

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N°

03-39940

24 TÍTULO **TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE**
ANSIEDAD

61 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A 61 K 31 / 138**

71 SOLICITANTE **Eli Lilly and Company**

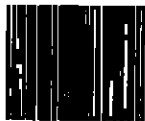
DOMICILIO **Indianapolis, IN 46285 Estados Unidos de**
América

74 APODERADO **Carlos R Olarte**

22 BOGOTÁ, D C **Mayo 13 de 2013**

QF

PETITORIO



03 039940 00

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación : 03039940 00000000
Fecha (AMB): 2003-05-13 16:57:16
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTACIÓN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 52

52

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre ELI LILLY AND COMPANY

Dirección Indianapolis, IN 46285 Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución Indianapolis, Estados Unidos de América.

Teléfono

Fax.

E Mail

IDENTIFICACION

C C ☐ NIT ☐C E ☐ Otro ☐Número Cual

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre CARLOS R. OLARTE

Dirección Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono 634-1500

Fax 376-2211

E-Mail patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C C ☒ NIT ☐C E ☐ Otro ☐

Número 79 782 747 Btá TP 74 295

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre HOLLY READ THOMASSON DAVID MICHELSON

Dirección 204 East 47th Street Indianapolis, Indiana 46205 Estados Unidos de América 1264 Clay Spring Drive Carmel
Indiana 46032 Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No PCT/US01/27801

Fecha Noviembre 6, 2001

Publicación Internacional No WO 02/40006

Fecha Mayo 23, 2002

⑥

Título (54) TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE ANSIEDAD

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/138

⑧

Prioridad

SI ☒NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Noviembre 15, 2000

Enero 31 2001

(31) Número de Solicitud

60/249 010

60/265,362

⑨

Comprobante de pago No. 16,820

Fecha 07-03-03

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario ver reverso de esta página

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicto la concesión de la patente

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

FIRMA. 

C C 79 782.747 de Btá T P 74295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03039946 00000000

Folios: 52

Fecha (MM): 2003-03-13 16:57:16

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA

03 - 16,820

FECHA

MARZO 7 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8569193	07/03/2003	30,000,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	400,000 00
		TOTAL	\$ 400,000 00

SON CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



Todd Rokita
Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

- 1 Country United States of America
- 2 This public document has been signed by *Julie A Worland*
- 3 acting in the capacity of Notary Public in & for *Morgan County*
- 4 and bears the seal/stamp of notary public in & for the State of Indiana

Certified

- 5 at Indianapolis, Indiana
- 6 this *Eighth* day of *January*, 2003
- 7 by Secretary of State of Indiana
- 8 No A2002- 31613

9 Seal/Stamp



10 Signature

Todd Rokita

Todd Rokita
Indiana Secretary of State



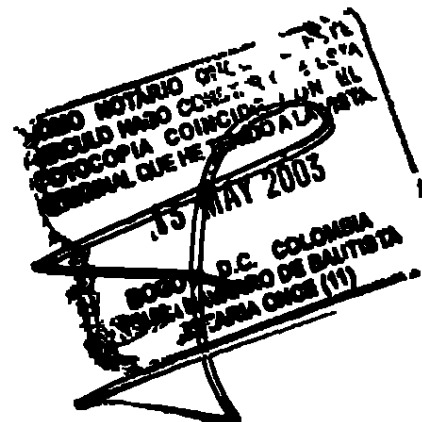
5
A

IN WITNESS WHEREOF, this Power of Attorney has been signed by
Robert A. Armitage, Senior Vice President and General Counsel this 7th day of
January, 2003 at Indianapolis, Indiana USA.

SUBSCRIBED AND SWORN to be before me this 7th day of January,
2003

Julie Ann Worland
NOTARY PUBLIC

JULIE ANN WORLAND
MORGAN COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES:
JULY 22, 2009



[Handwritten mark]

PODER Y CERTIFICACIÓN NOTARIAL

(nota traductor Han sido diligenciados y suscritos en la columna izquierda (inglés) que corresponde a la columna derecha en español)

(nota traductor punto 6- Acta del Directorio con fecha 29 de agosto de 1986 y Certificado de Constitución con fecha 17 de enero de 1901)

