

00 63084

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)

GEORGE HARRY SANDS

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

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

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☐

NO ☒

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☐

(33) País

(32) Fecha

(31) No. Solicitud

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

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

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

2

2

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** ☒
-  Recibo 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 ☒
-  Dibujos, planos necesarios ☐
- Capítulo reivindicatorio ☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato ☒
- Tarjeta archivo temático según formato ☒
- Extracto para publicación según formato ☒
- Arte final 12 x 12 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

7

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 45,622
FECHA : JULIO 24 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00063004 00000000

Folios: 56

Fecha (AMD): 2000-08-23 17:25:27

Trasite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2885674	27,860,000.00

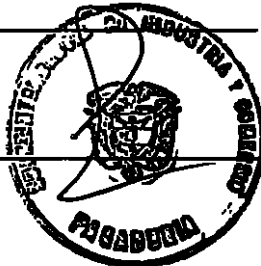
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
TOTAL :			\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



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

4

10/10/97

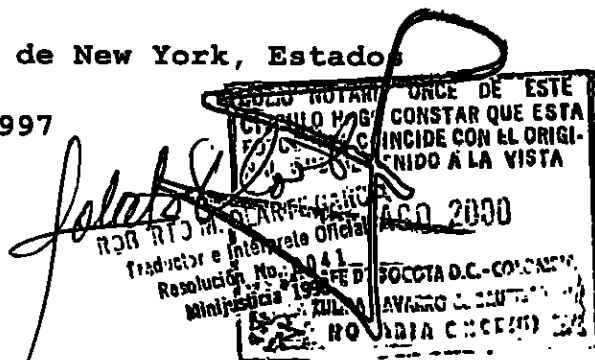
Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

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 extrajudicialmente, 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



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
X

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

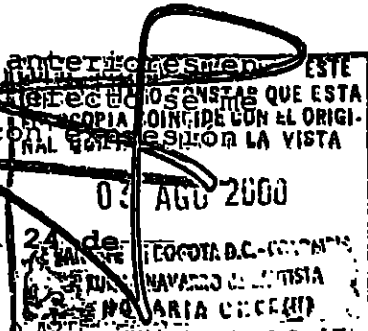
CERTIFICADO NOTARIAL

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 está es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que exhibieron y que menciono específicamente con sus fechas y de su origen o procedencia

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



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

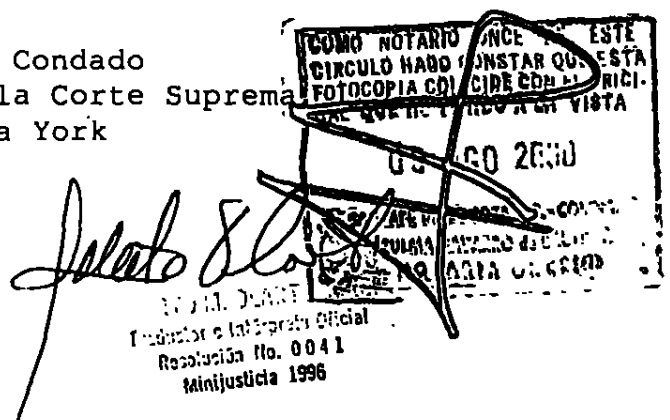
Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

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



8 70

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
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

[Signature]
ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minjusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
173812-1
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO PORARIO ONCE DE ESTE
CIRCULO DEBO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGI-
NAL QUE SE TENIO A LA VISTA
05 AGO 2003
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.E.C. COLONIA
CALLE LA NAZARRO 45 CAJON 574
VANIA ONCE (11)



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

9

4

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 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. 147781



PFIZER PRODUCTS INC.

County of New York

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
065918
COPIA FIRMA APARELLEN
DOCUMENTO DESEMPEN
LAS FUNCIONES INDICAR
COPIA
FOLIO 10
FOLIO 11
FOLIO 12
FOLIO 13
FOLIO 14
FOLIO 15
FOLIO 16
FOLIO 17
FOLIO 18
FOLIO 19
FOLIO 20
FOLIO 21
FOLIO 22
FOLIO 23
FOLIO 24
FOLIO 25
FOLIO 26
FOLIO 27
FOLIO 28
FOLIO 29
FOLIO 30
FOLIO 31
FOLIO 32
FOLIO 33
FOLIO 34
FOLIO 35
FOLIO 36
FOLIO 37
FOLIO 38
FOLIO 39
FOLIO 40
FOLIO 41
FOLIO 42
FOLIO 43
FOLIO 44
FOLIO 45
FOLIO 46
FOLIO 47
FOLIO 48
FOLIO 49
FOLIO 50
FOLIO 51
FOLIO 52
FOLIO 53
FOLIO 54
FOLIO 55
FOLIO 56
FOLIO 57
FOLIO 58
FOLIO 59
FOLIO 60
FOLIO 61
FOLIO 62
FOLIO 63
FOLIO 64
FOLIO 65
FOLIO 66
FOLIO 67
FOLIO 68
FOLIO 69
FOLIO 70
FOLIO 71
FOLIO 72
FOLIO 73
FOLIO 74
FOLIO 75
FOLIO 76
FOLIO 77
FOLIO 78
FOLIO 79
FOLIO 80
FOLIO 81
FOLIO 82
FOLIO 83
FOLIO 84
FOLIO 85
FOLIO 86
FOLIO 87
FOLIO 88
FOLIO 89
FOLIO 90
FOLIO 91
FOLIO 92
FOLIO 93
FOLIO 94
FOLIO 95
FOLIO 96
FOLIO 97
FOLIO 98
FOLIO 99
FOLIO 100

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 13 9:15
JEFE DE LEGACIONES
SANTAFERIE BOGOTA D.C.



21320

State of New York
County of New York

ss.:

NEW YORK

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

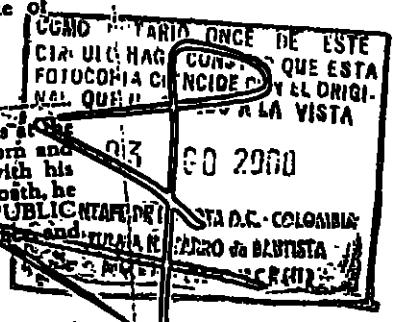
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his 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 and 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.

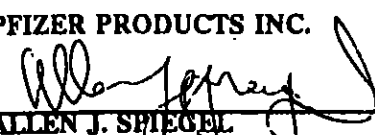
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

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

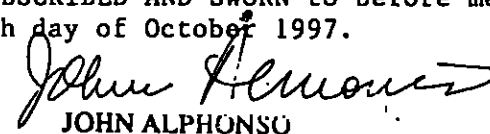
poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continua atras, 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 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 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.

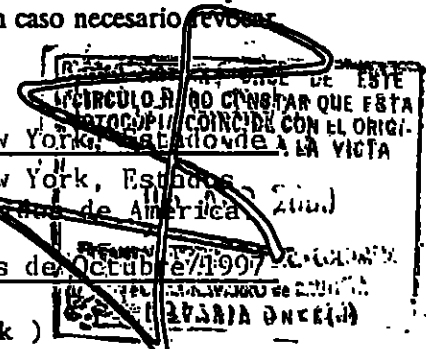
Dado y firmado en New York, New York, USA

a los 8 días del mes de Octubre de 1997

State of New York)
County of New York)

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

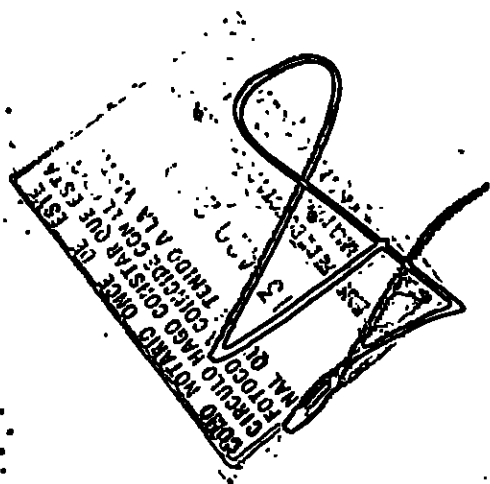

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998





* 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 3748

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 8th day of October

A los 8 días del mes de Octubre

1997, the undersigned Notary

de 19 97, el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1. That ALLEN J. SPIEGEL

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York,
United States of America,
set his hand on the foregoing document

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

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

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

3. That the grantor has executed the foregoing document
as

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

VICE PRESIDENT

Vice-presidente

of the juridical person

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

PFIZER PRODUCTS INC.

