harrison	Wilma		New York, New York USA		
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)					
5HT ₁ , RECEPTOR AGONISTS, CAFFEINE AND EITHER A COX-2 INHIBITOR OR NSAID FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE					
CORRESPONDENCE ADDRESS					
Paul H. Ginsburg Pfizer Inc 235 East 42nd Street New York, NY 10017-5755					
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)					
☒ Specification		Number of Pages	16	☒ Claim(s)	
				Number of Pages	pages 2
☐ Drawing(s)		Number of Sheets		☒ Other (specify) Abstract	
				page 1	
METHOD OF PAYMENT (check one)					
☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees			PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(\$)		\$150.00
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.					

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE

B. Timothy Creagan

DATE: June 30, 1999

TYPED or PRINTED NAME

B. Timothy Creagan

REGISTRATION NO: 39,156

(if appropriate)

☐

Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY EL162032068US

18

Abstract

35 The present invention relates to pharmaceutical compositions for the treatment of migraine in a mammal, including a human, comprising a 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and caffeine with either a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor or a nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) and a pharmaceutically acceptable carrier.

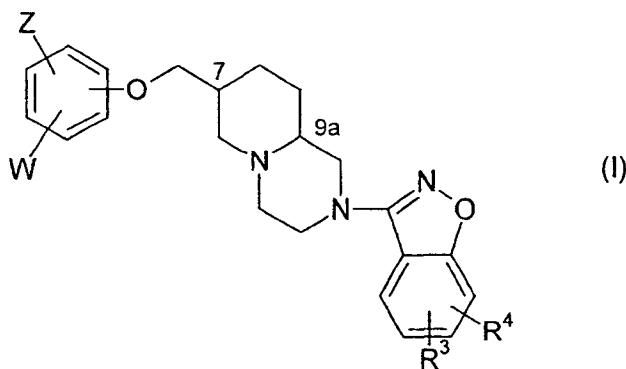
5 This invention also relates to a method of treating migraine in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a pharmaceutical composition comprising a 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and caffeine with either a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor or a nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) and a pharmaceutically acceptable carrier, that is effective in treating migraine.

10 This invention also relates to a method of treating migraine in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal a 5HT₁ receptor agonist, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and caffeine with either a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor or a nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) in amounts that render the combination of such three active agents effective in the treatment or prevention of migraine.

15 Preferred embodiments of this invention relate to pharmaceutical compositions for the treatment of migraine and methods of treating migraine, as described above, wherein the 5HT₁ receptor agonist is selected from eletriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, almotriptan, avitriptan, frovatriptan, alniditan, zolmitriptan, LY 334370, LY 306258, BMS-180048 and BMS-181885.

20 Other preferred embodiments of this invention relate to pharmaceutical compositions for the treatment of migraine and methods of treating migraine, as described above, wherein the nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) is selected from diclofenac sodium, nabumetone, naproxen, naproxen sodium, ketorolac and ibuprofen.

Other embodiments of this invention relate to pharmaceutical compositions for the
25 treatment of migraine and methods of treating migraine, as described above, wherein the 5HT₁ receptor agonist is a compound of the formula



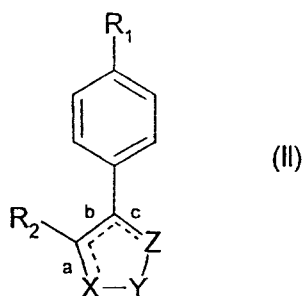
wherein R³, R⁴, and Z are selected, independently, from hydrogen, halo (e.g., chloro, fluoro, bromo or iodo), (C₁-C₄) alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms, (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms, and (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl wherein each of the alkyl moieties may optionally be substituted with from one to three fluorine atoms;

30

- 5 W is $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl wherein the alkyl moiety can be straight or branched;
 or W is $-\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ wherein R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen and
 straight or branched (C_1-C_6) alkyl;
 or R^1 and R^2 , together with the nitrogen to which they are attached, form a saturated
 four membered monocyclic ring or a saturated or unsaturated nonaromatic five to seven
 10 membered monocyclic ring or a saturated or unsaturated nonaromatic seven to ten membered
 bicyclic ring which may optionally contain one or two heteroatoms in addition to the nitrogen of
 NR^1R^2 , wherein said heteroatoms are independently selected from oxygen, nitrogen and
 sulfur, and wherein from one to three of the ring carbon atoms, or one of the ring nitrogen
 atoms, may optionally and independently be substituted with straight or branched (C_1-C_4)
 15 alkyl, straight or branched (C_1-C_6) alkoxy, straight or branched (C_1-C_3) alkyl- (C_3-C_7) cycloalkyl,
 hydroxy, amino, cyano, halo, aryl-(straight or branched (C_1-C_3) alkyl) or heteroaryl-(straight or
 branched (C_1-C_3) alkyl), wherein said aryl is selected from phenyl and naphthyl*and said
 heteroaryl is selected from oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, furanyl, pyrazolyl,
 pyrrolyl, tetrazolyl, triazolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, indolyl, isoindolyl,
 20 pyrazinyl, cinnolinyl, pyridinyl and pyrimidinyl;
 with the proviso that in any ring formed by NR^1R^2 : (a) there can be no more than one
 ring oxygen atom; (b) there can be no hydroxy, alkoxy, alkoxyalkyl, cyano, amino or
 alkylamino moiety bonded directly to any ring nitrogen atom; and (c) no ring carbon that is
 double bonded to another ring carbon and not part of an aromatic ring system can be bonded
 25 to a ring oxygen atom or ring nitrogen atom;
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Other embodiments of this invention relate to pharmaceutical compositions for the
 treatment of migraine and methods of treating migraine, as described above, wherein the
 cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor is a compound of the formula

30



or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein:

X-Y-Z- is selected from the group consisting of $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CR}^5(\text{R}^5)-$ when side b is a
 double bond, and sides a and c are single bonds; and

- 5 R¹ is selected from the group consisting of
- (a) S(O)₂CH₃,
 - (b) S(O)₂NH₂,
- R² is selected from the group consisting of
- (a) C₁₋₆alkyl,
 - 10 (b) C₃, C₄, C₅, C₆ and C₇, cycloalkyl,
 - (c) Heteroaryl
 - (d) Benzoheteroaryl
 - (e) Mono- or di-substituted phenyl wherein the substituent is selected from the group
- consisting of
- 15 (1) hydrogen,
 - (2) halo,
 - (3) C₁₋₆alkoxy,
 - (4) C₁₋₆alkylthio,
 - (5) CN,
 - 20 (6) CF₃,
 - (7) C₁₋₆alkyl,
 - (8) N₃,
 - (9) -CO₂H,
 - (10) -CO₂-C₁₋₄alkyl,
 - 25 (11) -C(R⁵)(R⁶)-OH,
 - (12) -C(R⁵)(R⁶)-O-C₁₋₄alkyl, and
 - (13) -C₁₋₆alkyl-CO₂R⁵,
- R⁵, R⁵ and R⁶ are each independently selected from the group consisting of
- (a) hydrogen,
 - 30 (b) C₁₋₆alkyl,
- or R⁵ and R⁶ together with the carbon to which they are attached from a saturated monocyclic carbon ring is 3, 4, 5, 6 or 7 atoms.

Detailed Description of the Invention

The following patents and patent applications exemplify 5HT₁ agonists that can be used

35 with caffeine, in combination with either a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor or a nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID), in the pharmaceutical compositions and methods of this invention, and refer to methods of preparing the same: U.S. Patent 5,545,644, issued August 13, 1996; European Patent 776,323, granted February 11, 1998; United States Patent 5,618,834, issued April 8, 1997; World Patent Application PCT/EP98/04176, which designates the United States

40 and was filed on July 1, 1998; European Patent 503,440, granted June 18, 1998; United States

22
2

- 5 Patent 4,816,470, issued March 28, 1989; Japanese Patent 9,423,197, granted March 30, 1994; Canadian Patent 1,241,004, granted August 23, 1988; European Patent 497,512, granted September 24, 1997; United States Patent 5,300,506, issued April 15, 1994; European Patent Application 711,769, published May 15, 1996; World Patent Application WO 94/2460, published February 3, 1994; United States Patent 5,541,180, issued July 30, 1996; European Patent
- 10 Application 591,280, published April 13, 1994; European Patent 639,192, granted May 15, 1996; European Patent Application 674,621, published October 4, 1995 and European Patent 486,666, granted August 13, 1997. The foregoing patents and patent applications are incorporated herein by reference in their entireties.

- The following references relate to the pharmacological properties of certain of the 5HT₁ agonists mentioned above as being employed in preferred embodiments of this invention:
- 15 Robert et al., Cephalagia 18(6): 406, July/August 1998; Marathe et al., Biopharm. Drug Dispos. 19(6): 381-94, September 1998; Saxena et al., Eur. J. Pharmacol. 351(3): 329-39; 26 June 1998; Goldstein et al., Cephalagia 18(6): 410, July/August 1998; Buchan et al., Cephalagia 18(6): 410, July/August 1998; Block et al., Cephalagia 18(6): 409-10, July/August 1998; and
- 20 Sheftell et al., Cephalagia 18(6): 403-4, July/August 1998; Perry et al., Drugs (New Zealand) 55(6):889-922, June 1998; Bornhof et al., Cephalagia (Norway) 18(1): 33-7, January 1998; Klasson et al., Headaches (United States) 37(10): 640-5, Nov./Dec. 1997; Goldstein et al., Cephalagia (Norway) 16(7): 497-502, November 1996; Parsons et al., J. Cardiovasc. Pharmacol. (United States) 32(2): 220-4, August 1998; and Schoenen J., Curr. Opin. Neurol.
- 25 10(3): 237-43, June 1997. These references are incorporated herein by reference in their entireties.