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, este Poder ha sido suscrito por Robert A Armitage, Vicepresidente Ejecutivo y Asesor Jurídico, el 7 de enero de 2003 en Indianápolis, Indiana, Estados Unidos de América

SUSCRITO Y JURAMENTADO ante mí el 7 de enero de 2003

(firmado Julie Ann Worland)
NOTARIO PUBLICO

JULIE ANN WORLAND
CONDADO MORGAN
MI COMISION VENCE
20 DE JULIO DE 2008

[Handwritten signature]
ROBERTO M OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0041
Minijusticia 1996

COMO NOTARIO QUE DE ESTE
FIRMA HABO COPIADO EN ESTA
FOTOCOPIA SE ENCIENDE CON EL
FOTOCOPIA QUE SE TIENDE A LA VISTA
13 MAY 2003
BOGOTA, D.C. COLOMBIA
ES LA NAVARRO DE BAUTISTA
CARTERA ONCE (11)

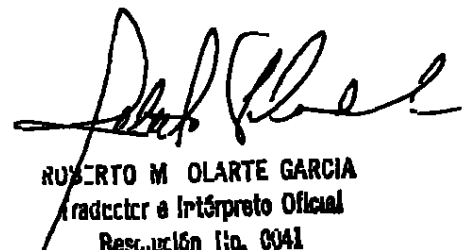
SECRETARÍA DE ESTADO
ESTADO DE INDIANA

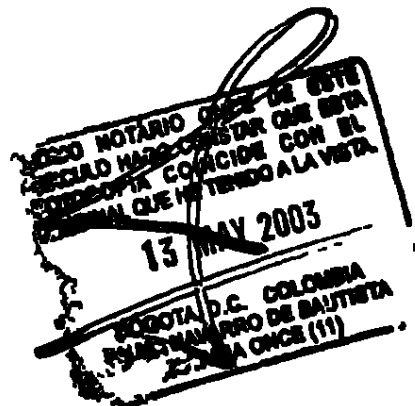
APOSTILLA
(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1 País ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2 Este documento público ha sido suscrito por Julie A Worland
3 en calidad de Notario Público para el Condado de Morgan
4 y lleva el sello de Notario Público del Estado de Indiana

Certificó

- 5 en la ciudad de Indianápolis, Indiana
6 el ocho de enero de 2003,
7 por el Secretario del Estado de Indiana
8 No A2002-31613
9 Sello Sello del Estado de Indiana - 1816
10 Firma (Todd Rokita)
Todd Rokita
Secretario del Estado de Indiana


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



RAISBECK, LARA RODRIGUEZ & RUEDA
MEMBERS OF THE FIRM
BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

Av 82 No 10-82, 8th Floor
BOGOTA, D C COLOMBIA
TELEPHONE (57-1) 834-1500
FACSIMILE (57-1) 376-2211
NIT 860 068 840-3
OFFICE BOGOTA@BAKERNET.COM
WWW.BAKERNET.COM

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

(name of the company) **Eli Lilly and Company**

located in (full street address) **Lilly Corporate Center**
(city state) **Indianapolis, Indiana U S A**

declares that it hereby grants to

CARLOS REINALDO OLARTE AND/OR

ALVARO CORREA ORDOÑEZ

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

Patents of Invention Patents for Utility Models, Industrial Design Registrations, 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 patents 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

Indianapolis, Indiana U S A

On the (day) **1st** day of (month) **January**

2003

(signature)

Robert A Armitage
Senior Vice President
and General Counsel

PODER

La abajo firmada

domiciliada en _____

declara por el presente otorgar a

CARLOS REINALDO OLARTE Y/O

ALVARO CORREA ORDOÑEZ

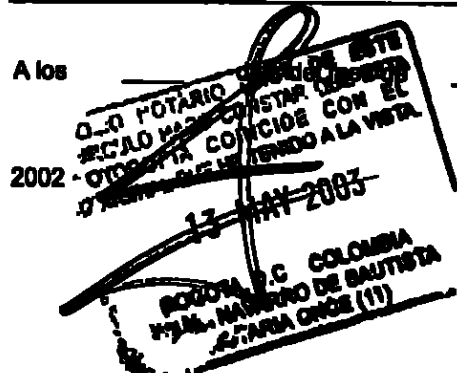
poder especial amplio y bastante para recibir de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de