That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

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

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, se ha comprendido entre los
que constituyen su objeto social

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

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

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

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:

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:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated
24 February 1997.

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

John Alphonso

JOHN ALPHONSO

Notary Public, State of New York

Notary No. 501859888

Qualified in Nassau County

Certificate filed in New York County

Commission Expires May 19, 1998

El Notario Público

13

f

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

La presente invención se refiere a un procedimiento para tratar la migraña en un mamífero, que incluye el hombre, mediante la administración al mamífero de un agonista del receptor 5HT₁ en combinación bien con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). También se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agonista del receptor 5HT₁ y o bien un inhibidor de la COX-2 o bien un AINE. Los ejemplos de agonistas de los receptores de 5HT₁ son agonistas de uno o más de los receptores de 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1C}, 5HT_{1D}, 5HT_{1E} y 5HT_{1F}.

El uso combinado de agonistas 5HT₁ (por ejemplo, eletriptan, rizatriptan, naratriptan, sumatriptan, zolmitriptan) y o bien un inhibidor de la COX-2 o un AINE para el tratamiento agudo de la migraña, ofrece una eficacia mejorada respecto a las terapias usadas actualmente.

El tratamiento sintomático ayuda a aliviar el dolor asociado con la migraña. Los tratamientos abortivos dirigen la patofisiología de la migraña y disminuyen muchos de los síntomas de la migraña, que incluye dolor, náuseas, fotofobia y fonofobia.

Se ha mostrado que los AINES ayudan en el tratamiento

sintomático del dolor de cabeza de la migraña. Se espera que su combinación con el tratamiento abortivo de los agonistas 5HT₁ proporcione un efecto adicional respecto al uso de cualquier tratamiento aislado.

5 Los inhibidores de la COX-2 se desarrollan a partir de los AINES y se espera que tengan una eficacia similar con seguridad y tolerabilidad adicionales. Se esperaría que mediante la inhibición selectiva de la isoenzima COX-2 asociada a la inflamación y el dolor, los inhibidores de la
10 COX-2 disminuyeran 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 AINES sobre la isoenzima COX-1 es el responsable de la gran incidencia de efectos adversos gastrointestinales y
15 renales asociados al tratamiento con AINES. Por tanto, el uso de los inhibidores de la COX-2 es ventajoso con su seguridad y tolerabilidad adicionales.

Sumario de la Invención

La presente invención se refiere a composiciones
20 farmacéuticas para el tratamiento de la migraña en un mamífero, que incluye al hombre, que comprende un agonista del receptor 5HT₁ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y o bien un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o bien un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y un
25 vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a un procedimiento para tratar la migraña en un mamífero, que incluye al hombre, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad de una composición farmacéutica que comprende un
5 agonista del receptor 5HT₁ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y o bien un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o bien un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y un vehículo farmacéuticamente aceptable, que es eficaz para tratar la migraña.

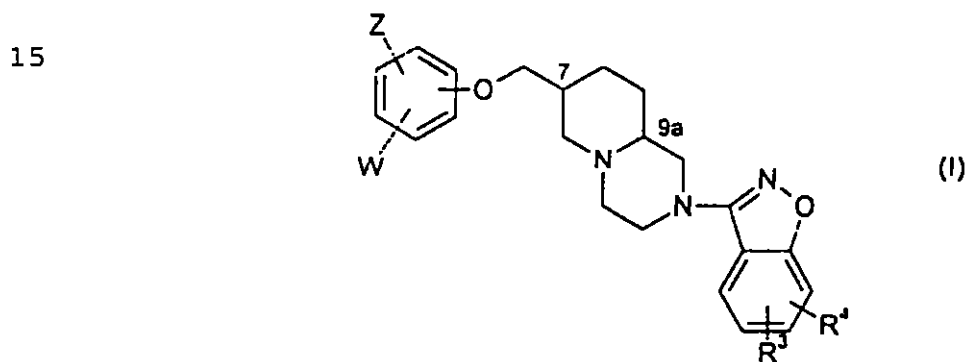
10 Esta invención también se refiere a un procedimiento para tratar la migraña en un mamífero, que incluye al hombre, que comprende la administración a dicho mamífero de un agonista del receptor 5HT₁ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y o bien un inhibidor de la
15 ciclooxigenasa-2 (COX-2) o bien un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) en cantidades que hacen que la combinación de estos dos agentes activos sea eficaz en el tratamiento o la prevención de la migraña.

Las realizaciones preferidas de esta invención se
20 refieren a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la migraña y a procedimientos para tratar la migraña, tal como se describen anteriormente, en los que el agonista del receptor 5HT₁ se selecciona de eletriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, almotriptan, avitriptan,
25 frovatriptan, alniditan, zolmitriptan, LY 334370, LY 306253,

BMS-180049 y BMS-181885.

Otras realizaciones preferidas de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la migraña y a procedimientos de tratamiento de la migraña, tal como se describen anteriormente, en las que el fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) se selecciona de 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 procedimientos de tratamiento de la migraña, tal como se describen anteriormente, en los que el agonista del receptor 5HT₁ es un compuesto de fórmula



en la que R³, R⁴, y Z se seleccionan, independientemente, de hidrógeno, halógeno (por ejemplo, cloro, fluoro, bromo o yodo), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de flúor, alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de flúor, y alcoxi (C₁-C₄)-alquilo

25

17

(C₁-C₄) en el que cada uno de los restos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de uno a tres átomos de flúor;

W es -CH₂-O-alquilo(C₁-C₆) en el que el resto alquilo puede ser lineal o ramificado;

5 o W es -CH₂NR¹R² en el que R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado;

 o R¹ y R², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico saturado de cuatro miembros o
10 un anillo monocíclico saturado o insaturado no aromático de cinco a siete miembros o un anillo bicíclico saturado o insaturado no aromático de siete a diez miembros que pueden contener opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno de NR¹R², en el que dichos heteroátomos se
15 seleccionan independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, y en el que 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 (C₁-C₄) lineal o ramificado, alcoxi (C₁-C₆) lineal o
20 ramificado, (alquilo (C₁-C₃) lineal o ramificado)-cicloalquilo (C₃-C₇) lineal o ramificado, hidroxil, amino, ciano, halógeno, aril-(alquilo (C₁-C₃) lineal o ramificado) o heteroaril-(alquilo (C₁-C₃) lineal o ramificado), en el que dicho arilo se selecciona de fenilo y naftilo y dicho heteroarilo se
25 selecciona de oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo,

isotiazolilo, furanilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, triazolilo, tienilo, imidazolilo, pirazinilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, cinolinilo, piridinilo y pirimidinilo;

5 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 un resto hidroxilo, alcoxi, alcóxialquilo, ciano, amino o alquilamino unido directamente a cualquier átomo de nitrógeno del anillo; y (c) ningún átomo
10 de carbono del anillo que está unido por un doble enlace a otro átomo de carbono del anillo y que no forma parte de un sistema de anillo aromático puede estar unido a un átomo de oxígeno del anillo o a un átomo de nitrógeno del anillo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