- The following patents and patent applications exemplify cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors that can be used, in combination with a 5HT₁ agonists and caffeine, in the pharmaceutical compositions and methods of this invention, and refer to methods of preparing
- 30 the same: United States Patent 5,817,700, issued October 6, 1998; World Patent Application WO97/28121, published August 7, 1997; United States Patent 5,767,291, issued June 16, 1998; United States Patent 5,436,265, issued July 25 1995; United States Patent 5,474,995, issued December 12, 1995; United States Patent 5,536,752, issued July 16, 1996; United States Patent 5,550,142, issued August 27, 1996; United States Patent 5,604,260, issued
- 35 February 18, 1997; United States Patent 5,698,584, issued December 16, 1997; United States Patent 5,710,140, issued January 20, 1998; United States Patent 5,840,746, issued November 24, 1998; Great Britain Patent Application 986430, filed March 25, 1998; World Patent Application WO97/28120, published August 7, 1997; Great Britain Patent Application 9800689, filed January 14, 1998; Great Britain Patent Application 9800688, filed January 14,
- 40 1998; World Patent Application WO94/14977, published July 7, 1994; World Patent

600550 4591103

- 5 Application WO98/43966, published October 8, 1998; World Patent Application WO98/03484, published January 29, 1998; World Patent Application WO98/41516, published September 24, 1998; World Patent Application WO98/41511, published September 24, 1998; Great Britain Patent Application 2,319,032, issued May 13, 1998; World Patent Application WO96/37467, published November 28, 1996; World Patent Application WO96/37469, published
10 November 28, 1996; World Patent Application WO96/36623, published November 21, 1996; World Patent Application WO98/00416, published January 8, 1998; World Patent Application WO97/44027, published November 27, 1997; World Patent Application WO97/44028, published November 27, 1997; World Patent Application WO96/23786, published August 8, 1996; World Patent Application WO97/40012, published October 30, 1997; World Patent
15 Application WO96/19469, published June 27, 1996; World Patent Application WO97/36863, published October 9, 1997; World Patent Application WO97/14691, published April 24, 1997; World Patent Application WO97/11701, published April 3, 1997; World Patent Application WO96/13483, published May 9, 1996; World Patent Application WO96/37468, published November 28, 1996; World Patent Application WO96/06840, published March 7, 1996; World
20 Patent Application WO94/26731, published November 24, 1994; World Patent Application WO94/20480, published September 15, 1994; United States Patent 5,006,549, issued April 9, 1991; United States Patent 4,800,211, issued January 24, 1989; United States Patent 4,782,080, issued November 1, 1988; United States Patent 4,720,503, issued January 19, 1988; United States Patent 4,760,086, issued July 26, 1988; United States Patent 5,068,248,
25 issued November 26, 1991; United States Patent 5,859,257, issued January 12, 1999; World Patent Application WO98/47509, published October 29, 1998; World Patent Application WO98/47890, published October 29, 1998; World Patent Application WO98/43648, published October 8, 1998; World Patent Application WO98/25896, published June 18, 1998; World Patent Application WO98/22101, published May 28, 1998; World Patent Application
30 WO98/16227, published April 23, 1998; World Patent Application WO98/06708, published February 19, 1998; World Patent Application WO97/38986, published October 23, 1997; United States Patent 5,663,180, issued September 2, 1997; World Patent Application WO97/29776, published August 21, 1997; World Patent Application WO97/29775, published August 21, 1997; World Patent Application WO97/29774, published August 21, 1997; World
35 Patent Application WO97/27181, published July 31, 1997; World Patent Application WO95/11883, published May 4, 1995; World Patent Application WO97/14679, published April 24, 1997; World Patent Application WO97/11704, published April 3, 1997; World Patent Application WO96/41645, published December 27, 1996; World Patent Application WO96/41626, published December 27, 1996; World Patent Application WO96/41625,
40 published December 27, 1996; World Patent Application WO96/38442, published December

24

- 5, 1996; World Patent Application WO96/38418, published December 5, 1996; World Patent Application WO96/36617, published November 21, 1996; World Patent Application WO96/24585, published August 15, 1996; World Patent Application WO96/24584, published August 15, 1996; World Patent Application WO96/16934, published June 6, 1996; World Patent Application WO96/03385, published February 8, 1996; World Patent Application WO96/12703, published May 2, 1996; World Patent Application WO96/09304, published March 28, 1996; World Patent Application WO96/09293, published March 28, 1996; World Patent Application WO96/03392, published February 8, 1996; World Patent Application WO96/03388, published February 8, 1996; World Patent Application WO96/03387, published February 8, 1996; World Patent Application WO96/02515, published February 1, 1996; World Patent Application WO96/02486, published February 1, 1996; United States Patent 5,476,944, issued December 19, 1995; World Patent Application WO95/30652, published November 16, 1995; United States Patent 5,451,604, published September 19, 1995; World Patent Application WO95/21817, published August 17, 1995; World Patent Application WO95/21197, published August 10, 1995; World Patent Application WO95/15315, published June 8, 1995; United States Patent 5,504, 215, issued April 2, 1996; United States Patent 5,508,426, issued April 16, 1996; United States Patent 5,516,907, issued May 14, 1996; United States Patent 5,521,207, issued May 28, 1998; United States Patent 5,753,688, issued May 19, 1998; United States Patent 5,760,068, issued June 2, 1998; United States Patent 5,420,343, issued May 30, 1995; World Patent Application WO95/30656, published November 16, 1995; United States Patent 5,393,790, issued February 28, 1995; and World Patent Application WO94/27980, published February 8, 1994. The foregoing patents and patent applications are incorporated herein by reference in their entireties.

The term "treating", as used herein, refers to retarding or reversing the progress of, or alleviating or preventing either the disorder or condition to which the term "treating" applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment", as used herein, refers to the act of treating a disorder or condition, as the term "treating" is defined above.

This invention relates both to methods of treating migraine in which the 5HT₁ receptor agonist and caffeine, with either a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor or a nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID), are administered together, as part of the same pharmaceutical composition, as well as to methods in which these three active agents are administered separately, as part of an appropriate dose regimen designed to obtain the benefits of the combination therapy. The appropriate dose regimen, the amount of each dose administered, and the intervals between doses of the active agents will depend upon the 5HT₁ agonist, COX-2 inhibitor or NSAID, being used, the type of pharmaceutical formulations being used, the characteristics of the subject being treated and the severity of the migraine. Generally, in

25 ~~25~~

5 carrying out the methods of this invention, the 5HT₁ receptor agonist will be administered orally to an average 70 kg adult human in an amount ranging from about 0.5 to about 100 mg per day, in single or divided doses, and the caffeine, COX-2 inhibitor or NSAID will be administered in single or divided doses. Caffeine will be administered in amounts ranging from about 15 mg to about 200 mg per day, preferably about 30 mg to about 100 mg per day, depending on the severity of the headache and the route of administration. COX-2 inhibitors will generally be administered in amounts ranging from about 10 to about 300 mg per day, depending on the COX-2 inhibitor, severity of the headache and the route of administration. NSAIDs will generally be administered in amounts ranging from about 15 to about 2,000 mg per day, depending on the NSAID, severity of the headache and the route of administration. The COX-2 inhibitors and NSAIDs can be administered orally, intranasally, intravenously, as a rectal suppository or using a "flash" formulation (i.e., allowing the medication to dissolve in the mouth without the need to use water.)

The following tables exemplify preferred dosage ranges of certain specific 5HT₁ agonists and caffeine when used in combination with either cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors or nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs).

TABLE 1

5HT ₁ AGONIST	DOSAGE RANGE FOR MEDICATION TAKEN	DOSAGE RANGE FOR MEDICATION TAKEN INTRANASALLY (mg)
Eletriptan	20 to 80	-
Rizatriptan	5 to 10	-
Zolmitriptan	1 to 5	-
Sumatriptan	25 to 100	5 to 20
Naratriptan	1 to 5	-
Dihydroergotamine	-	0.5 to 2
Ergotamine	0.5 to 2	-

TABLE 2

CAFFEINE	DOSAGE RANGE (mg)
	15 to 200

25

TABLE 3

COX2-Inhibitors	DOSAGE RANGE (mg) P.O.
VIOXX™	10 to 100

TABLE 4

NSAIDS	DOSAGE RANGE (mg)
--------	-------------------

26 7

Diclofenac sodium	50 to 100
Nabumetone	500 to 2000
Naproxen	200 to 825
Naproxen sodium	200 to 825
Ketorolac	15 to 60 I.M. or I.V.; 10 to 30 P.O.
Ibuprofen	200 to 800

5

The 5HT₁ receptor agonists and caffeine with either a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor or a nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID), that are employed in the pharmaceutical compositions and methods of this invention, and their pharmaceutically acceptable salts, may be administered alone (three active agents administered together or separately) or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents. They may be formulated in a conventional manner using one or more pharmaceutically acceptable carriers. Such compounds may be administered orally, buccally, intranasally, parenterally (e.g., intravenously, intramuscularly or subcutaneously) or rectally, or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation.

15

For oral administration (three active agents administered together or separately), the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents e.g., pregelatinised maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose; fillers (e.g., lactose, microcrystalline cellulose or calcium phosphate), lubricants (e.g., magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g., potato starch or sodium starch glycollate); or wetting agents (e.g., sodium lauryl sulphate). The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents (e.g., sorbitol syrup, methyl cellulose or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (e.g., lecithin or acacia); non-aqueous vehicles (e.g., almond oil, oily esters or ethyl alcohol); and preservatives (e.g., methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid).

25

For buccal administration the composition (three active agents administered together or separately) may take the form of tablets or lozenges formulated in a conventional manner.

30

The 5HT₁ agonists of the invention and their salts and caffeine with either a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor or a nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID), may be formulated for parenteral administration (three active agents administered together or

10 Alternatively, the active ingredients (three active agents administered together or separately) may be in powder form for reconstitution with a suitable vehicle, e.g., sterile pyrogen-free water, prior to use.

15 be formulated (three active agents administered together or separately) in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g., containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

For intranasal administration or administration by inhalation, the active compounds of the invention (three active agents administered together or separately) are conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

Aerosol formulations (three active agents administered together or separately) for the treatment of migraine in the average adult human are preferably made so that each metered dose or "puff" of aerosol contains 20 µg to 1000 µg of the active compounds of the invention. The overall daily dose with an aerosol will generally be within the range of about 100 µg to 10 mg. Administration may be several times daily, for example, 2, 3, 4 or 8 times, giving, for example, 1, 2 or 3 doses each time.

35 The 5-HT₁ receptor agonist activity of a compound or salt can be measured in in vitro
receptor binding assays as described for the 5-HT_{1A} receptor, using rat cortex as the receptor
source and [³H]8-OH-DPAT as the radioligand (D. Hoyer et al., Europ. J. Pharmacol., 1985;
118: 13), and as described for the 5-HT_{1D} receptor, using bovine caudate as the receptor
source and [³H]5-HT as the radioligand (R.E. Heuring and S. J. Peroutka, J. Neuroscience,
40 1987; 7: 894).

5 The in vitro activity of a compound on the 5-HT₁₀ binding site may be determined according to the following procedure. Bovine caudate tissue is homogenized and suspended in 20 volumes of a buffer containing 50 mM TRIS-hydrochloride (tris[hydroxymethyl]aminomethane hydrochloride) at a pH of 7.7. The homogenate is then centrifuged at 45,000G for 10 minutes. The supernatant is then discarded and the resulting
10 pellet resuspended in approximately 20 volumes of 50 mM TRIS-hydrochloride buffer at pH 7.7. This suspension is then pre-incubated for 15 minutes at 37°C, after which the suspension is centrifuged again at 45,000G for 10 minutes and the supernatant discarded. The resulting pellet (approximately 1 gram) is resuspended in 150 ml of a buffer of 15 mM TRIS-hydrochloride containing 0.01 percent ascorbic acid with a final pH of 7.7 and also
15 containing 10 mM pargyline and 4 mM calcium chloride (CaCl₂). The suspension is kept on ice at least 30 minutes prior to use.