Patentes de Invención Patentes de Modelo de Utilidad, Registro de Diseños Industriales fusiones, cambios de nombre, casiones, presentación y trámite 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 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 patentes 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

A los



BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

Av 82 No 10-62, 6th Floor
BOGOTA, D C COLOMBIA
TELEPHONE (57-1) 634-1500
FACSIMILE (57-1) 376-2211
NIT 860 088 840-3
OFFICE BOGOTA@BAKERNET.COM
WWW.BAKERNET.COM

9
A

NOTARIAL CERTIFICATION

On this (day) 7th day of (month) January

2003 the undersigned Notary Julie Ann Worland
(name of the notary)

CERTIFIES

That (name of the officer) Robert A Armitage

of legal age and domiciled in (city state) Indianapolis,
Indiana

set his hand on the foregoing document.

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

3 That the grantor has executed the foregoing document as
(officer's title/position) Senior Vice President and
General Counsel

of the judicial person Eli Lilly and Company
(name of the company)

4 That the judicial person Eli Lilly and Company
(name of the company)

having its home office in (full street address) Lilly Corporate
Center, Indianapolis, Indiana 46285 U S A

is duly organized has present legal existence and that the purposes for
which the power of attorney is granted are 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

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

(provide name of documents and their dates) Board Meeting
Minutes dated August 29, 1986 and
Certificate of Incorporation dated
January 17, 1901

Notary Public

CERTIFICACION NOTARIAL

A los _____ dias del mes de _____

de 2002 el suscrito Notario

DA FE

1 Que _____

mayor y domiciliado en _____

suscribió 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
carácter de _____

de la persona jurídica

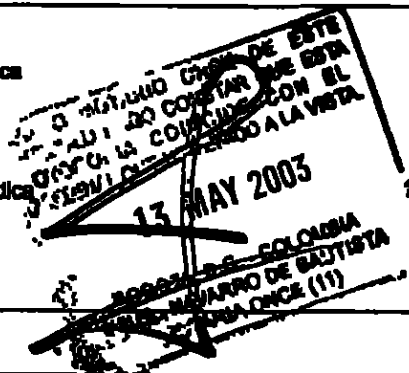
4 Que la persona jurídica _____

con sede en _____

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 tiene efectivamente la representación que
ostenta y que esta es legítima

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



El Notario Público

Received 10
JUN 12 2002(19) World Intellectual Property Organization
International BureauEli Lilly and Company
Indianapolis, IN 46285 (US)(43) International Publication Date
23 May 2002 (23 05 2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/40006 A2(51) International Patent Classification A61K 31/138
A61P 25/22

(21) International Application Number PCT/US01/27801

(22) International Filing Date
6 November 2001 (06 11 2001)

(24) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
60/249,010 15 November 2000 (15 11 2000) US
60/265,362 31 January 2001 (31 01 2001) US(71) Applicant (for all designated States except US) ELI
LILLY AND COMPANY [US/US] Lilly Corporate
Center Indianapolis IN 46285 (US)

(72) Inventors and

(74) Inventors/Applicants (for US only) THOMASSON
Holly Read [US/US] 204 East 47th Street Indianapolis
IN 46205 (US). MICHELSON David [US/US] 1264
Clay Spring Drive Carmel IN 46032 (US)(74) Agents TITUS Robert D et al Eli Lilly and Company
Lilly Corporate Center Indianapolis, IN 46285 (US)(81) Designated States (national) AE AG AL AM AT AT
(utility model) AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA
CH CN CO CR CU CZ CZ (utility model) DE DE
(utility model) DK DK (utility model) DM DZ EC
EE (utility model) ES FI FI (utility model) GB GD GL
GH GM HR HU ID II IN IS JP KE KG KP KR KZ
LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN
MW MX MZ NO NZ PH PI PI RO RU SD SE SG
SI SK SK (utility model) SL TJ TM TR TT TZ UA
UG US UZ VN YU ZA ZW(84) Designated States (regional) ARIPO patent (GH GM
KE LS MW MZ SD SI SZ TZ UG ZW), Eurasian
patent (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM) European
patent (AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR II
IT LU MC NL PT SE TR) OAPI patent (BF BJ CI
CG CI CM GA GN GQ GW MI MR NE SN TD
TG)