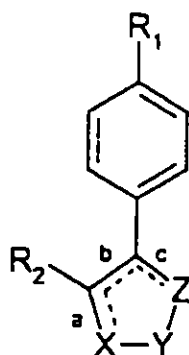
15 Otras realizaciones de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la migraña y a procedimientos para tratar la migraña, tal como se describen anteriormente, en los que el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) es un compuesto de fórmula

20

25

-7-

5



(II)

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la
10 que:

X-Y-Z se selecciona del grupo constituido por -C(O)-O-
CR^s(R^s) - cuando el lado b es un doble enlace, y los lados a
y c son enlaces simples; y

R¹ se selecciona del grupo constituido por

15

(a) S(O)₂CH₃,

(b) S(O)₂NH₂,

R² se selecciona del grupo constituido por

(a) alquilo C₁₋₆,

(b) cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇,

20

(c) heteroarilo

(d) benzoheteroarilo

(e) fenilo mono o disustituido en el que el sustituyente

se selecciona del grupo constituido por

(1) hidrógeno,

25

(2) halógeno,

- (3) alcoxi C_{1-6} ,
- (4) alquiltio C_{1-6} ,
- (5) CN ,
- (6) CF_3 ,
- 5 (7) alquilo C_{1-6} ,
- (8) N_3 ,
- (9) $-CO_2H$,
- (10) $-CO_2$ -alquilo C_{1-4} ,
- (11) $-C(R^5)(R^6)-OH$,
- 10 (12) $-C(R^5)(R^6)-O$ -alquilo C_{1-4} , y
- (13) $-(alquilo\ C_{1-6})-CO_2R^5$;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo constituido por

- (a) hidrógeno
- 15 (b) alquilo C_{1-6} ,

o R^5 y R^6 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de carbonos monocíclico saturado es 3, 4, 5, 6, ó 7 átomos.

20

Descripción Detallada de la Invención

Las siguientes patentes y solicitudes de patentes ejemplifican agonistas 5HT, que pueden usarse, en combinación con o bien un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o bien
25 un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), en las

composiciones farmacéuticas y en los procedimientos de esta invención, y se refiere a procedimientos para preparar los mismos: Patente de los Estados Unidos N° 5.545.644, expedida el 13 de agosto, 1996; Patente Europea N° 776.323, concedida el 11 de febrero, 1998; Patente de los Estados Unidos N° 5.618.834 expedida el 8 de Abril de 1997; Solicitud de Patente Internacional PCT/EP98/04176, que designa a los Estados Unidos y que fue presentada el 1 de julio, 1996; Patente Europea N° 503.440, concedida el 18 de junio, 1996; Patente de los Estados Unidos N° 4.816.470, expedida el 28 de marzo, 1989; Patente Japonesa N° 9.423.197, concedida el 30 de marzo, 1994; Patente Canadiense N° 1.241.004, concedida el 23 de agosto, 1988; Patente Europea N° 497.512, concedida el 24 de septiembre, 1997; Patente de los Estados Unidos N° 5.300.506, expedida el 15 de abril, 1994; Solicitud de Patente Europea N° 711.769, publicada el 15 de mayo, 1996; Solicitud de Patente Internacional WO 94/2460, publicada el 3 de febrero, 1994; Patente de los Estados Unidos N° 5.541.180, expedida el 30 de julio, 1996; Solicitud de Patente Europea N° 591.280, publicada el 13 de abril, 1994; Patente Europea N° 639.192, concedida el 15 de mayo, 1996; Solicitud de Patente Europea N° 674.621, publicada el 4 de Octubre, 1995 y Patente Europea N° 486.666, concedida el 13 de agosto, 1997. Las patentes y las solicitudes de patentes anteriores se incorporan en la presente como referencia en

su totalidad.

Las siguientes referencias se refieren a las propiedades farmacológicas de ciertos agonistas 5HT₁ mencionados arriba como los empleados en realizaciones preferidas de esta invención: Robert et al., Cephalagia 18(6): 406, julio/agosto 1998; Marathe et al., Biopharm. Drug Dispos. 19(5): 381-94, septiembre 1998; Saxena et al., Eur. J. Pharmacol. 351(3): 329-39, 26 de junio 1998; Goldstein et al., Cephalagia 18(6): 410, julio/agosto 1998; Buchan et al., Cephalagia 18(6): 410, julio/agosto 1998; Block et al., Cephalagia 18(6): 409-10, julio/agosto 1998; y Sheftell et al., Cephalagia 18(6): 403-4, julio/agosto 1998; Perry et al., Drugs (Nueva Zelanda) 55(6):889-922, junio 1998; Bomhof et al., Cephalagia (Noruega) 18(1): 33-7, enero 1998; Klasson et al., Headaches (Estados Unidos) 37(10): 640-5, Nov./Dec. 1997; Goldstein et al., Cephalagia (Noruega) 16(7): 497-502, noviembre 1996; Parsons et al., J. Cardiovasc. Pharmacol. (Estados Unidos) 32(2): 220-4, agosto 1998 ; y Schoenen J., Curr. Opin. Neurol. 10(3): 237-43, Junio 1997. Estas referencias se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

Las siguientes patentes y solicitudes de patentes ejemplifican los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) que pueden usarse, en combinación con un agonista 5HT₁, en las composiciones farmacéuticas y procedimientos de esta invención, y se refiere a procedimientos de preparación de

la misma: Patente de los Estados Unidos N° 5.817.700, expedida el 6 de octubre, 1998; Solicitud de Patente Internacional WO97/28121, publicada el 7 de agosto, 1997; Patente de los Estados Unidos 5.767.291, expedida el 16 de junio, 1998; Patente de los Estados Unidos N° 5.436.265, expedida el 25 de julio de 1995; Patente de los Estados Unidos N° 5.474.995, expedida el 12 de diciembre, 1995; Patente de los Estados Unidos N° 5.536.752, expedida el 16 de julio, 1996; Patente de los Estados Unidos N° 5.550.142, expedida el 27 de agosto, 1996; Patente de los Estados Unidos N° 5.604.260, expedida el 18 de febrero, 1997; Patente de los Estados Unidos N° 5.698.584, expedida el 16 de diciembre, 1997; Patente de los Estados Unidos N° 5.710.140, expedida el 20 de enero, 1998; Patente de los Estados Unidos N° 5.840.746, expedida el 24 de noviembre, 1998; Solicitud de Patente de la Gran Bretaña N° 986430, presentada el 25 de marzo, 1998; Solicitud de Patente Internacional WO97/28120, publicada el 7 de agosto, 1997; Solicitud de Patente de la Gran Bretaña N° 9800689, presentada el 14 de enero, 1998; Solicitud de Patente de la Gran Bretaña N° 9800688, presentada el 14 de enero, 1998; Solicitud de Patente Internacional WO94/14977, publicada el 7 de julio, 1994; Solicitud de Patente Internacional WO98/43966, publicada el 8 de octubre, 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/03484, publicada el 29 de enero, 1998; Solicitud de