The inhibitor, control or vehicle is then incubated according to the following procedure. To 50 ml of a 20 percent dimethylsulfoxide (DMSO)/80 percent distilled water solution is added 200 ml of tritiated 5-hydroxytryptamine (2 nM) in a buffer of 50 mM TRIS-hydrochloride containing 0.01 percent ascorbic acid at pH 7.7 and also containing 10 mM pargyline and 4 mM calcium chloride, plus 100 nM of 8-hydroxy-DPAT (dipropylaminotetraline) and 100 nM of mesulergine. To this mixture is added 750 ml of bovine caudate tissue, and the resulting suspension is vortexed to ensure a homogenous suspension. The suspension is then incubated in a shaking water bath for 30 minutes at 25°C. After incubation is complete, the suspension is filtered using glass fiber filters (e.g., Whatman GF/B-filters). The pellet is then washed three times with 4 ml of a buffer of 50 mM TRIS-hydrochloride at pH 7.7. The pellet is then placed in a scintillation vial with 5 ml of scintillation fluid (aquasol 2) and allowed to sit overnight. The percent inhibition can be calculated for each dose of the compound. An IC_{50} value can then be calculated from the percent inhibition values.

The ability of a compound or salt to bind to 5-HT_{1A} receptors can be determined according to the following procedure. Rat brain cortex tissue is homogenized and divided into samples of 1 gram lots and diluted with 10 volumes of 0.32 M sucrose solution. The suspension is then centrifuged at 900G for 10 minutes and the supernatant separated and 35 recentrifuged at 70,000G for 15 minutes. The supernate is discarded and the pellet resuspended in 10 volumes of 15 mM TRIS-hydrochloride at pH 7.5. The suspension is allowed to incubate for 15 minutes at 37°C. After pre-incubation is complete, the suspension is centrifuged at 70,000G for 15 minutes and the supernate discarded. The resulting tissue pellet is resuspended in a buffer of 50 mM TRIS-hydrochloride at pH 7.7 containing 4 mM of 40 calcium chloride and 0.01 percent ascorbic acid. The tissue is stored at -70°C until ready for

5 an experiment. The tissue can be thawed immediately prior to use, diluted with 10 mm
parqylene and kept on ice.

The tissue is then incubated according to the following procedure. Fifty microliters of control, inhibitor, or vehicle (1 percent DMSO final concentration) is prepared at various dosages. To this solution is added 200ml of tritiated DPAT at a concentration of 1.5 nM in a buffer of 50 mM TRIS-hydrochloride at pH 7.7 containing 4 mM calcium chloride, 0.01 percent ascorbic acid and pargyline. To this solution is then added 750 ml of tissue and the resulting suspension is vortexed to ensure homogeneity. The suspension is then incubated in a shaking water bath for 30 minutes at 37°C. The solution is then filtered, washed twice with 4 ml of 10 mM TRIS-hydrochloride at pH 7.5 containing 154 mM of sodium chloride. The percent inhibition is calculated for each dose of the compound, control or vehicle. IC₅₀ values are calculated from the percent inhibition values.

The agonist and antagonist activities compounds at 5-HT_{1A} and 5-HT_{1D} receptors can be determined using a single saturating concentration according to the following procedure. Male Hartley guinea pigs are decapitated and 5-HT_{1A} receptors are dissected out of the hippocampus, while 5-HT_{1D} receptors are obtained by slicing at 350 μ m on a McIlwain tissue chopper and dissecting out the substantia nigra from the appropriate slices. The individual tissues are homogenized in 5 mM HEPES buffer containing 1 mM EGTA (pH 7.5) using a hand-held glass-Teflon® homogenizer and centrifuged at 35,000 x g for 10 minutes at 4°C. The pellets are resuspended in 100 mM HEPES buffer containing 1 mM EGTA (pH 7.5) to a final protein concentration of 20 mg (hippocampus) or 5 mg (substantia nigra) of protein per tube. The following agents are added so that the reaction mix in each tube contained 2.0 mM MgCl₂, 0.5 mM ATP, 1.0 mM cAMP, 0.5 mM IBMX, 10 mM phosphocreatine, 0.31 mg/mL creatine phosphokinase, 100 mM GTP and 0.5-1 microcuries of [32P]-ATP (30 Ci/mmol: NEG-003 - New England Nuclear). Incubation is initiated by the addition of tissue to siliconized microfuge tubes (in triplicate) at 30°C for 15 minutes. Each tube receives 20 μ L tissue, 10 μ L drug or buffer (at 10X final concentration), 10 μ L 32 nM agonist or buffer (at 10X final concentration), 20 μ L forskolin (3 mM final concentration) and 40 μ L of the preceding reaction mix. Incubation is terminated by the addition of 100 μ L 2% SDS, 1.3 mM cAMP, 45 mM ATP solution containing 40,000 dpm [3H]-cAMP (30 Ci/mmol: NET-275 - New England Nuclear) to monitor the recovery of cAMP from the columns. The separation of [32P]-ATP and [32P]-cAMP is accomplished using the method of Salomon *et al.*, *Analytical Biochemistry*, 1974, 58, 541-548. Radioactivity is quantified by liquid scintillation counting. Maximal inhibition is defined by 10 mM (R)-8-OH-DPAT for 5-HT_{1A} receptors, and 320 nM 5-HT for 5-HT_{1D} receptors. Percent inhibitions by the test compounds are then calculated in relation to the inhibitory effect of (R)-8-OH-DPAT for 5-HT_{1A} receptors or 5-HT for 5-HT_{1D} receptors. The

[illegible]

Male Hartley guinea pigs from Charles River, weighing 250-275 grams on arrival and 300-600 grams at testing, serve as subjects in the experiment. The guinea pigs are housed under standard laboratory conditions on a 7 a.m. to 7 p.m. lighting schedule for at least seven days prior to experimentation. Food and water are available ad libitum until the time of testing.

In p.o. screening experiments, a "pre-drug" baseline temperature reading is made at -90 minutes, the test compound is given at -60 minutes and an additional -30 minute reading is taken. The 5-HT_{1D} agonist is then administered at 0 minutes and temperatures are taken 30, 60, 120 and 240 minutes later.

35 Data are analyzed with two-way analysis of variants with repeated measures in
Newman-Keuls post hoc analysis.

The 5-HT₁ agonist activity can be determined by the in vitro receptor binding assays, as described for the 5-HT_{1A} receptor using rat cortex as the receptor source and [³H]-8-OH-DPAT as the radioligand [D. Hoyer et al. *Eur. J. Pharm.*, **118**, 13 (1985)] and as described for the 5-HT_{1D} receptor using bovine caudate as the receptor source and [³H]serotonin as the

[illegible]

Human cell based COX-1 assay

Human cell based COX-2 assay

The human cell based COX-2 assay is carried out as previously described (Moore *et al.*, *Inflam. Res.*, **45**, 54, 1996). Confluent human umbilical vein endothelial cells (HUVECs, Morinaga) in a 96-well U bottom plate are washed with 100 μ l of RPMI1640 containing 2% FCS and incubated with hIL-1 β (final concentration 300 U/ml, R & D Systems) at 37 $^{\circ}$ C for 24 hr. After washing, the activated HUVECs are stimulated with A23187 (final concentration 30 μ M) in Hanks buffer containing 0.2% BSA, 20 mM Hepes and test compound (0.1 nM - 100 μ M) dissolved in DMSO (final concentration; less than 0.01%) at 37 $^{\circ}$ C for 15 minutes. 6-Keto-PGF1 α , stable metabolite of PGI $_2$, in the supernatant is quantitated after adequate dilution by using a radioimmunoassay kit (Amersham) according to the manufacturer's procedure.

32 2

5 Inhibition of COX-2 during the induction phase

Confluent human umbilical vein endothelial cells (HUVECs, Morinaga) in a 96-well U bottom plate are washed with 100 µl of RPMI1640 containing 2% FCS and test compound (0.1 nM - 100 µM) dissolved in DMSO (final concentration; less than 0.01%), and incubated with hIL-1β (final concentration 300 U/ml, R & D Systems) at 37 °C for 24 hr. After washing, the HUVECs are stimulated with A23187 (final concentration 30 µM) in Hanks buffer containing 0.2% BSA and 20 mM Hepes at 37 °C for 15 minutes. 6-Keto-PGF1α, a stable metabolite of PGI2, in the supernatant is quantitated after adequate dilution by using a radioimmunoassay kit (Amersham) according to the manufacturer's procedure.

In vivo assays

15 Carrageenan induced foot edema in rats

Male Sprague-Dawley rats (5 weeks old, Charles River Japan) are fasted overnight. A line is drawn using a marker above the ankle on the right hind paw and the paw volume (V0) was measured by water displacement using a plethysmometer (Muromachi). Animals are given orally either vehicle (0.1% methyl cellulose or 5% Tween 80) or a test compound (2.5 ml per 100 grams body weight). One hour later, the animals are then injected intradermally with λ-carrageenan (0.1 ml of 1% w/v suspension in saline, Zushikagaku) into right hind paw (Winter *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **111**, 544, 1962; Lombardino *et al.*, *Arzneim. Forsch.*, **25**, 1629, 1975) and three hours later, the paw volume (V3) is measured and the increase in volume (V3-V0) calculated. Since maximum inhibition attainable with classical NSAIDs is 60-70%, ED30 values are calculated.

Gastric ulceration in rats

The gastric ulcerogenicity of test compound is assessed by a modification of the conventional method (Ezer *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, **28**, 655, 1976; Cashin *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, **29**, 330 - 336, 1977). Male Sprague-Dawley rats (5 weeks old, Charles River Japan), fasted overnight, are given orally either vehicle (0.1% methyl cellulose or 5% Tween 80) or a test compound (1 ml per 100 grams body weight). Six hours after, the animals are sacrificed by cervical dislocation. The stomachs are removed and inflated with 1% formalin solution (10 ml). Stomachs are opened by cutting along the greater curvature. From the number of rats that showed at least one gastric ulcer or haemorrhaging erosion (including ecchymosis), the incidence of ulceration is calculated. Animals do not have access to either food or water during the experiment.

Data Analysis

Statistical program packages, SYSTAT (SYSTAT, INC.) and StatView (Abacus Concepts, Inc.) for Macintosh is used. Differences between test compound treated group and

660290 2 03 11 09

33 34

- 5 control group are tested for using ANOVA. The IC₅₀ (ED₃₀) values are calculated from the equation for the log-linear regression line of concentration (dose) versus percent inhibition.

COX-2 selectivity can be determined by ratio in terms of IC₅₀ value of COX-1 inhibition to COX-2 inhibition. In general, it can be said that a compound showing a COX-1/COX-2 inhibition ratio of more than 2 has good COX-2 selectivity.

660603 4 03 11 02

5

10

15

15

20

25

25

30

30

35

35

35

3 4

5 12. A method according to claim 5, wherein the 5HT₁ receptor agonist is administered in an amount from about .05 mg to about 100 mg per day, caffeine is administered in an amount from about 15 mg to about 200 mg per day, and the cyclooxygenase-2 inhibitor is administered in an amount from about 10 mg to about 300 mg per day.