Declarations under Rule 4.17

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE
AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH
CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI
GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG
KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK
MN MW MX MZ NO NZ PH PL PT RO RU SD SE
SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG UZ VN YU
ZA ZW ARIPO patent (GH GM KE LS MW MZ SD SI
SZ TZ UG ZW) Eurasian patent (AM AZ BY KG KZ
MD RU TJ TM) European patent (AT BE CH CY DE
DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR)
OAPI patent (BF BJ CI CG CI CM GA GN GQ GIV
ML MR NE SN TD TG)— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY
BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC
EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS
JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA
MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PH PL PT
RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA
UG UZ VN YU ZA ZW ARIPO patent (GH GM KE LS
MW MZ SD SI SZ TZ UG ZW) Eurasian patent (AM
AZ BY KG KZ MD RU TJ TM) European patent (AT
BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC
NL PT SE TR) OAPI patent (BF BJ CI CG CI CM
GA GN GQ GIV ML MR NE SN TD TG)— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY
BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC
EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS
JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA
MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PH PL PT
RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA
UG UZ VN YU ZA ZW ARIPO patent (GH GM KE LS
MW MZ SD SI SZ TZ UG ZW) Eurasian patent (AM
AZ BY KG KZ MD RU TJ TM) European patent (AT
BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC
NL PT SE TR) OAPI patent (BF BJ CI CG CI CM
GA GN GQ GIV ML MR NE SN TD TG)

Published

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report
— entirely in electronic form (except for this front page) and
available upon request from the International Bureau

[Continued on next page]

(41) Title TREATMENT OF ANXIETY DISORDERS

(57) Abstract Selective norepinephrine reuptake inhibitors are used to treat anxiety disorders, especially obsessive-compulsive
disorder

C

WO 02/40006 A2

11
A

12
X

-1-

TREATMENT OF ANXIETY DISORDERS

The invention belongs to the fields of pharmaceutical chemistry and central nervous system medicine, and provides a method of treatment for anxiety disorders

Anxiety disorders represent the most prevalent type of psychiatric disorders in the United States. Anxiety disorders include panic disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, specific phobia, social phobia, and generalized anxiety disorder. All are characterized by uneasiness, a sense of fearfulness, and distress for no apparent reason. These disorders, if left untreated, reduce the quality of life and productivity of patients suffering from them. In the United States alone, more than 23 million people suffer from anxiety disorders. The cost to society from these disorders is staggering, estimated in 1990 at \$46.6 billion in the United States alone in direct and indirect costs.

Currently available methods for treating anxiety disorders include behavioral therapy, cognitive therapy, and relaxation techniques. These methods typically take a considerable amount of time to achieve their desired effect. To increase the rate of recovery, these methods may be used in combination with one of a number of medications. Currently used medications include benzodiazepines, beta-blockers, buspirone, monoamine oxidase inhibitors, serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants, all of which have liabilities associated with their use. The benzodiazepines are potentially habit forming and can cause drowsiness, beta-blockers cannot be used if the patient has certain pre-existing medical conditions such as asthma, congestive heart failure, diabetes, vascular disease, hyperthyroidism, or angina pectoris, buspirone has a long induction period before

-2-

its beneficial effects are realized, patients taking monoamine oxidase inhibitors are under strict dietary constraints and there is the potential for drug interactions, low blood pressure, moderate weight gain, reduced sexual response, and insomnia, the serotonin reuptake inhibitors can cause nausea, nervousness, and delayed ejaculation, and the tricyclic antidepressants can cause dry mouth, constipation, blurry vision, difficulty in urination, dizziness, low blood pressure, and moderate weight gain. New methods for treating anxiety disorders are needed which avoid or diminish the liabilities of current therapies.

The present invention provides a method for the treatment of anxiety disorders which comprises administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a selective norepinephrine reuptake inhibitor.

The present invention also provides a method for the prevention of anxiety disorders which comprises administering to a mammal susceptible to said disorders an effective amount of a selective norepinephrine reuptake inhibitor.

The present invention provides a method for the treatment or prevention of anxiety disorders that relies on a novel mechanism of action. This method comprises treating a mammal suffering from or susceptible to anxiety disorders with a compound that is a selective norepinephrine reuptake inhibitor. This mechanism is operative in mammals and the preferred mammal is a human.