Patente Internacional WO98/41516, publicada el 24 de
septiembre, 1998; Solicitud de Patente Internacional
WO98/41511, publicada el 24 de septiembre, 1998; Solicitud
de Patente de la Gran Bretaña 2.319.032, expedida el 13 de
5 mayo, 1998; Solicitud de Patente Internacional WO96/37467,
publicada el 28 de noviembre, 1996; Solicitud de Patente
Internacional WO96/37469, publicada el 28 de noviembre, 1996;
Solicitud de Patente Internacional WO96/36623, publicada el
21 de noviembre, 1996; Solicitud de Patente Internacional
10 WO98/00416, publicada el 8 de enero, 1998; Solicitud de
Patente Internacional WO97/44027, publicada el 27 de
noviembre, 1997; Solicitud de Patente Internacional
WO97/44028, publicada el 27 de noviembre, 1997; Solicitud de
Patente Internacional WO96/23786, publicada el 8 de agosto,
15 1996; Solicitud de Patente Internacional WO97/40012,
publicada el 30 de octubre, 1997; Solicitud de Patente
Internacional WO96/19469, publicada el 27 de junio, 1996;
Solicitud de Patente Internacional WO97/36863, publicada el
9 de octubre, 1997; Solicitud de Patente Internacional
20 WO97/14691, publicada el 24 de abril, 1997; Solicitud de
Patente Internacional WO97/11701, publicada el 3 de abril,
1997; Solicitud de Patente Internacional WO96/13483,
publicada el 9 de mayo, 1996; Solicitud de Patente
Internacional WO96/37468, publicada el 28 de noviembre, 1996;
25 Solicitud de Patente Internacional WO96/06840, publicada el

25 4

-13-

7 de marzo, 1996; Solicitud de Patente Internacional WO94/26731, publicada el 24 de noviembre, 1994; Solicitud de Patente Internacional WO94/20480, publicada el 15 de septiembre, 1994; Patente de los Estados Unidos N° 5.006.549, expedida el 9 de abril, 1991; Patente de los Estados Unidos N° 4.800.211, expedida el 24 de enero, 1989; Patente de los Estados Unidos N° 4.782.080, expedida el 1 de noviembre, 1988; Patente de los Estados Unidos N° 4.720.503, expedida el 19 de enero, 1988; Patente de los Estados Unidos N° 4.760.086, expedida el 26 de julio, 1988; Patente de los Estados Unidos N° 5.068.248, expedida el 26 de noviembre, 1991; Patente de los Estados Unidos N° 5.359.257, expedida el 12 de enero, 1999; Solicitud de Patente Internacional WO98/47509, publicada el 29 de octubre, 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/47890, publicada el 29 de octubre, 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/43648, publicada el 8 de octubre, 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/25896, publicada el 13 de junio, 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/22101, publicada el 28 de mayo, 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/16227, publicada el 23 de abril, 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/06708, publicada el 19 de febrero, 1998; Solicitud de Patente Internacional WO97/38986, publicada el 23 de octubre, 1997; Patente de los Estados Unidos N° 5.663.180, expedida el 2 de septiembre, 1997;

Solicitud de Patente Internacional WO97/29776, publicada el 21 de agosto, 1997; Solicitud de Patente Internacional WO97/29775, publicada el 21 de agosto, 1997; Solicitud de Patente Internacional WO97/29774, publicada el 21 de agosto, 5 1997; Solicitud de Patente Internacional WO97/27181, publicada el 31 de julio, 1997; Solicitud de Patente Internacional WO95/11883, publicada el 4 de mayo, 1995; Solicitud de Patente Internacional WO97/14679, publicada el 24 de abril, 1997; Solicitud de Patente Internacional 10 WO97/11704, publicada el 3 de abril, 1997; Solicitud de Patente Internacional WO96/41645, publicada el 27 de diciembre, 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/41626, publicada el 27 de diciembre, 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/41625, publicada el 27 de 15 diciembre, 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/38442, publicada el 5 de diciembre, 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/38418, publicada el 5 de diciembre, 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/36617, publicada el 21 de noviembre, 1996; Solicitud de 20 Patente Internacional WO96/24585, publicada el 15 de agosto, 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/24584, publicada el 15 de agosto, 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/16934, publicada el 6 de junio, 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/03385, publicada el 25 8 de febrero, 1996; Solicitud de Patente Internacional

27 #

-15-

WO96/12703, publicada el 2 de mayo, 1996; Solicitud de
Patente Internacional WO96/09304, publicada el 28 de marzo,
1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/09293,
publicada el 28 de marzo, 1996; Solicitud de Patente
5 Internacional WO96/03392, publicada el 8 de febrero, 1996;
Solicitud de Patente Internacional WO96/03388, publicada el
8 de febrero, 1996; Solicitud de Patente Internacional
WO96/03387, publicada el 8 de febrero, 1996; Solicitud de
Patente Internacional WO96/02515, publicada el 1 de febrero,
10 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/02486,
publicada el 1 de febrero, 1996; Patente de los Estados
Unidos N° 5.476.944, expedida el 19 de diciembre, 1995;
Solicitud de Patente Internacional WO95/30652, publicada el
15 de noviembre, 1995; Patente de los Estados Unidos N°
15 5.451.604, publicada el 19 de septiembre, 1995; Solicitud de
Patente Internacional WO95/21817, publicada el 17 de agosto,
1995; Solicitud de Patente Internacional WO95/21197,
publicada el 10 de agosto, 1995; Solicitud de Patente
Internacional WO95/15315, publicada el 8 de junio, 1995;
20 Patente de los Estados Unidos N° 5.504.215, expedida el 2 de
abril, 1996; Patente de los Estados Unidos N° 5.508.426,
expedida el 16 de abril, 1996; Patente de los Estados Unidos
N° 5.516.907, expedida el 14 de mayo, 1996; Patente de los
Estados Unidos N° 5.521.207, expedida el 28 de mayo, 1998;
25 Patente de los Estados Unidos N° 5.753.688, expedida el 19

de mayo, 1998; Patente de los Estados Unidos N° 5.760.068, expedida el 2 de junio, 1998; Patente de los Estados Unidos N° 5.420.343, expedida el 30 de mayo, 1995; Solicitud de Patente Internacional WO95/30656, publicada el 16 de noviembre, 1995; Patente de los Estados Unidos N° 5.393.790, expedida el 28 de febrero, 1995; y Solicitud de Patente Internacional WO94/27980, publicada el 8 de febrero, 1994. Las patentes y solicitudes de patentes anteriores están incorporadas en la presente como referencia en su totalidad.

10 El término "tratar", tal como se usa en la presente, se refiere a retrasar o revertir el progreso de, o aliviar o prevenir, bien el trastorno o afección al que se aplica el término "tratar", o bien uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término "tratamiento", tal como se usa en la
15 presente, se refiere al acto de tratar un trastorno o estado, tal como se define anteriormente el término "tratar".

Esta invención se refiere tanto a procedimientos para tratar la migraña en los que el agonista del receptor 5HT₁, con o bien un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o bien
20 un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), se administran juntos, como parte de la misma composición farmacéutica, así como a procedimientos en los que estos dos agentes activos se administran de forma separada, como parte de un régimen de dosificación apropiado diseñado para obtener
25 los beneficios de la terapia de combinación. El régimen de

dosificación apropiado, la cantidad de cada dosis administrada, y los intervalos entre las dosis de los agentes activos dependerán del agonista 5HT₁, del inhibidor de la COX-2 o del AINE, que esté siendo usado, del tipo de formulaciones farmacéuticas que estén siendo usadas, de las características del sujeto que está siendo tratado y de la gravedad de la migraña. Generalmente, llevando a cabo los procedimientos de esta invención, el agonista del receptor 5HT₁ se administrará oralmente a un humano adulto medio de 70 kg en una cantidad que varía desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 100 mg por día, en dosis únicas o divididas, y el inhibidor de la COX-2 o al AINE se administrará en dosis únicas o divididas. Los inhibidores de la COX-2 se administrarán generalmente en cantidades que varían desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 300 mg por día, dependiendo del inhibidor de la COX-2, de la gravedad del dolor de cabeza y de la vía de administración. Los AINES se administrarán generalmente en cantidades que varían desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 2.000 mg por día, dependiendo del AINE, de la gravedad del dolor de cabeza y de la vía de administración. Los inhibidores de la COX-2 y los AINES pueden administrarse la vía oral, intranasal, intravenosa, como un supositorio rectal o usando una formulación "ultrarrápida" (es decir, dejando que la medicación se disuelva en la boca sin necesidad de usar

30 \$

agua).