10 13. A method according to claim 5, wherein the 5HT₁ receptor agonist is administered in an amount from about 0.5 mg to about 100 mg per day, caffeine is administered in an amount from 15 mg to about 200 mg per day, and the nonsteroidal antiinflammatory drug is administered in an amount from about 15 mg to about 2,000 mg per day.

606E930 209F1109

[illegible]

The present invention relates to a method of treating migraine in a mammal, including a human, by administering to the mammal a 5HT₁ receptor agonist and caffeine in combination with either a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor or a nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID). It also relates to pharmaceutical compositions containing a pharmaceutically acceptable carrier, a 5HT₁ receptor agonist and caffeine with either a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor or a nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID).

37 7

AGONISTAS DEL RECEPTOR 5HT₁, CAFEÍNA Y O UN INHIBIDOR DE LA COX-2 O
UN NSAID PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

La presente invención se refiere a un método para tratar la migraña en un mamífero, incluyendo los humanos, administrando al mamífero un agonista del receptor 5HT₁ y cafeína en combinación o con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID). Se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un vehículo farmacéutico aceptable, un agonista del receptor 5HT₁ y cafeína o con un inhibidor de la COX-2 o con un NSAID. Ejemplos de agonistas de los receptores 5HT₁ son los agonistas de uno o más de los receptores 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1C}, 5HT_{1D}, 5HT_{1E}, y 5HT_{1F}.

El uso combinado de los agonistas del 5HT₁, (por ejemplo, eletriptan, rizatriptan, naratriptan, sumatriptan, zolmitriptan) y la cafeína o con un inhibidor de la COX-2 o con un NSAID para el tratamiento agudo de la migraña ofrece mayor eficacia que las terapias usadas actualmente.

El tratamiento sintomático ayuda a aliviar el dolor asociado con la migraña. El tratamiento de interrupción se dirige a la patofisiología de la migraña y disminuye muchos de los síntomas de la migraña, incluyendo el dolor, náuseas, fotofobia y fonofobia.

Se ha demostrado que los NSAID ayudan en el tratamiento sintomático del dolor de cabeza de la migraña. Su combinación con el tratamiento de interrupción de los agonistas del 5HT₁, se espera que proporcione un efecto adicional a los del uso de cualquier tratamiento solo.

Los inhibidores de la COX-2 han evolucionado de los NSAID y se espera que tengan una eficacia similar con mayor seguridad y tolerancia. Al inhibir selectivamente a la isoenzima COX-2 asociada con la inflamación y el dolor, se puede esperar que los inhibidores de la COX-2 disminuyan el dolor de la migraña con menor o ningún efecto sobre la isoenzima COX-1. Esta isoenzima mantiene los entornos gastrointestinales y renales. Se cree que el efecto de los NSAID sobre la isoenzima COX-1 es el responsable de la gran incidencia de experiencias adversas gastrointestinales y renales asociadas con el tratamiento con los NSAID. Por tanto, el uso de los inhibidores de la COX-2 es ventajoso por su mayor seguridad y tolerancia.

Se ha encontrado que la cafeína es un analgésico adyuvante para numerosas condiciones incluyendo el dolor de cabeza y el dolor general (véase Laska *et al.*, JAMA, Vol. 252, 1711-1718 (1984), que se incorpora, como referencia, en su totalidad).

3b 7

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la migraña en un mamífero, incluyendo los humanos, que comprenden un agonista del receptor 5HT₁ o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y cafeína o con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), y un vehículo farmacéutico aceptable.

Esta invención se refiere también a un método para tratar la migraña en un mamífero, incluyendo los humanos, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad, que es efectiva para tratar la migraña, de una composición farmacéutica que comprende un agonista del receptor 5HT₁ o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y cafeína o con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), y un vehículo farmacéutico aceptable.

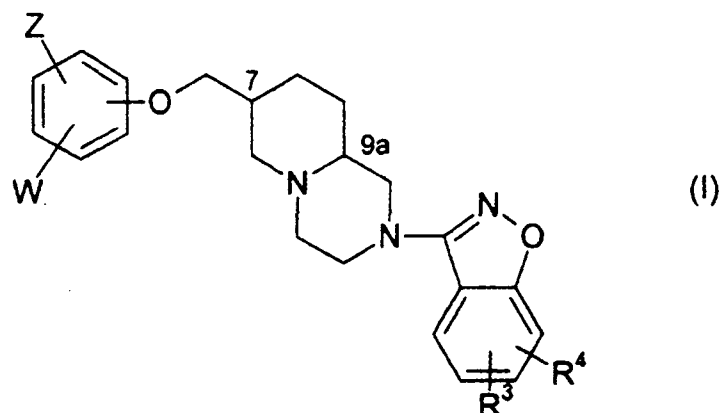
Esta invención se refiere también a un método para tratar la migraña en un mamífero, incluyendo los humanos, que comprende administrar a dicho mamífero un agonista del receptor 5HT₁ o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y cafeína o con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) en cantidades que hacen que la combinación de dichos tres agentes activos sea efectiva en el tratamiento o prevención de la migraña.

Las realizaciones preferidas de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la migraña y a métodos para tratar la migraña, como se ha descrito antes, donde el agonista del receptor 5HT₁ se selecciona entre eletriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, almotriptan, avitriptan, frovatriptan, alniditan, zolmitriptan, LY 334370, LY 306258, BMS-180048 y BMS-181885.

Otras realizaciones preferidas de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la migraña y a métodos para tratar la migraña, como se ha descrito antes, en los que el fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAD) se selecciona entre diclofenaco sódico, nabumetona, naproxeno, naproxeno sódico, ketorolaco e ibuprofeno.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la migraña y a métodos para tratar la migraña, como se ha descrito antes, en los que el agonista del receptor 5HT₁ es un compuesto de la fórmula

39



donde R^3 , R^4 , y Z se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, halógeno (por ejemplo, cloro, flúor, bromo o yodo), alquilo (C_1 - C_4) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor, alcoxi (C_1 - C_4) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor, y alcoxi (C_1 - C_4)-alquilo (C_1 - C_4) donde cada uno de los restos alquilo puede estar

5 opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor;

W es $-CH_2-O$ -alquilo (C_1 - C_6) donde el resto alquilo puede ser lineal o ramificado;

o W es $-CH_2NR^1R^2$ donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado;

10

o R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico saturado de cuatro miembros o un anillo monocíclico no aromático saturado o insaturado de cinco a siete miembros o un anillo bicíclico no aromático saturado o insaturado de siete a diez miembros, que puede contener opcionalmente uno o dos heteroátomos en adición al nitrógeno del NR^1R^2 , donde dichos heteroátomos se seleccionan independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y donde de uno a tres átomos de carbono del anillo, o uno de los átomos de nitrógeno del anillo, pueden estar opcional e independientemente sustituidos con alquilo (C_1 - C_4) lineal o ramificado, alcoxi (C_1 - C_6) lineal o ramificado, (alquil (C_1 - C_3) lineal o ramificado)-cicloalquilo (C_3 - C_7),

15 hidroxilo, amino, ciano, halógeno, aril-(alquilo (C_1 - C_3) lineal o ramificado), o heteroaril-(alquilo (C_1 - C_3) lineal o ramificado), donde dicho arilo se selecciona entre fenilo y naftilo y dicho heteroarilo se selecciona entre oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, triazolilo, tienilo, imidazolilo, pirazinilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, cinolinilo, piridinilo y pirimidinilo;

20

con la condición de que en cualquier anillo formado por NR^1R^2 : (a) no puede haber más de un átomo de oxígeno en el anillo; (b) no puede haber ningún resto hidroxilo, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, amino o alquilamino unido directamente a ningún átomo de nitrógeno del anillo; y (c) ningún carbono del anillo que está unido por un

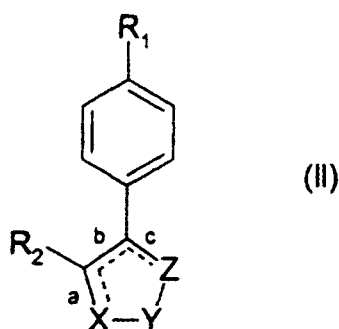
25

40

enlace doble a otro carbono del anillo y no es parte de un sistema de anillos aromáticos, puede estar unido a un átomo de oxígeno del anillo ni a un átomo de nitrógeno del anillo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 Otras realizaciones de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la migraña y a métodos para tratar la migraña, como se ha descrito antes, donde el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) es un compuesto de la fórmula



- 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde
X-Y-Z- se selecciona del grupo constituido por $-C(O)-O-CR^5(R^5)-$ donde el lado b es un doble enlace y los lados a y c son enlaces sencillos; y
R¹ se selecciona del grupo constituido por
(a) $S(O)_2CH_3$,
15 (b) $S(O)_2NH_2$,
R² se selecciona del grupo constituido por
(a) alquilo C₁₋₆,
(b) cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇,
(c) heteroarilo
20 (d) benzoheteroarilo
(e) fenilo mono- o di-sustituido donde el sustituyente se selecciona del grupo constituido por
(1) hidrógeno,
(2) halógeno,
25 (3) alcoxi C₁₋₆,
(4) alquil C₁₋₆-tio,
(5) CN,
(6) CF₃,
(7) alquilo C₁₋₆,
30 (8) N₃,

41

- (9) $-\text{CO}_2\text{H}$,
(10) $-\text{CO}_2$ -alquilo C_{1-4} ,
(11) $-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)-\text{OH}$,
(12) $-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)-\text{O}$ -alquilo C_{1-4} , y
5 (13)-alquil $\text{C}_{1-6}-\text{CO}_2\text{R}^5$;
 R^5 , R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por
(a) hidrógeno,
(b) alquilo C_{1-6} ,
10 o R^5 y R^6 , junto con el carbono al que están unidos, de un anillo carbonado monocíclico saturado que tiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos.

Descripción detallada de la invención

Las siguientes patentes y solicitudes de patentes dan ejemplos de agonistas del 5HT_1 que se pueden usar con la cafeína, en combinación o con un inhibidor de la
15 ciclooxigenasa-2 (COX-2) o con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), en las composiciones farmacéuticas y métodos de esta invención, y se refieren a métodos para preparar los mismos: patente de Estados Unidos 5.545.644, expedida el 13 de agosto de 1996; patente europea 776.323, concedida el 11 de febrero de 1998; pa-
tente de Estados Unidos 5.618.834, expedida el 8 de abril de 1997; solicitud de pa-
20 tente mundial PCT/EP98/04176, que se refiere a Estados Unidos y que se presentó el 1 de julio de 1998; patente europea 503.440, concedida el 18 de junio de 1998; pa-
tente de Estados Unidos 4.816.470, expedida el 28 de marzo de 1989; patente japo-
nesa 9.423.197, concedida el 30 de marzo de 1994; patente canadiense 1.241.004, concedida el 23 de agosto de 1988; patente europea 497.512, concedida el 24 de sep-
25 tiembre de 1997; patente de Estados Unidos 5.300.506, expedida el 15 de abril de 1994; solicitud de patente europea 711.769, publicada el 15 de mayo de 1996; solici-
tud de patente mundial WO 94/2460, publicada el 3 de febrero de 1994; patente de Estados Unidos 5.541.180, expedida el 30 de julio de 1996; solicitud de patente euro-
pea 591.280, publicada el 13 de abril de 1994; patente europea 639.192, concedida el
30 15 de mayo de 1996; solicitud de patente europea 674.621, publicada el 4 de octubre de 1995 y patente europea 486.666, concedida el 13 de agosto de 1997. Las anteriores patentes y solicitudes de patentes se incorporan aquí como referencia en su totali-
dad.