A further embodiment of this invention comprises the administration of a composition that exhibits selective norepinephrine reuptake inhibitor activity. The composition may be composed of one or more agents that, individually or together, are selective inhibitors of norepinephrine reuptake.

14
~~11~~

-3-

The present invention also provides the use of a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the preparation of a medicament useful for the treatment or prevention of anxiety disorders

5 The present invention further provides the use of a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the preparation of a medicament useful for the treatment of anxiety disorders with comorbid Attention-deficit Hyperactivity Disorder

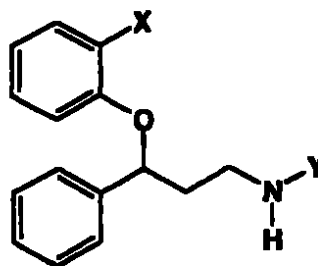
10 Many compounds, including those discussed at length below, are selective norepinephrine reuptake inhibitors, and no doubt many more will be identified in the future. In the practice of the present invention, it is intended to include reuptake inhibitors which show 50%
15 effective concentrations of about 1000 nM or less, in the protocol described by Wong et al, *Drug Development Research*, 6, 397 (1985). The norepinephrine reuptake inhibitors useful for the method of the present invention are characterized in being selective for the inhibition of
20 neurotransmitter reuptake relative to their ability to act as direct agonists or antagonists at other receptors. Norepinephrine reuptake inhibitors useful for the method of the present invention include, but are not limited to

25 Tomoxetine, (R)-(-)-N-methyl-3-(2-methylphenoxy)-3-phenylpropylamine, is usually administered as the hydrochloride salt. Tomoxetine was first disclosed in U S Patent #4,314,081. The word "tomoxetine" will be used here to refer to any acid addition salt or the free base of the molecule. See, for example, Gehlert, et al, *Neuroscience*
30 *Letters*, 157, 203-206 (1993), for a discussion of tomoxetine's activity as a norepinephrine reuptake inhibitor,

15
A

-4-

The compounds of formula I



I

5 wherein X is C₁-C₄ alkylthio, and Y is C₁-C₂ alkyl or a
pharmaceutically acceptable salt thereof. The compounds of
formula I were described in U S Patent 5,281,624, of
Gehlert, Robertson, and Wong, and in Gehlert, et al, *Life*
10 *Sciences*, 55(22), 1915-1920, (1995). The compounds are
there taught to be inhibitors of norepinephrine reuptake in
the brain. It is also explained that the compounds exist as
stereoisomers, and that they accordingly include not only
the racemates, but also the isolated individual isomers as
well as mixtures of the individual isomers. For example,
15 the compounds of formula I include the following exemplary
species

N-ethyl-3-phenyl-3-(2-methylthiophenoxy)propyl-
amine benzoate,

20 (R)-N-methyl-3-phenyl-3-(2-propylthiophenoxy)-
propylamine hydrochloride,

(S)-N-ethyl-3-phenyl-3-(2-butylthiophenoxy)propyl-
amine,

N-methyl-3-phenyl-3-(2-ethylthiophenoxy)propyl-
amine malonate,

25 (S)-N-methyl-3-phenyl-3-(2-tert-butylthiophenoxy)-
propylamine naphthalene-2-sulfonate,

(R)-N-methyl-3-(2-methylthiophenoxy)-3-phenyl-
propylamine, and

-5-

Reboxetine (EdronaxTM), 2-[α -(2-ethoxy)phenoxy-benzyl]morpholine, is usually administered as the racemate. It was first taught by U S Patent 4,229,449, which describes its utility for the treatment of depression.

5 Reboxetine is a selective norepinephrine reuptake inhibitor. The term "reboxetine" will be used here to refer to any acid addition salt or the free base of the molecule existing as the racemate or either enantiomer.

While all compounds exhibiting norepinephrine reuptake inhibition are useful for the methods of the present invention, certain are preferred. It is preferred that the norepinephrine reuptake inhibitor is selective for norepinephrine over other neurotransmitters. It is especially preferred that the norepinephrine reuptake inhibitor be selected from tomoxetine, reboxetine, or (R)-N-methyl-3-(2-methylthiophenoxy)-3-phenylpropylamine. The use of tomoxetine hydrochloride for the methods of the present invention is the most preferred embodiment of the present invention.