Las siguientes tablas ejemplifican los intervalos de dosificación preferidos de ciertos agonistas 5HT₁ cuando se usan en combinación con o bien inhibidores de la 5 ciclooxigenasa-2 (COX-2) o bien fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

TABLA 1

	AGONISTA 5HT ₁	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN PARA LA MEDICACION TOMADA	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN PARA LA MEDICACION TOMADA INTRANASALMENTE (mg)
	Eletriptan	20 a 80	-
10	Rizatriptan	5 a 10	-
	Zolmitriptan	1 a 5	-
	Sumatriptan	25 a 100	5 a 20
	Naratriptan	1 a 5	-
	Dihidroergotamina	-	0,5 a 2
15	Ergotamina	0,5 a 2	-

TABLA 2

Inhibidores de la COX-2	Intervalo de dosificación (mg) D.O.
VIOXX™	10 a 100

5

TABLA 3

AINES	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN (mg)
Diclofenaco Sódico	50 a 100
Nabumetona	500 a 2000
Naproxeno	200 a 625
Naproxeno Sódico	200 a 625
Ketorolaco	15 a 60 I.M. o I.V.; 10 a 30 D.O.
Ibuprofeno	200 a 600

10

Los agonistas del receptor 5HT₁, con o bien un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o bien un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), que se emplean en las composiciones farmacéuticas y en los procedimientos de esta invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse en solitario (dos agentes activos administrados

juntos o separadamente) o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Pueden formularse de una forma convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Tales compuestos pueden 5 administrarse por vía oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal, o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación.

Para la administración oral (dos agentes activos 10 administrados juntos o de forma separada), las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz 15 pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetil celulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato cálcico), lubricantes (por ejemplo, estearato magnésico, talco o sílice); disgregante (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); o 20 agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse por procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, disoluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse 25 como un producto seco para su reconstitución con agua o con

otros vehículos adecuados antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metil celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o de propilo o ácido sórbico).

Para la administración bucal, la composición (dos agentes activos administrados juntos o de forma separada) pueden tomar la forma de comprimidos o tabletas formuladas de una manera convencional.

Los agonistas 5HT₁ de la invención y sus sales con o bien un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o bien un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), pueden formularse para la administración parenteral (dos agentes activos administrados juntos o de una forma separada) por inyección, que incluye el uso de técnicas de cateterización o de infusión convencionales. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en

vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Como alternativa, los ingredientes activos (dos agentes
5 activos administrados juntos o de forma separada) pueden estar en forma de polvos para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Los agonistas 5HT₁ de esta invención y sus sales bien
10 con un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), también pueden formularse (dos ingredientes activos administrados juntos o de una forma separada) en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que
15 contienen bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para la administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención (dos
20 agentes activos administrados juntos o de forma separada) se administran convenientemente en forma de una disolución o suspensión a partir de un envase pulverizador de bomba que presiona o bombea el paciente, o como una presentación pulverizadora en aerosol a partir de un envase a presión o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por
25 ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano,

diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono y otros gases adecuados. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para liberar una cantidad dosificada. El envase a presión o
5 nebulizador puede contener una disolución o una suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y los cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para su uso en un inhalador o insuflador, pueden formularse conteniendo una mezcla de polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada
10 tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones en forma de aerosol (dos agentes
① activos administrados juntos o de forma separada) para el tratamiento de la migraña en el humano adulto medio, se hacen preferiblemente de forma que cada cantidad dosificada o golpe
15 "puff" de aerosol contenga de 20 μg a 1000 μg de los compuestos activos de la invención. La dosis diaria total con un aerosol estará generalmente dentro del intervalo de aproximadamente 100 μg hasta 10 mg. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces,
20 dando, por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

② La actividad agonista del receptor 5-HT₁ de n compuesto o una sal puede medirse en ensayos de unión a receptor in vitro tal como se describe para el receptor 5-HT_{1A}, usando corteza cerebral de rata como fuente de receptor y 8-OH-
25 DPAT [³H] como radioligando (D. Hoyer et al., Europ. J.

Pharmacol., 1985; 118: 13), y tal como se describe para el receptor 5-HT_{1D}, usando caudato bovino como fuente de receptor y [³H]5-HT como radioligando (R.E. Heuring y S. J. Peroutka, J. Neuroscience, 1987; 7: 894).

5 La actividad in vitro de un compuesto en el sitio de unión 5-HT_{1D} puede determinarse de acuerdo con el siguiente procedimiento. El tejido caudato bovino se homogeneiza y se suspende en 20 volúmenes de un tampón que contiene clorhidrato de TRIS (clorhidrato de

10 tris(hidroximetil)aminometano) 50 mM a un pH de 7,7. El homogeneizado se centrifuga entonces a 45.000 g durante 10 minutos. El sobrenadante se descarta y el sedimento resultante se resuspende en aproximadamente 20 volúmenes de tampón clorhidrato de TRIS 50 mM a pH 7,7. Esta suspensión

15 se preincuba entonces durante 15 minutos a 37 °C, tras los cuales la suspensión se centrifuga otra vez a 45.000 g durante 10 minutos y se descarta el sobrenadante. El sedimento resultante (aproximadamente 1 gramo) se resuspende en 150 ml de un tampón de clorhidrato de TRIS 15 mM que

20 contiene de ácido ascórbico al 0,01 por ciento con un pH final de 7,7 y también contiene pargilina 10 mM y cloruro cálcico (CaCl₂) 4mM. La suspensión se mantiene en hielo al menos 30 minutos antes de su uso.

El inhibidor, el control o el vehículo se incuba

25 entonces según el siguiente procedimiento. A 50 ml de una

- disolución de 20 por ciento de dimetilsulfóxido (DMSO) / 80 por ciento de agua destilada, se le añaden 200 ml de 5-hidroxitriptamina tritiada (2 nM) en un tampón de clorhidrato de TRIS 50 mM que contiene ácido ascórbico al 0,01 por ciento a pH 7,7 y que también contiene pargilina 10 mM y cloruro cálcico 4 mM, más 8-hidroxi-DPAT (dipropilaminotetralina) 100 nM y mesulergina 100 nM. A esta mezcla se le añaden 750 ml de tejido caudato bovino, y la suspensión resultante se agita en una aparato Vortex para asegurar una suspensión homogénea.
- 10 La suspensión se incuba entonces en un baño de agitación de agua durante 30 minutos a 25°C. Después de que la incubación se complete, la suspensión se filtra usando filtros de fibra de vidrio (por ejemplo, filtros Whatman GF/B). El sedimento se lava entonces tres veces con 4 ml de un tampón de
- 15 clorhidrato de TRIS 50 mM a pH 7,7. El sedimento se sitúa entonces en un vial de centelleo con 5 ml de líquido de centelleo (aquasol 2) y se deja en reposo durante toda la noche. El porcentaje de inhibición puede calcularse para cada dosis del compuesto. Puede calcularse entonces un valor de
- 20 CI_{50} a partir de los valores de porcentaje de inhibición.

La capacidad de un compuesto o de una sal de unirse a receptores 5-HT_{1A} puede determinarse según el siguiente procedimiento. Se homogeneiza tejido de corteza cerebral de rata y se divide en lotes de muestras de 1 gramo y se diluye

25 con 10 volúmenes de una disolución de sacarosa 0,32 M. La

suspensión se centrifuga entonces a 900 g durante 10 minutos y el sobrenadante se separa y se vuelve a centrifugar a 70.000 g durante 15 minutos. El sobrenadante se descarta y el sedimento se vuelve a suspender en 10 volúmenes de clorhidrato de TRIS 15 mM a pH 7,5. La suspensión se deja 5 incubar durante 15 minutos a 37°C. Una vez que la preincubación se completa, la suspensión se centrifuga a 70.000 g durante 15 minutos y el sobrenadante se descarta. El sedimento de tejido resultante se resuspende en un tampón 10 de clorhidrato de TRIS 50 mM a pH 7,7 que contiene cloruro cálcico 4 mM y ácido ascórbico al 0,01 por ciento. El tejido se almacena a -70°C hasta que esté listo para un experimento. El tejido puede descongelarse inmediatamente antes de su uso, diluirse con pargilina 10 mM y mantenerse en hielo.