Las siguientes referencias están relacionadas con las propiedades farmacoló-
35 gicas de ciertos agonistas del 5HT_1 , mencionados antes, que se emplean en las reali-

42

zaciones preferidas de esta invención. Robert *et al.*, Cephalagia 18(6): 406, July/August 1998; Marathe *et al.*, Biopharm. Drug Dispos. 19(6): 381-94, September 1998; Saxena *et al.*, Eur. J. Pharmacol. 351 (3): 329-39, 26 June 1998; Goldstein *et al.*, Cephalagia 18(6): 410, July/August 1998; Buchan *et al.*, Cephalagia 18(6): 410, July/August 1998; Block *et al.*, Cephalagia 18(6): 409-10, July/August 1998; y Sheftell *et al.*, Cephalagia 18(6): 403-4, July/August 1998; Perry *et al.*, Drugs (New Zealand) 55(6):889-922, June 1998; Bomhof *et al.*, Cephalagia (Norway) 18(1): 33-7, January 1998; Klasson *et al.*, Headaches (United States) 37(10): 640-5, Nov./Dec. 1997; Goldstein *et al.*, Cephalagia (Norway) 16(7): 497-502, November 1996; Parsons *et al.*, J. Cardiovasc. Pharmacol. (United States) 32(2): 220-4, August 998; y Schoenen J., Curr. Opin. Neurol. 10(3): 237-43, June 1997. Estas referencias se incorporan aquí como referencia, en su totalidad.

Las siguientes patentes y solicitudes de patentes dan ejemplos de inhibidores de la ciclooxygenasa-2 (COX-2), que se pueden usar en combinación con un agonista del 5HT₁ y cafeína, en las composiciones farmacéuticas y métodos de esta invención, y se refieren a métodos para preparar los mismos: patente de Estados Unidos 5.817.700, expedida el 6 de octubre de 1998; solicitud de patente mundial WO97/28121, publicada el 7 de agosto de 1997; patente de Estados Unidos 5.767.291, expedida el 16 de junio de 1998; patente de Estados Unidos 5.436.265, expedida el 25 de julio de 1995; patente de Estados Unidos 5.474.995, expedida el 12 de diciembre de 1995; patente de Estados Unidos 5.536.752, expedida el 16 de julio de 1996; patente de Estados Unidos 5.550.142, expedida el 27 de agosto de 1996; patente de Estados Unidos 5.604.260, expedida el 18 de febrero de 1997; patente de Estados Unidos 5.698.584, expedida el 16 de diciembre de 1997; patente de Estados Unidos 5.710.140, expedida el 20 de enero de 1998; patente de Estados Unidos 5.840.746, expedida el 24 de noviembre de 1998; solicitud de patente de Gran Bretaña 986430, presentada el 25 de marzo de 1998; solicitud de patente mundial WO97/28120, publicada el 7 de agosto de 1997; solicitud de patente de Gran Bretaña 9800689, presentada el 14 de enero de 1998; solicitud de patente de Gran Bretaña 9800688, presentada el 14 de enero de 1998; solicitud de patente mundial WO94/14977, publicada el 7 de julio de 1994; solicitud de patente mundial WO98/43966, publicada el 8 de octubre de 1998; solicitud de patente mundial WO98/03484, publicada el 29 de enero de 1998; solicitud de patente mundial WO98/41516, publicada el 24 de septiembre de 1998; solicitud de patente mundial WO98/41511, publicada el 24 de septiembre de 1998; solicitud de patente de Gran

43

- Bretaña 2.319.032, expedida el 13 de mayo de 1998; solicitud de patente mundial WO96/37467, publicada el 28 de noviembre de 1996; solicitud de patente mundial WO96/37469, publicada el 28 de noviembre de 1996; solicitud de patente mundial WO96/36623, publicada el 21 de noviembre de 1996; solicitud de patente mundial
- 5 WO98/00416, publicada el 8 de enero de 1998; solicitud de patente mundial WO97/44027, publicada el 27 de noviembre de 1997; solicitud de patente mundial WO97/44028, publicada el 27 de noviembre de 1997; solicitud de patente mundial WO96/23786, publicada el 8 de agosto de 1996; solicitud de patente mundial WO97/40012, publicada el 30 de octubre de 1997; solicitud de patente mundial
- 10 WO96/19469, publicada el 27 de junio de 1996; solicitud de patente mundial WO97/36863, publicada el 9 de octubre de 1997; solicitud de patente mundial WO97/14691, publicada el 24 de abril de 1997; solicitud de patente mundial WO97/11701, publicada el 3 de abril de 1997; solicitud de patente mundial WO96/13483, publicada el 9 de mayo de 1996; solicitud de patente mundial
- 15 WO96/37468, publicada el 28 de noviembre de 1996; solicitud de patente mundial WO96/06840, publicada el 7 de marzo de 1996; solicitud de patente mundial WO94/26731, publicada el 24 de noviembre de 1994; solicitud de patente mundial WO94/20480, publicada el 15 de septiembre de 1994; patente de Estados Unidos 5.006.549, expedida el 9 de abril de 1991; patente de Estados Unidos 4.800.211, expedida el 24 de enero de 1989; patente de Estados Unidos 4.782.080, expedida el 1
- 20 de noviembre de 1988; patente de Estados Unidos 4.720.503, expedida el 19 de enero de 1988; patente de Estados Unidos 4.760.086, expedida el 26 de julio de 1988; patente de Estados Unidos 5.068.248, expedida el 26 de noviembre de 1991; patente de Estados Unidos 5.859.257, expedida el 12 de enero de 1999; solicitud de patente
- 25 mundial WO98/47509, publicada el 29 de octubre de 1998; solicitud de patente mundial WO98/47890, publicada el 29 de octubre de 1998; solicitud de patente mundial WO98/43648, publicada el 8 de octubre de 1998; solicitud de patente mundial WO98/25896, publicada el 18 de junio de 1998; solicitud de patente mundial WO98/22101, publicada el 28 de mayo de 1998; solicitud de patente mundial
- 30 WO98/16227, publicada el 23 de abril de 1998; solicitud de patente mundial WO98/06708, publicada el 19 de febrero de 1998; solicitud de patente mundial WO97/38986, publicada el 23 de octubre de 1997; patente de Estados Unidos 5.663.180, expedida el 2 de septiembre de 1997; solicitud de patente mundial WO97/29776, publicada el 21 de agosto de 1997; solicitud de patente mundial
- 35 WO97/29775, publicada el 21 de agosto de 1997; solicitud de patente mundial

44 /

- WO97/29774, publicada el 21 de agosto de 1997; solicitud de patente mundial
WO97/27181, publicada el 31 de julio de 1997; solicitud de patente mundial
WO95/11883, publicada el 4 de mayo de 1995; solicitud de patente mundial
WO97/14679, publicada el 24 de abril de 1997; solicitud de patente mundial
5 WO97/11704, publicada el 3 de abril de 1997; solicitud de patente mundial
WO96/41645, publicada el 27 de diciembre de 1996; solicitud de patente mundial
WO96/41626, publicada el 27 de diciembre de 1996; solicitud de patente mundial
WO96/41625, publicada el 27 de diciembre de 1996; solicitud de patente mundial
WO96/38442, publicada el 5 de diciembre de 1996; solicitud de patente mundial
10 WO96/38418, publicada el 5 de diciembre de 1996; solicitud de patente mundial
WO96/36617, publicada el 21 de noviembre de 1996; solicitud de patente mundial
WO96/24585, publicada el 15 de agosto de 1996; solicitud de patente mundial
WO96/24584, publicada el 15 de agosto de 1996; solicitud de patente mundial
WO96/16934, publicada el 6 de junio de 1996; solicitud de patente mundial
15 WO96/03385, publicada el 8 de febrero de 1996; solicitud de patente mundial
WO96/12703, publicada el 2 de mayo de 1996; solicitud de patente mundial
WO96/09304, publicada el 28 de marzo de 1996; solicitud de patente mundial
WO96/09293, publicada el 28 de marzo de 1996; solicitud de patente mundial
WO96103392, publicada el 8 de febrero de 1996; solicitud de patente mundial
20 WO96/03388, publicada el 8 de febrero de 1996; solicitud de patente mundial
WO96/03387, publicada el 8 de febrero de 1996; solicitud de patente mundial
WO96/02515, publicada el 1 de febrero de 1996; solicitud de patente mundial
WO96/02486, publicada el 1 de febrero de 1996; patente de Estados Unidos
5.476.944, expedida el 19 de diciembre de 1995; solicitud de patente mundial
25 WO95130652, publicada el 16 de noviembre de 1995; patente de Estados Unidos
5.451.604, publicada el 19 de septiembre de 1995; solicitud de patente mundial
WO95/21817, publicada el 17 de agosto de 1995; solicitud de patente mundial
WO95/21197, publicada el 10 de agosto de 1995; solicitud de patente mundial
WO95/15315, publicada el 8 de junio de 1995; patente de Estados Unidos 5.504.215,
30 expedida el 2 de abril de 1996; patente de Estados Unidos 5.508.426, expedida el 16
de abril de 1996; patente de Estados Unidos 5.516.907, expedida el 14 de mayo de
1996; patente de Estados Unidos 5.521.207, expedida el 28 de mayo de 1998; patente
de Estados Unidos 5.753.688, expedida el 19 de mayo de 1998; patente de Estados
Unidos 5.760.068, expedida el 2 de junio de 1998; patente de Estados Unidos
35 5.420.343, expedida el 30 de mayo de 1995; solicitud de patente mundial

WO95/30656, publicada el 16 de noviembre de 1995; patente de Estados Unidos 5.393.790, expedida el 28 de febrero de 1995; y solicitud de patente mundial WO94/27980, publicada el 8 de febrero de 1994. Las anteriores patentes y solicitudes de patentes se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

5 El término "tratar", como se usa aquí, se refiere a retrasar o invertir el progreso, o aliviar o prevenir el trastorno o la condición a los que se aplica el término "tratar", o uno o más síntomas de tal trastorno o condición. El término "tratamiento", como se usa aquí, se refiere al acto de tratar un trastorno o condición, tal como se ha definido anteriormente el término "tratar".