10

15

It will be understood by the skilled reader that most or all of the compounds used in the present invention are capable of forming salts, and that the salt forms of pharmaceuticals are commonly used, often because they are more readily crystallized and purified than are the free bases. In all cases, the use of the pharmaceuticals described above as salts is contemplated in the description herein, and often is preferred, and the pharmaceutically acceptable salts of all of the compounds are included in the names of them.

20

25

Many of the compounds used in this invention are amines, and accordingly react with any of a number of inorganic and organic acids to form pharmaceutically acceptable acid addition salts. Since some of the free amines of the compounds of this invention are typically oils

30

17
20

-6-

at room temperature, it is preferable to convert the free amines to their pharmaceutically acceptable acid addition salts for ease of handling and administration, since the latter are routinely solid at room temperature. Acids commonly employed to form such salts are inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, and the like, and organic acids, such as p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid, oxalic acid, p-bromophenylsulfonic acid, carbonic acid, succinic acid, citric acid, benzoic acid, acetic acid and the like. Examples of such pharmaceutically acceptable salts thus are the sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, phosphate, monohydrogenphosphate, dihydrogenphosphate, metaphosphate, pyrophosphate, chloride, bromide, iodide, acetate, propionate, decanoate, caprylate, acrylate, formate, isobutyrate, caproate, heptanoate, propiolate, oxalate, malonate, succinate, suberate, sebacate, fumarate, maleate, butyne-1,4-dioate, hexyne-1,6-dioate, benzoate, chlorobenzoate, methylbenzoate, dinitrobenzoate, hydroxybenzoate, methoxybenzoate, phthalate, sulfonate, xylenesulfonate, phenylacetate, phenylpropionate, phenylbutyrate, citrate, lactate, b-hydroxybutyrate, glycollate, tartrate, methanesulfonate, propanesulfonate, naphthalene-1-sulfonate, naphthalene-2-sulfonate, mandelate and the like. Preferred pharmaceutically acceptable salts are those formed with hydrochloric acid.

The dosages of the drugs used in the present invention must, in the final analysis, be set by the physician in charge of the case using knowledge of the drugs, the properties of the drugs in combination as determined in clinical trials, and the characteristics of the patient including diseases other than that for which the physician is treating the patient. General outlines of the

18
Z

-7-

dosages, and some preferred dosages, can and will be provided here

Tomoxetine from about 5 mg/day to about 200 mg/day, preferably in the range from about 60 to about 150 mg/day, more preferably from about 60 to about 130 mg/day, and still more preferably from about 60 to about 120 mg/day,

Compounds of formula I from about 0.01 mg/kg to about 20 mg/kg, preferred daily doses will be from about 0.05 mg/kg to 10 mg/kg, ideally from about 0.1 mg/kg to about 5 mg/kg,

Reboxetine from about 1 to about 30 mg, once to four times/day, preferred, from about 5 to about 30 mg once/day

All of the compounds concerned are orally available and are normally administered orally, and so oral administration is preferred. However, oral administration is not the only route or even the only preferred route. For example, transdermal administration may be very desirable for patients who are forgetful or petulant about taking oral medicine. Compounds of Formula I may also be administered by the percutaneous, intravenous, intramuscular, intranasal or intrarectal route, in particular circumstances. The route of administration may be varied in any way, limited by the physical properties of the drugs, the convenience of the patient and the caregiver, and other relevant circumstances (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co (1990))

The pharmaceutical compositions are prepared in a manner well known in the pharmaceutical art. The carrier or excipient may be a solid, semi-solid, or liquid material that can serve as a vehicle or medium for the active ingredient. Suitable carriers or excipients are well known in the art. The pharmaceutical composition may be adapted for oral, inhalation, parenteral, or topical use and may be administered

to the patient in the form of tablets, capsules, aerosols, inhalants, suppositories, solutions, suspensions, or the like

The compounds of the present invention may be administered orally, for example, with an inert diluent or capsules or compressed into tablets. For the purpose of oral therapeutic administration, the compounds may be incorporated with excipients and used in the form of tablets, troches, capsules, elixirs, suspensions, syrups, wafers, chewing gums and the like. These preparations should contain at least 4% of the compound of the present invention, the active ingredient, but may be varied depending upon the particular form and may conveniently be between 4% to about 70% of the weight of the unit. The amount of the compound present in compositions is such that a suitable dosage will be obtained. Preferred compositions and preparations according to the present invention may be determined by a person skilled in the art.