15 El tejido se incuba entonces según el procedimiento siguiente. Se preparan cincuenta microlitros de control, inhibidor o vehículo (DMSO al 1 por ciento de concentración final) a diversas dosis. A esta disolución se le añade 200 ml de DPAT tritiado a una concentración de 1,5 nM en un 20 tampón de clorhidrato de TRIS 50 mM a pH 7,7 que contiene cloruro de calcio 4mM, ácido ascórbico al 0,01 por ciento y pargilina. A esta disolución se le añaden entonces 750 ml de tejido y la suspensión resultante se agita en un Vortex para asegurar la homogeneidad. La suspensión se incuba entonces 25 en un baño de agitación de agua durante 30 minutos a 37°C. La

disolución se filtra entonces, se lava dos veces con 4 ml de clorhidrato de TRIS 10 mM a pH 7,5 que contiene cloruro sódico 154 mM. Se calcula el porcentaje de inhibición para cada dosis del compuesto, control o vehículo. Se calculan los
5 valores de CI_{50} a partir de los valores de porcentaje de inhibición.

Las actividades agonistas y antagonistas de los compuestos en los receptores $5-HT_{1A}$ y $5-HT_{1D}$ pueden determinarse usando una concentración de saturación única
10 según el siguiente procedimiento. Se decapitan cobayas Hartley machos y se diseccionan receptores $5-HT_{1A}$ del hipocampo, mientras que los receptores $5-HT_{1D}$ se obtienen haciendo rodajas de 350 μ m en un microtomo de tejido de McIlwain y diseccionando la sustancia negra de las rodajas
15 apropiadas. Los tejidos individuales se homogeneizan en tampón HEPES 5mM que contiene EGTA 1 mM (pH 7,5) usando un homogeneizador de vidrio-Teflon^R portatil y se centrifugan a 35.000 g durante 10 minutos a 4°C. El sedimento se vuelve a suspender en tampón HEPES 100 mM que contiene EGTA 1 mM (pH
20 7,5) hasta una concentración protéica final de 20 mg (hipocampo) ó 5 mg (sustancia negra) de proteína por tubo. Los siguientes agentes se añaden de forma que la mezcla de la reacción contenga en cada tubo $MgCl_2$ 2,0 mM, ATP 0,5 mM, AMPc 1,0 mM, IBMX 0,5 mM, fosfocreatina 10 mM, creatina
25 fosfoquinasa 0,31 mg/ml, GTP 100 mM y 0,5-1 microcurios de

ATP- ^{32}P (30 Ci/mmol; NEG-003 - New England Nuclear). La incubación se inicia por la adición de tejido a los tubos de microfuga siliconizados (en triplicado) a 30°C durante 15 minutos. Cada tubo recibe 20 ml de tejido, 10 ml de fármaco o tampón (a una concentración final de 10 X), 10 ml de agonista 32 nM o tampón (a una concentración final de 10X), forskolina 20 ml (concentración final de 3mM) y 40 ml de la mezcla de reacción precedente. La incubación se termina por la adición de 100 ml de SDS al 2%, AMPc 1,3 mM, disolución de ATP 45 mM que contiene 40.000 dpm AMPc- ^3H (30 Ci/mmol: NET-275 - New England Nuclear) para controlar la recuperación de AMPc de las columnas. La separación del ATP- ^{32}P y AMPc- ^{32}P se lleva a cabo usando el procedimiento de Salomon et al., Analytical Biochemistry, 1974, 58, 541-548. Se cuantifica la radioactividad por conteo mediante centelleo líquido. Se define la máxima inhibición para (R)-8-OH-DPAT 10 mM para los receptores 5-HT_{1A}, y 5-HT 320 nM para los receptores HT_{1D}. Las inhibiciones porcentuales de los compuestos de ensayo se calculan entonces en relación al efecto inhibidor de (R)-8-OH-DPAT para los receptores 5-HT_{1A} o 5-HT para los receptores HT_{1D}. Se calcula la reversión de la inhibición inducida de agonista de la actividad adenilato ciclasa estimulada por forskolina en relación con el efecto agonista 32 nM.

Pueden ensayarse los compuestos para determinar la

actividad in vivo de antagonismo de la hipotermia inducida por agonistas 5-HT_{1D} en cobayas según el siguiente procedimiento.

Sirvieron como sujetos en el experimento cobayas Hartley machos de Charles River, que a su llegada pesaban 250-275 gramos y 300-600 gramos en el momento del ensayo. Los cobayas se mantuvieron en condiciones estándar de laboratorio con un horario de luz de 7 de la mañana a 7 de la tarde durante al menos siete días antes del experimento. El agua y la comida estaban disponibles ad libitum hasta el momento del ensayo.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como disoluciones en un volumen de 1 ml/kg. El vehículo usado varía en función de la solubilidad del compuesto. Los compuestos de ensayo se administraban típicamente bien sesenta minutos por vía oral (v.o.) o 0 minutos por vía subcutánea (v.s.) antes que agonista 5-HT_{1D}, tal como [3-(1-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(3-nitropiridin-3-il)-amina, que puede prepararse tal como se describe en la publicación PCT WO93/111 06, publicada el 10 de Junio de 1993, que se administra a una dosis de 5,6 mg/kg, v.s.. Antes de que se tome una primera lectura de temperatura, cada cobaya se sitúa en una caja de zapatos de plástico transparente que contiene virutas de madera y un suelo de rejilla de metal y se deja que se aclimaten al entorno durante 30 minutos. Los animales se devuelven a la misma caja

de zapatos después de cada lectura de temperatura. Antes de cada lectura de temperatura, cada animal se sujeta firmemente con una mano durante un período de 30 segundos. Se usa un termómetro digital con una pequeña sonda animal para las mediciones de temperatura. La sonda está fabricada en nailon semiflexible con una punta epoxídica. La sonda de temperatura se inserta 6 cm en el recto y se mantiene allí durante 30 segundos o hasta que se obtiene una lectura estable. Entonces se anotan las temperaturas.

10 En los experimentos de prueba v.o., se hace una lectura de temperatura de referencia "pre-fármaco" a -90 minutos, el compuesto de ensayo se administra a -60 minutos y se realiza una lectura adicional a los -30 minutos. El agonista 5-HT_{1D} se administra entonces a 0 minutos y se toman las 15 temperaturas 30, 60, 120 y 240 minutos después.

En los experimentos de prueba subcutáneos, se hace una lectura de temperatura de referencia "pre-fármaco" a -30 minutos. Se dan a la vez el compuesto de ensayo y los agonistas 5-HT_{1D} y las temperaturas se toman 30, 60, 120 y 20 240 minutos después.

Se analizaron los datos con análisis de variantes de dos vías con medidas repetidas en un análisis Newman-Keuls post hoc.

La actividad agonista 5-HT₁ puede determinarse por los 25 ensayos de unión a receptor in vitro, tal como se describe

para el receptor 5-HT_{1A} usando corteza cerebral de rata como fuente de receptor y 8-OH-DPAT-[³H] como radioligando [D. Hoyer *et al.* Eur. J. Pharm., 118, 13 (1985)] y tal como se describe para el receptor 5-HT_{1D} usando caudato bovino como
5 fuente de receptor y serotonina-[³H] como radioligando. [R. E. Heuring y S.J. Peroutka, J. Neuroscience, 7, 894 (1987)]. De los compuestos activos ensayados, todos exhibían una CI₅₀ en cada ensayo de 1 mM o menor.