10 Esta invención se refiere tanto a los métodos para tratar la migraña en los que el agonista del receptor 5HT₁ y la cafeína, ya sea con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), se administran juntos, como parte de la misma composición farmacéutica, como también a los métodos en los que estos tres agentes activos se administran por separado, como parte de
15 un apropiado régimen de dosificación destinado a obtener los beneficios de la terapia de asociación. El régimen de dosificación apropiado, la cantidad de cada dosis administrada, y los intervalos entre dosis de los agentes activos dependerá del agonista del 5HT₁, del inhibidor de la COX-2 o del NSAID, a ser usados, del tipo de formulaciones farmacéuticas que se usan, de las características del sujeto a ser tratado y de la gravedad de la migraña. Generalmente, para realizar los métodos de esta invención, el
20 agonista del receptor 5HT₁ se administra oralmente a un adulto humano con un peso medio de 70 kg en una cantidad que varía desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 100 mg al día, en dosis única o dividida, y la cafeína, el inhibidor de la COX-2 o el NSAID, se administran en dosis única o dividida. La cafeína se administra en cantidades que varían desde aproximadamente 15 mg hasta aproximadamente
25 200 mg al día, preferiblemente de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 100 mg al día, dependiendo de la gravedad del dolor de cabeza y de la vía de administración. Los inhibidores de la COX-2, generalmente, se administran en cantidades que varían desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 300 mg al día, dependiendo del inhibidor de la COX-2, de la gravedad del dolor de cabeza y de la vía de
30 administración. Los NSAID, generalmente, se administran en cantidades que varían desde aproximadamente 15 mg hasta aproximadamente 2.000 mg al día, dependiendo del NSAID, de la gravedad del dolor de cabeza y de la vía de administración. Los inhibidores de la COX-2 y los NSAID, se pueden administrar oralmente, intranasalmente,
35 intravenosamente, como un supositorio rectal o usando una formulación "rápida" (esto

46

es, que permite que el medicamento se disuelva en la boca sin necesidad de usar agua).

Las siguientes tablas dan ejemplos de los intervalos de dosificación preferidos de ciertos agonistas específicos del receptor 5HT₁ y de la cafeína cuando se usa en combinación o con inhibidores de la COX-2 o con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (los NSAID).

TABLA 1

AGONISTA DEL 5HT ₁	INTERVALO DE DOSIS PARA EL MEDICAMENTO TOMADO	INTERVALO DE DOSIS PARA EL MEDICAMENTO TOMADO INTRANASALMENTE (mg)
Eletriptan	20 a 80	-
Rizatriptan	5 a 10	-
Zolmitriptan	1 a 5	-
Sumatriptan	25 a 100	5 a 20
Naratriptan	1 a 5	-
Dihidroergotamina	-	0,5 a 2
Ergotamina	0,5 a 2	-

TABLA 2

CAFEÍNA	INTERVALO DE DOSIS (mg)
	15 a 200

10

TABLA 3

INHIBIDORES DE LA COX-2	INTERVALO DE DOSIS (mg) P.O.
VIOXX TM	10 a 100

TABLA 4

LOS NSAID	INTERVALO DE DOSIS (mg)
Diclofenaco sódico	50 a 100
Nabumetona	500 a 2000
Naproxeno	200 a 825
Naproxeno sódico	200 a 825
Ketorolaco	15 a 60 I.M. o I.V.; 10 a 30 P.O.
Ibuprofeno	200 a 800

Los agonistas del receptor 5HT₁ y la cafeína ya sea con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), que se emplean en las composiciones farmacéuticas y métodos de esta invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar solos (los tres agentes
5 activos administrados juntos o por separado) o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Se pueden formular de forma convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Tales compuestos se pueden administrar oralmente, bucalmente, intranasalmente, parenteralmente (por ejemplo, intravenosamente, intramuscularmente o subcutáneamente) o rectalmente, o
10 en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

Para administración oral (los tres agentes activos administrados juntos o por separado), las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes, (por ejemplo, almidón de maíz pregelati-
15 nizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); agentes de relleno (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos se pueden recubrir por métodos bien conocidos en la técnica.
20 Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden estar presentes como un producto seco para reconstitución con agua o con otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejem-
25 plo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o sales hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, los parahidroxibenzoatos de metilo o propilo o el ácido sórbico).

Para administración bucal la composición (los tres agentes activos administra-
30 dos juntos o por separado), pueden tomar la forma de comprimidos o comprimidos para chupar formulados de forma convencional.

Los agonistas del 5HT₁ de la invención y sus sales y la cafeína ya sea con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o con un fármaco antiinflamatorio no esteroi-
35 deo (NSAID), se pueden formular para administración parenteral (los tres agentes activos administrados juntos o por separado), por inyección, incluyendo el uso de técnicas

convencionales de cateterización o infusión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosis unitarias, por ejemplo, en ampollas, o en envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Alternativamente, los ingredientes activos (los tres agentes activos administrados juntos o por separado), pueden estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Los agonistas del 5HT₁ de esta invención y sus sales y la cafeína o con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), se pueden formular también (los tres agentes activos administrados juntos o por separado) en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases convencionales de supositorios tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención (los tres agentes activos administrados juntos o por separado) se liberan de forma conveniente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente de pulverización por bombeo que se exprime o se bombea por el paciente o como una presentación de pulverización en aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un adecuado propelente, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorotrifluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosis se puede determinar proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. El recipiente presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y cartuchos (hechos por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla de polvo de un compuesto de la invención y una base adecuada de polvo tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones en aerosol (los tres agentes activos administrados juntos o por separado) para el tratamiento de la migraña en el adulto humano medio, se hacen preferiblemente de tal forma que cada dosis medida o "embolada" de aerosol contiene de 20 µg a 1000 µg de los compuestos activos de la invención. La dosis total diaria con un aerosol estará generalmente dentro del intervalo de aproximadamente 100 µg a 10 mg. La administración puede hacerse varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, administrando, por ejemplo 1, 2 o 3 dosis cada vez.

La actividad antagonista del receptor 5HT₁ de un compuesto o sal se puede medir en ensayos de unión al receptor *in vitro* como se describe para el receptor 5HT_{1A}, usando corteza cerebral de rata como la fuente del receptor y [³H]8-OH-DPAT como el radioligando (D. Hoyer *et al.*, Europ. J. Pharmacol., 1985; 118:13), y como se

5 ha descrito para el receptor 5HT_{1D}, usando cola de bovinos como la fuente del receptor y [³H]5-HT como el radioligando (R.E. Heuring and S.J. Peroutka, J. Neuroscience, 1987; 7:894).

La actividad *in vitro* de un compuesto en el sitio de unión al 5-HT_{1D} se puede determinar según el siguiente procedimiento. El tejido caudal bovino se homogeniza y

10 se suspende en 20 volúmenes de una solución tampón que contiene TRIS-hidrocloruro (hidrocloruro de tris[hidroximetil]aminometano) 50 mM a un pH de 7,7. El homogenado se centrifuga entonces a 45.000 g durante 10 minutos. Se elimina después el sobrenadante y el sedimento resultante se resuspende en aproximadamente 20 volúmenes de solución tampón de TRIS-hidrocloruro 50 mM a pH 7,7. Esta suspensión se pre-

15 incuba entonces durante 15 minutos a 37 °C, tras lo cual se centrifuga de nuevo la suspensión a 45.000 g durante 10 minutos y se elimina el sobrenadante. El sedimento resultante (aproximadamente 1 gramo) se resuspende en 150 ml de una solución tampón de TRIS-hidrocloruro 15 mM que contiene ácido ascórbico al 0,01 por ciento con un pH final de 7,7 y que contiene también pargilina 10 mM y cloruro de calcio (CaCl₂) 4

20 mM. La suspensión se mantiene sobre hielo durante al menos 30 minutos antes de su uso.

El inhibidor, el testigo o el vehículo se incuban entonces según el siguiente procedimiento. A 50 ml de una solución de 20 por ciento de dimetilsulfóxido (DMSO)/80 por ciento de agua destilada, se añaden 200 ml de 5-hidroxitriptamina tritiada (2 nM)

25 en una solución tampón de TRIS-hidrocloruro 50 mM que contiene ácido ascórbico al 0,01 por ciento a pH 7,7 y que contiene también pargilina 10 mM y cloruro de calcio 4 mM, más 8-hidroxi-DPAT (dipropilaminotetralina) 100 nM y mesulergina 100 nM. Se añaden a esta mezcla 750 ml de tejido caudal bovino, y la suspensión resultante se agita en vórtice para asegurar una suspensión homogénea. Se incuba entonces la

30 suspensión en un baño de agua con agitación durante 30 minutos a 25 °C. Una vez terminada la incubación, se filtra la suspensión usando filtros de fibra de vidrio (por ejemplo, filtros Whatman GF/B). El sedimento se lava entonces tres veces con 4 ml de una solución tampón de TRIS-hidrocloruro 50 mM a pH 7,7. El sedimento se pone entonces en un vial para centelleo con 5 ml de fluido de centelleo (aquasol 2) y se deja

35 estar durante toda la noche. El porcentaje de inhibición se puede calcular para cada

50
A
/

dosis del compuesto. Después se puede calcular el valor IC_{50} a partir de los valores de porcentaje de inhibición..

La capacidad de un compuesto o sal para unirse a los receptores 5-HT_{1A}, se puede determinar según el siguiente procedimiento. Se homogeniza el tejido de la corteza cerebral de rata y se divide en lotes de muestras de 1 gramo y se diluye con 10 volúmenes de solución 0,32 M de sacarosa. La suspensión se centrifuga entonces a 900 g durante 10 minutos y se separa el sobrenadante y se recentrifuga a 70.000 g durante 15 minutos. Se elimina el sobrenadante y el sedimento resultante se resuspende en 10 volúmenes de solución tampón de TRIS-hidrocloruro 15 mM a pH 7,5. La suspensión se deja incubar durante 15 minutos a 37 °C. Después de completar la pre-incubación, la suspensión se centrifuga a 70.000 g durante 15 minutos y se elimina el sobrenadante. El sedimento del tejido resultante se resuspende en una solución tampón de TRIS-hidrocloruro 50 mM a pH 7,7 que contiene cloruro de calcio 4 mM y ácido ascórbico al 0,01 por ciento. El tejido se almacena a -70 °C hasta que se vaya a utilizar en un experimento. El tejido se puede descongelar inmediatamente antes de su uso, diluir con pargilina 10 mM y mantener sobre hielo.

El tejido se incuba entonces según el siguiente procedimiento. Cincuenta microlitros del testigo, inhibidor, o vehículo (concentración final 1 por ciento en DMSO) se preparan a diferentes dosis. A esta solución se añaden 200 ml de DPAT tritado a una concentración de 1,5 nM en una solución tampón de TRIS-hidrocloruro 50 mM a pH 7,7 que contiene cloruro de calcio 4 mM, ácido ascórbico al 0,01 por ciento y pargilina. A esta solución se añaden entonces 750 ml del tejido y la suspensión resultante se agita en vórtice para asegurar la homogeneidad. Se incuba entonces la suspensión en un baño de agua con agitación durante 30 minutos a 37 °C. Se filtra después la suspensión, se lava dos veces con 4 ml de una solución tampón de TRIS-hidrocloruro 10 mM a pH 7,5 que contiene cloruro de sodio 154 mM. El porcentaje de inhibición se puede calcular para cada dosis del compuesto, testigo o vehículo. Los valores de IC_{50} se calculan a partir de los porcentajes de inhibición.

Las actividades de los compuestos agonistas y antagonistas sobre los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1D} se pueden determinar usando una única concentración de saturación según el siguiente procedimiento. Se decapitan cobayas machos Hartley y los receptores 5-HT_{1A} se sacan del hipocampo por disección, mientras que los receptores 5-HT_{1D} se obtienen cortando a 350 mM sobre un troceador de tejido McIlwain y sacando por disección la sustancia nigra de los cortes apropiados. Los tejidos individuales se homogenizan en solución tampón HEPES 5 mM que contiene EGTA 1 mM (pH 7,5)

31

usando un homogenizador de vidrio-Teflon® manejado a mano y se centrifugan a 35.000 x g durante 10 minutos a 4 °C. Los sedimentos se resuspenden en solución tampón HEPES 100 mM que contiene EGTA 1 mM (pH 7,5) hasta una concentración final de proteínas de 20 mg (hipocampo) o 5 mg (sustancia nigra) de proteínas por tubo. Se añaden los siguientes agentes de forma que la mezcla de reacción de cada tubo contiene MgCl₂ 2,0 mM, ATP 0,5 mM, cAMP 1,0 mM, IBMX 0,5 mM, fosfocreatina 10 mM, creatina-fosfoquinasa 0,31 mg/ml, GTP 100 mM y 0,5-1 microcurios de [³²P]-ATP (30 Ci/mmol: NEG-003 - New England Nuclear). Se inicia la incubación por la adición del tejido a tubos de microcentrífuga siliconados (por triplicado) a 30 °C durante 15 minutos. Cada tubo recibe 20 ml de tejido, 10 ml de fármaco o de solución tampón (a una concentración final de 10X), 10 ml de agonista 32 nM o de solución tampón (a una concentración final de 10X), 20 ml de forskolina (concentración final 3 mM) y 40 ml de la mezcla de reacción precedente. Se termina la incubación por la adición de 100 ml de SDS al 2%, cAMP 1,3 mM, solución de ATP 45 mM que contiene 40.000 dpm de [³H]-cAMP (30 Ci/mmol: NET-275 - New England Nuclear) para hacer seguimiento de la recuperación de cAMP de las columnas. La separación de [³²P]-ATP y [³²P]-cAMP se lleva a cabo usando el método de Salomon *et al.*, Analytical Biochemistry, 1974, 58, 541-548. Se mide la radiactividad por conteo de centelleo líquido. La máxima inhibición se define por medio del (R)-8-OH-DPAT 10 mM para los receptores 5-HT_{1A}, y por 5-HT 320 nM para los receptores 5-HT_{1D}. El porcentaje de las inhibiciones causadas por los compuestos de ensayo se calculan entonces en relación con el efecto inhibitor de (R)-8-OH-DPAT para los receptores 5-HT_{1A}, o de 5-HT para los receptores 5-HT_{1D}. La inversión de la inhibición, inducida por el agonista, de la actividad de adenilato-ciclasa estimulada por la forskolina, se calcula en relación con el efecto del agonista 32 nM.

Los compuestos se pueden ensayar *in vivo* en cuanto a su actividad de antagonismo de la hipotermia inducida por el agonista del 5-HT_{1D} en cobayas, según el siguiente procedimiento.

Cobayas machos Hartley de Charles River, con un peso de 250-275 gramos a la llegada y 300-600 gramos en el momento del ensayo, sirven como sujetos en el experimento. Los cobayas se mantienen en condiciones de laboratorio estándar con un programa de iluminación de 7 a.m. hasta 7 p.m. durante al menos siete días antes del experimento. El alimento y el agua están disponibles *ad libitum* hasta el momento del ensayo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como soluciones en un

volumen de 1 ml/kg. El vehículo usado varía dependiendo de la solubilidad del compuesto. Los compuestos de ensayo se administran típicamente o bien oralmente (p.o.), sesenta minutos antes de un agonista del 5-HT_{1D}, tal como [3-(1-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(3-nitropiridin-3-il)-amina, o bien subcutáneamente (s.c.) 0 minutos antes de dicho agonista, que se puede preparar como se describe en la publicación PCT WO93/11106, publicada el 10 de junio de 1993, y que se administra a dosis de 5,6 mg/kg, s.c. Antes de que se tome una primera lectura de temperatura, cada cobaya se coloca en una caja de zapatos de plástico claro que contiene astillas de madera y un suelo de rejilla metálica y se deja que se aclimate al entorno durante 30 minutos. Los animales se vuelven entonces a la misma caja de zapatos después de cada lectura de temperatura. Antes de cada medida de temperatura cada animal se sujeta firmemente con una mano durante un periodo de 30 segundos. Un termómetro digital con una pequeña sonda para animales se usa para las medidas de temperatura. La sonda está hecha de nilón semi-flexible con una punta de epoxi. La sonda de temperatura se inserta 6 cm dentro del recto y se mantiene allí durante 30 segundos o hasta que se obtiene una lectura estable. Entonces se registran las temperaturas.

En los experimentos de cribado p.o., se hace una lectura de la temperatura en la línea base "pre-fármaco" a los -90 minutos, se administra el compuesto de ensayo a los -60 minutos y se toma una lectura adicional a los -30 minutos. Entonces se administra el agonista del 5-HT_{1D} a los 0 minutos y se toman las temperaturas a los 30, 60, 120 y 240 minutos más tarde.

En los experimentos de cribado subcutáneo, se hace una lectura de la temperatura en la línea base pre-fármaco a los -30 minutos. El compuesto de ensayo y los agonistas del 5-HT_{1D} se administran concurrentemente y se toman las temperaturas a los 30, 60, 120 y 240 minutos más tarde.

Los datos se analizan con análisis de doble vía de las variantes, con medidas repetidas en análisis de Newman-Keuls *post hoc*.

La actividad del agonista del 5-HT₁ se puede determinar por los ensayos *in vitro* de unión al receptor, como se ha descrito para el receptor 5-HT_{1A} usando corteza cerebral de rata como la fuente del receptor y [³H]8-OH-DPAT como el radioligando [D. Hoyer *et al.*, Europ. J. Pharmacol., **118**, 13 (1985)], y como se ha descrito para el receptor 5HT_{1D}, usando cola de bovinos como la fuente del receptor y [³H]serotonina como el radioligando [(R.E. Heuring and S.J.Peroutka, J. Neuroscience,; **7**:894 (1987)]. De los compuestos ensayados, todos presentaron una IC₅₀ en cualquier ensayo de 1 mM o menos.

53

Los compuestos y sales se pueden evaluar como agentes anti-migraña ensayando la extensión a la que ellos imitan al sumatriptan en la contracción de la tira de vena safena aislada del perro (P.P.A. Humphrey *et al.*, Br. J. Pharmacol., 1988; 94: 1128.). Este efecto puede ser bloqueado por la metiotepina, un conocido antagonista de la serotonina. Se sabe que el sumatriptan es útil en el tratamiento de la migraña y produce un aumento selectivo de la resistencia vascular de la carótida en el perro anestesiado. Ha sido sugerido que ésta es la base de su eficacia por Fenwick *et al.*, British Journal de Pharmacology., 1989; 96: 83.

La actividad de los inhibidores de la COX-2 de la presente invención se puede demostrar por los siguientes ensayos.

Ensayo de la COX-1 con base de células humanas

Se obtiene sangre periférica humana de voluntarios sanos y se diluye a 1/10 de su volumen con solución de citrato de sodio al 3,8 %. Se obtiene inmediatamente el plasma rico en plaquetas y se lava con cloruro de sodio 0,14 M que contiene Tris-HCl 12 mM (pH 7,4) y EDTA 1,2 mM. Se lavan entonces las plaquetas con solución tampón de plaquetas (solución tampón de Hanks (libre de Ca) que contiene BSA al 0,2 % y Hepes 20 mM). Finalmente, las plaquetas humanas lavadas (HWP) se suspenden en solución tampón de plaquetas a la concentración de $2,85 \times 10^8$ células/ml y se almacenan a temperatura ambiente hasta su uso. La suspensión de HWP (alícuotas de 70 μ l, final $2,0 \times 10^7$ células/ml) se pone en una placa con fondo en U de 96-pocillos y se añaden alícuotas de 10 μ l de CaCl_2 12,6 mM. Se incuban las placas con A23187 (final 10 μ M, Sigma) con el compuesto de ensayo (0,1 - 100 μ M) disuelto en DMSO (concentración final; inferior a 0,01 %) a 37 °C durante 15 minutos. Se para la reacción por adición de EDTA (final 7,7 mM) y se cuantifica el TxB2 en el sobrenadante, utilizando un kit de radioinmunoensayo (Amersham) según el procedimiento del fabricante.

Ensayo de la COX-2 con base de células humanas

Inhibición de la actividad de la COX-2 después de inducción de la COX-2 por hIL-1 β

El ensayo de la COX-2 con base de células humanas se lleva a cabo como se ha descrito previamente (Moore *et al.*, Inflam. Res., 45, 54, 1996). Las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC, Morinaga) confluentes, en una placa con fondo en U de 96-pocillos se lavan con 100 μ l de RPMI1640 que contiene FCS al 2 % y se incuban con hIL-1 β (concentración final 300 U/ml, R & D Systems) a 37 °C durante 24 h. Después de lavadas, las HUVEC activadas se estimulan con A23187 (concentración final 30 μ M) en solución tampón de Hanks que contiene BSA al 0,2 %, Hepes 20 mM y el compuesto de ensayo (0,1 nM - 100 μ M) disuelto en DMSO (concen-

tración final; inferior a 0,01 %) a 37 °C durante 15 minutos. Se cuantifica en el sobrenadante el 6-ceto-PGF1 α , metabolito estable de PGI₂, después de dilución adecuada, utilizando un kit de radioinmunoensayo (Amersham) según el procedimiento del fabricante.

5 Inhibición de la COX-2 durante la fase de inducción

Células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC, Morinaga) confluentes, en una placa con fondo en U de 96-pocillos se lavan con 100 μ l de RPMI1640 que contiene FCS al 2 % y el compuesto de ensayo (0,1 nM - 100 μ M) disuelto en DMSO (concentración final; inferior a 0,01 %) y se incuban con hIL-1 β (concentración final 300 U/ml, R & D Systems) a 37 °C durante 24 h. Después de lavadas, las HUVEC se estimulan con A23187 (concentración final 30 μ M) en solución tampón de Hanks que contiene BSA al 0,2 %, Hepes 20 mM a 37 °C durante 15 minutos. Se cuantifica en el sobrenadante el 6-ceto-PGF1 α , metabolito estable de PGI₂, después de dilución adecuada, utilizando un kit de radioinmunoensayo (Amersham) según el procedimiento del fabricante.