Los compuestos y las sales pueden evaluarse como agentes
10 antimigraña mediante el ensayo del grado en que imitan al sumatriptan al contraer la tira de vena safena aislada en
perro (P.P.A. Humphrey *et al.*, Br. J. Pharmacol., 1988; 94: 1128.). Este efecto puede bloquearse por metiotepina, un
antagonista conocido de la serotonina. Se conoce que el
15 sumatriptan es útil en el tratamiento de la migraña y produce un incremento selectivo de la resistencia vascular carotidea en el perro anestesiado. Fenwick *et al.*, British Journal of Pharmacology, 1989; 96: 83 han sugerido que esta es la base de su eficacia.

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

Ensayo de la COX-1 basado en células humanas

Se obtiene sangre periférica humana de voluntarios sanos
25 y se diluye a un volumen 1/10 con una disolución de citrato

sódico al 3,8%. Se obtiene inmediatamente el plasma rico en plaquetas y se lava con una disolución de cloruro sódico 0,14 M que contiene HCl-tris 12 mM (pH 7,4) y EDTA 1,2 mM. Las plaquetas se lavan entonces con tampón de plaquetas (tampón de Hanks (sin calcio) que contiene BSA al 0,2 % y Hepes 20mM). Finalmente, las plaquetas humanas lavadas (PHL) se suspenden en tampón de plaquetas a la concentración de $2,35 \times 10^8$ células/ml, y se almacenan a temperatura ambiente hasta su uso. La suspensión PHL (alícuotas de 70 μ l, $2,0 \times 10^7$ células/ml final) se sitúa en una placa de fondo en forma de U de 96 pocillos y se le añaden alícuotas de 10 μ l de CaCl_2 , 12,6 mM. Las plaquetas se incuban con A23187 (10 μ l final, Sigma) con el compuesto de ensayo (0,1-100 μ M), se disuelven en DMSO (concentración final; menos del 0,01%) a 37°C durante 15 minutos. La reacción se inactiva por la adición de EDTA (7,7 mM final) y TxB2 en el sobrenadante cuantificado usando un equipo de radioinmunoensayo (Amersham) según el procedimiento del fabricante.

Ensayo de la COX-2 basado en células humanas

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

El ensayo de la COX-2 basado células humanas se lleva a cabo tal como se describe previamente (Moore et al., *Inflam. Res.*, 45, 54, 1996). Se lavaron células endoteliales de vena del cordón umbilical humano confluyentes (HUVEC,

Morinaga) en una placa de fondo en forma de U de 96 pocillos con 110 μ l de RPM11640 que contenía FCS al 2% y se incubaron con hL-1 β (300 U/ml concentración final, R & D Systems) a 37°C durante 24 horas. Después del lavado, las HUVEC
5 activadas se estimulan con A23187 (30 μ M concentración final) en tampón de Hanks que contenía BSA al 2%, Hepes 20 mM y el compuesto de ensayo (0,1 nM - 100 μ M) disueltos en DMSO (concentración final; menos del 0,01%) a 37°C durante 15 minutos. El 6-ceto-PGF1 α , metabolito estable del PG12, en el
10 sobrenadante se cuantifica después de la dilución adecuada usando un equipo de radioinmunoensayo (Amersham) según el procedimiento del fabricante.

Inhibición de la COX-2 durante la fase de inducción

Se lavaron las células endoteliales de vena del cordón
15 umbilical humano confluyentes (HUVEC, Morinaga) en una placa de fondo con forma de U de 96 pocillos con 110 μ l de RPM11640 que contenía FCS al 2% y el compuesto a ensayo (0,1 nM - 100 μ M) disueltos en DMSO (concentración final; menos del 0,01%), y se incubaron con hL-1 β (300 U/ml concentración final, R
20 & D Systems) a 37°C durante 24 horas. Después del lavado, las HUVECs se estimulan con A23187 (30 μ M concentración final) en tampón de Hanks que contenía BSA al 2%, y Hepes 20 mM a 37°C durante 15 minutos. Se cuantificó el 6-ceto-PGF1 α , un metabolito estable del PG12, en el sobrenadante después de
25 la dilución adecuada usando un equipo de radioinmunoensayo

(Amersham) según el procedimiento del fabricante.

Ensayos in vivo

Edema en la pata de la rata inducido por carragenina

Se dejaron en ayunas durante toda la noche ratas macho
 5 Sprague-Dawley (5 semanas de edad, Charles River, Japón).
 Usando un rotulador, se trazó una línea por encima del
 tobillo en la pata trasera derecha y se midió el volumen de
 la pata (V0) por desplazamiento de agua usando un
 pletismómetro (Muromachi). Se les dio a los animales por vía
 10 oral o bien vehículo (metilcelulosa al 0,1%, o Tween 80 al
 5%) o bien el compuesto de ensayo (2,5 ml por 100 gramos de
 peso corporal). Una hora después, se inyectó a los animales
 por vía intradérmica λ -carragenina (0,1 ml de suspensión
 salina al 1% p/v, Zushikagaku) en la pata trasera derecha
 15 Winter et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 111, 544, 1962;
 Lombardino et al., *Arzneim. Forsch.*, 25, 1629, 1975) y tres
 horas después, se midió el volumen de la pata (V3) y se
 calculó el incremento en volumen (V3 - V0). Ya que la
 inhibición máxima adjudicable a los AINES clásicos es del 60-
 20 70%, se calcularon los valores de ED30.

Ulceración gástrica en ratas

La ulcerogenicidad gástrica de los compuestos de ensayo
 se evaluó por una modificación del procedimiento convencional
 25 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), en ayunas durante toda la noche, se les dio por vía oral, o bien vehículo (metilcelulosa al 0,1%, o Tween 80 al 5%) o bien el compuesto de ensayo (1 ml por 100 gramos de peso corporal). Seis horas después, los animales se sacrificaron por dislocación cervical. Se retiraron los estómagos y se inflaron con disolución de formalina al 1% (10 ml). Los estómagos se abrieron cortando a lo largo de la curvatura mayor. Se calculó la incidencia de ulceración a partir del número de ratas que mostraron al menos una ulceración gástrica o una erosión hemorrágica (que incluye la equimosis). Durante el experimento los animales no tuvieron acceso ni a la comida ni al agua.

15 Análisis de Datos

Se usaron 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 control se evaluaron usando un ANOVA. Se calcularon los valores CI_{50} (ED30) a partir de la ecuación para la línea de regresión lineal logarítmica de concentración (dosis) frente al porcentaje de inhibición.

La selectividad de la COX-2 puede determinarse por una relación en términos de valores de CI_{50} de inhibición de COX-1 frente a inhibición de COX-2. En general, puede decirse que

-36-

un compuesto que muestra una relación de inhibición de COX-1 / COX-2 superior a 2 tiene una buena selectividad COX-2.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la migraña que comprende un agonista del receptor 5HT₁, con o bien un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 o bien un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agonista del receptor 5HT₁ se selecciona de eletriptan, rizatriptan, zolmitriptan, sumatriptan y naratriptan.
3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el fármaco antiinflamatorio no esteroideo se selecciona de diclofenaco sódico, nabumetona, naproxeno sódico, ketorolaco e ibuprofeno.
4. Un procedimiento para tratar la migraña en un mamífero, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz antimigraña de una composición farmacéutica según la reivindicación 1.
5. Un procedimiento para tratar la migraña en un mamífero,

que comprende la administración a dicho mamífero de un agonista del receptor $5HT_1$, con o bien un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 o bien un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, en cantidades que hacen que la combinación de
5 estos dos agentes activos sea eficaz en el tratamiento de la migraña.