Ensayos In vivo

Edema de la pata inducido por carragenina en ratas

Ratas macho Sprague-Dawley (5 semanas de edad, Charles River Japón) se mantienen en ayunas durante toda la noche. Se dibuja una línea usando un marcador por encima del maléolo de la pata trasera derecha y se mide el volumen (V₀) de la pata por el desplazamiento del agua usando un pletismómetro (Muromachi). Se administra a los animales oralmente o bien el vehículo (metilcelulosa al 0,1 % o Tween 80 al 5%) o bien un compuesto de ensayo (2,5 ml por 100 gramos de peso corporal). Una hora más tarde, los animales se inyectan entonces intradérmicamente con λ -carragenina (0,1 ml de una suspensión al 1 % p/v en solución salina, Zushikagaku) en la pata trasera derecha (Winter *et al.*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544, 1962; Lombardino *et al.*, Arzneim. Forsch., 25, 1629, 1975) y tres horas más tarde, se mide el volumen (V₃) de la pata y se calcula el aumento de volumen (V₃-V₀). Puesto que la inhibición máxima alcanzable con los NSAID es 60-70 %, se calculan los valores de la ED₃₀.

Ulceración gástrica en ratas

La ulcerogenicidad gástrica del compuesto de ensayo se evalúa por una modificación del método convencional (Ezer *et al.*, J. Pharm. Pharmacol., 28, 655, 1976; Cashin *et al.*, J. Pharm. Pharmacol., 29, 330 - 336, 1977). A ratas macho Sprague-Dawley (5 semanas de edad, Charles River Japón) mantenidas en ayunas durante

- toda la noche, se les administra oralmente o bien el vehículo (metilcelulosa al 0,1 % o Tween 80 al 5%) o un compuesto de ensayo (1 ml por 100 gramos de peso corporal). Seis horas más tarde, se sacrifican los animales por dislocación cervical. Se separan los estómagos y se inflan con una solución de formalina al 1 % (10 ml). Se abren los
- 5 estómagos cortando a lo largo de la curvatura mayor. Se calcula la incidencia de ulceración a partir del número de ratas que muestran al menos una úlcera gástrica o una erosión hemorrágica (incluyendo equimosis). Los animales no tienen acceso ni al agua ni a los alimentos durante el experimento.

Análisis de los datos

- 10 Se utilizan los paquetes de programas estadísticos SYSTAT (SYSTAT, INC.) y StatView (Abacus Concepts, Inc.) para Macintosh. Las diferencias entre el grupo tratado con el compuesto de ensayo y el grupo testigo se analizan usando ANOVA. Los valores de IC_{50} (ED_{30}) se calculan a partir de la ecuación para la curva de regresión log-lineal de la concentración (dosis) frente al porcentaje de inhibición.
- 15 La selectividad para la COX-2 se puede determinar por relación en términos del valor de IC_{50} de la inhibición de la COX-1 a la inhibición de la COX-2. En general, se puede decir que un compuesto que presenta un relación de inhibición COX-1/COX-2 superior a 2 tiene una buena selectividad para la COX-2.

56
X

REIVINDICACIONES

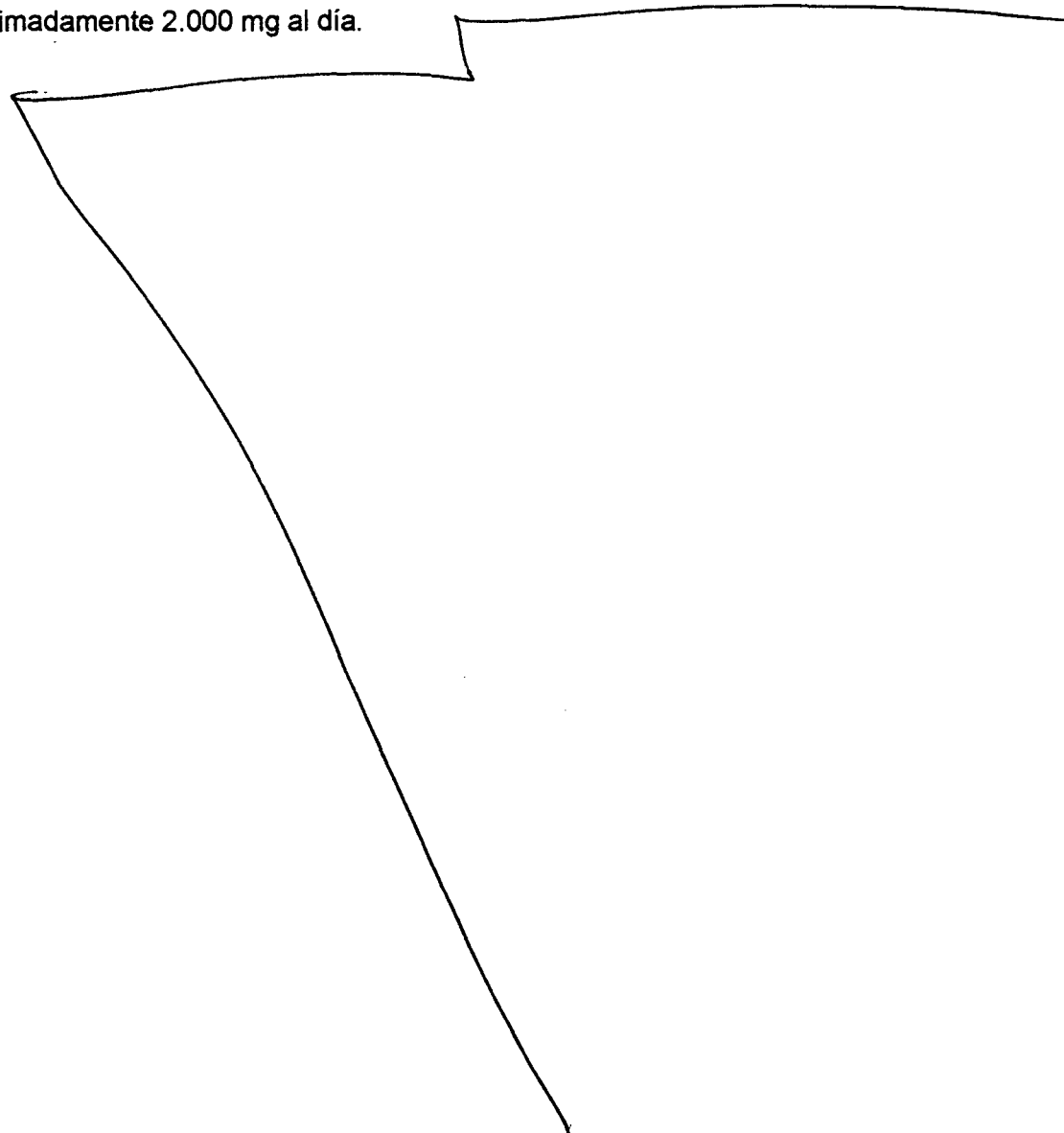
1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la migraña que comprende un agonista del receptor 5HT₁ o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y cafeína o con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), y un vehículo farmacéutico aceptable.
2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde el agonista del receptor 5HT₁ se selecciona entre eletriptan, rizatriptan, zolmitriptan, sumatriptan y naratriptan.
3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde el fármaco antiinflamatorio no esteroideo se selecciona entre diclofenaco sódico, nabumetona, naproxeno sódico, ketorolaco e ibuprofeno.
4. Un método para tratar la migraña en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva antimigraña de una composición farmacéutica según la reivindicación 1.
5. Un método para tratar la migraña en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero un agonista del receptor 5HT₁ o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y cafeína o con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 o con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, en cantidades que hacen que la combinación de dichos tres agentes activos sea efectiva en el tratamiento de la migraña.
6. Un método según la reivindicación 5, donde el agonista del receptor 5HT₁ se selecciona entre eletriptan, rizatriptan, zolmitriptan, sumatriptan y naratriptan.
7. Un método según la reivindicación 5, donde el fármaco antiinflamatorio no esteroideo se selecciona entre diclofenaco sódico, nabumetona, naproxeno sódico, ketorolaco e ibuprofeno.
8. Un método según la reivindicación 5, donde el agonista del receptor 5HT₁, la cafeína, y el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 se administran por separado, de acuerdo con un régimen de dosificación que hace que la combinación de los agentes activos administrados por separado, sea efectiva en el tratamiento de la migraña.
9. Un método según la reivindicación 5, donde el agonista del receptor 5HT₁, la cafeína, y el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 se administran juntos, de acuerdo con un régimen de dosificación que hace que la combinación de los agentes activos administrados, sea efectiva en el tratamiento de la migraña.
10. Un método según la reivindicación 5, donde el agonista del receptor 5HT₁, la cafeína, y el fármaco antiinflamatorio no esteroideo se administran por separado, de acuerdo con un régimen de dosificación que hace que la combinación de los agentes

1

5

10

15



58 58

AGONISTAS DEL RECEPTOR 5HT₁, CAFEINA Y O UN INHIBIDOR DE LA COX-2 O
UN NSAID PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

Resumen

La presente invención se refiere a un método para tratar la migraña en un mamífero, incluyendo los humanos, administrando al mamífero un agonista del receptor 5HT₁ y cafeína en combinación o con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID). Se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un vehículo farmacéutico aceptable, un agonista del receptor 5HT₁ y cafeína o con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID).

REQUISITOS MINIMOS PARA ADM

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00039186 00000000

Folios: 63

Fecha (AMD): 2000-05-26 17:02:16

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante 1 []
- Nombre e identificación del Inventor 1 []
- Título o nombre de la Invención 1 []
- Descripción 39 []
- Reivindicaciones 58 []
- Resumen 60 []
- 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

2002-05-29
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-39186

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 002 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 S.I.C.). |
| SI ☒ | NO ☐ | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

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

Santafé de Bogotá, D.C., 29 de Mayo del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

1º EXAMEN DE FORMA

2000-06-05

430

Radicación nº 0039186

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1066

IPC: A61K 31/52

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 y 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 del 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 de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 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., 05 DE JUNIO DE 2000

202012

Expediente 00-39186

Auto 1896

66 62

2003-03-22

430

LA JEFE DE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TENIENDO EN CUENTA:

PRIMERO: Que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 13 y 14 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena y los artículos 3 y 4 del Decreto 117 de 1994.

SEGUNDO: Que el solicitante hizo manifestación expresa pidiendo que la solicitud sea publicada a los 18 meses contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud, esto es el día 26 de Noviembre del 2001.

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor CARLOS R. OLARTE, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Enviar el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 23 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, teniendo en cuenta la oportunidad señalada.

CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____.

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

Santafé de Bogotá D.C., 12-04-2005 el extracto de esta solicitud fue publicado en el N° 514 (de fecha 22-03-02) de la Gaceta de la Propiedad Industrial. El término hábil señalado por la ley expiró el 27-06-02 y SI NO X se presentaron observaciones por parte de terceros.