Ge
6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor $5HT_1$ se selecciona de eletriptan,
10 rizatriptan, zolmitriptan, sumatriptan y naratriptan.

Ge
7. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que el fármaco antiinflamatorio no esteroideo se selecciona de diclofenaco sódico, nabumetona, naproxeno sódico, ketorolaco
15 e ibuprofeno.

Ge
8. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor $5HT_1$ y el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 se administran de forma separada de acuerdo
20 con un régimen de dosificación que hace que la combinación de los agentes activos administrados de forma separada sea eficaz en el tratamiento de la migraña.

Ge
9. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que
25 el agonista del receptor $5HT_1$ y el inhibidor de la

51 \$

ciclooxigenasa-2 se administran juntos de acuerdo con un régimen de dosificación que hace que la combinación de los agentes activos administrados sea eficaz en el tratamiento de la migraña.

5

Cl

10. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor 5HT₁ y el fármaco antiinflamatorio no esteroideo se administran de forma separada de acuerdo con un régimen de dosificación que hace que la combinación de los

10 agentes activos administrados de forma separada sea eficaz en el tratamiento de la migraña.

○

Cl

11. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor 5HT₁ y el fármaco antiinflamatorio

15 no esteroideo se administran juntos de acuerdo con un régimen de dosificación que hace que la combinación de los agentes activos administrados sea eficaz en el tratamiento de la migraña.

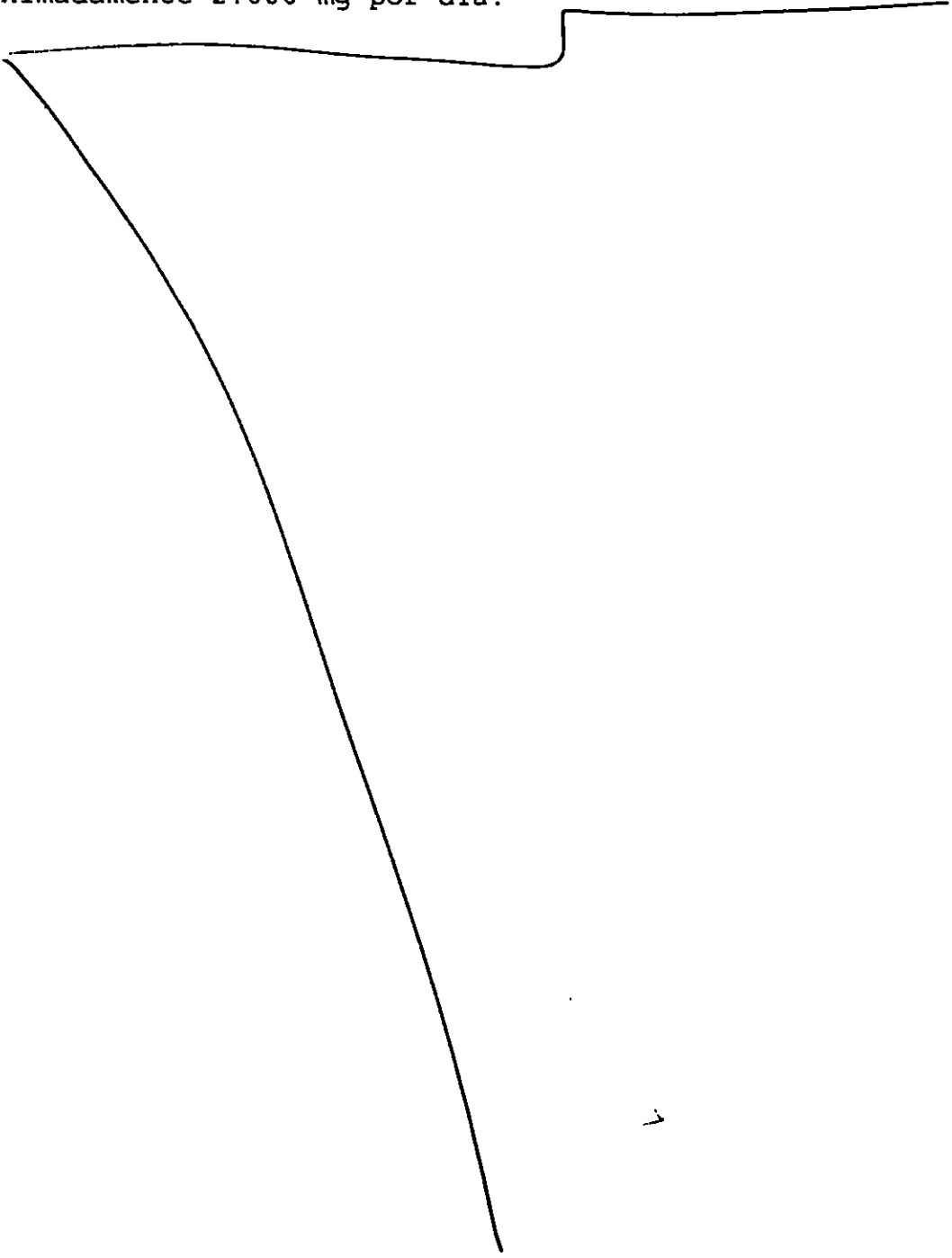
Cl

20 12. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor 5HT₁ se administra en una cantidad de aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamnte 100 mg por día y el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 se administra en una cantidad de aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente

25 300 mg por día.

○

13. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor 5HT₁ se administra en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 100 mg por día y el fármaco antiinflamatorio no esteroideo se administra en una cantidad de aproximadamente 15 mg hasta aproximadamente 2.000 mg por día.



Resumen

La presente invención se refiere a un procedimiento para tratar la migraña en un mamífero, que incluye al ser humano, mediante la administración al mamífero de un agonista del receptor 5HT₁, en combinación con o bien un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o bien un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). También se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agonista del receptor 5HT₁ con o bien un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o bien un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

Nota:

El folio 56, Extracto para publicación,
fue retirado.

Abril 15/02

Los folios 54 y 55 son tarjetas 202012A.
256 extracto para publicación 202012A.



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante 1 []
- Nombre e identificación del Inventor 1 []
- Título o nombre de la Invención 1 []
- Descripción 20 []
- Reivindicaciones 49 []
- Resumen 53 []
- Comprobante de Pago 3 []
- Poder, cuando proceda 4 []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado 2 []

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 []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Feche: Radicación : 00063084 00000000 Folios: 56
Fecha (APO): 2006-08-23 17:25:27
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAD/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-63084

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

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

OBSERVACIONES: * Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, es necesario que se allegue la sustitución del poder, otorgada por quien aparece como apoderado principal. Lo anterior de conformidad con el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

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., 25 de Agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
 202022

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

1° EXAMEN DE FORMA

Radicación n° 00-63084

CONCEPTO TÉCNICO N° 1820Clasificación Internacional Patentes: A61K³¹/00

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,
- 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)Bogotá, D.C., 08 de noviembre de 2000.

202012

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-63084

AUTO 3013

DISPONE

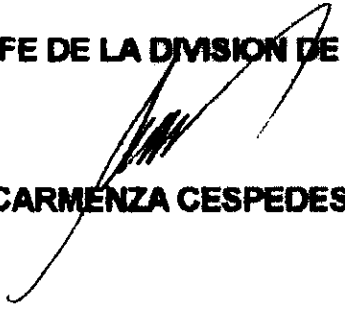
ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérase al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementé los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

ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndolo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 21 de mayo

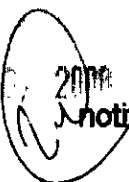
EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C.,
fecha.

23



Notificado por anotación en estado de esta misma

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI NO

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022