The tablets, pills, capsules, troches, and the like may also contain one or more of the following adjuvants: binders such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatin; excipients such as starch or lactose; disintegrating agents such as alginic acid, Primogel, corn starch and the like; lubricants such as magnesium stearate or Sterotex; glidants such as colloidal silicon dioxide; and sweetening agents such as sucrose or saccharin may be added or a flavoring agent such as peppermint, methyl salicylate or orange flavoring. When the dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as polyethylene glycol or a fatty oil. Other dosage unit forms may contain other various materials that modify the physical form of the dosage unit, for example, as coatings. Thus, tablets or pills may be coated with sugar, shellac, or other coating agents. A syrup may contain, in addition to the present compounds, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives, dyes and colorings and

flavors. Materials used in preparing these various compositions should be pharmaceutically pure and non-toxic in the amounts used.

A formulation useful for the administration of R-(-)-N-methyl 3-((2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane hydrochloride (tomoxetine) comprises a dry mixture of R-(-)-N-methyl 3-((2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane hydrochloride with a diluent and lubricant. A starch, such as pregelatinized corn starch, is a suitable diluent and a silicone oil, such as dimethicone, a suitable lubricant for use in hard gelatin capsules. Suitable formulations are prepared containing about 0.4 to 26% R-(-)-N-methyl 3-((2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane hydrochloride, about 73 to 99% starch, and about 0.2 to 1.0% silicone oil. The following tables illustrate particularly preferred formulations.

Ingredient (%)	2.5 mg	5 mg	10 mg	18 mg	20 mg	25 mg	40 mg	60 mg
R-(-)-N-methyl 3- ((2-meth- ylphenyl)oxy)-3- phenyl-1- aminopropane hydrochloride	1 24	2 48	4 97	8 94	9 93	12 4 2	19 8 7	22 1 2
Dimethicone	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5	0 5
Pregelatinized Starch	98 2 6	97 0 2	94 5 3	90 5 6	89 5 7	87 0 8	79 6 3	77 3 8

Ingredient (mg/capsule)	2 5 mg	5 mg	10 mg	18 mg	20 mg	25 mg	40 mg	60 mg
R-(-)-N-methyl 3- ((2-meth- ylphenyl)oxy)-3- phenyl-1- aminopropane hydrochloride	2 86	5 71	11 4 3	20 5 7	22 8 5	28 5 7	45 7 1	68 5 6
Dimethicone	1 15	1 15	1 15	1 15	1 15	1 15	1 15	1 55
Pregelatinized Starch	225 99	223 14	217 42	208 28	206 00	200 28	183 14	239 89
Capsule Fill Weight (mg)	230	230	230	230	230	230	230	310
Capsule Size	3	3	3	3	3	3	3	2

5

For the purpose of parenteral therapeutic administration, the compounds of the present invention may be incorporated into a solution or suspension. These preparations typically contain at least 0.1% of a compound of the invention, but may be varied to be between 0.1 and about 90%.

-11-

of the weight thereof. The amount of the compound of formula I present in such compositions is such that a suitable dosage will be obtained. The solutions or suspensions may also include one or more of the following adjuvants: sterile diluents such as water for injection, saline solution, fixed oils, polyethylene glycols, glycerine, propylene glycol or other synthetic solvents, antibacterial agents such as benzyl alcohol or methyl paraben, antioxidants such as ascorbic acid or sodium bisulfite, chelating agents such as ethylene diaminetetraacetic acid, buffers such as acetates, citrates or phosphates and agents for the adjustment of tonicity such as sodium chloride or dextrose. The parenteral preparation can be enclosed in ampoules, disposable syringes or multiple dose vials made of glass or plastic. Preferred compositions and preparations are able to be determined by one skilled in the art.

The compounds of the present invention may also be administered topically, and when done so the carrier may suitably comprise a solution, ointment, or gel base. The base, for example, may comprise one or more of the following: petrolatum, lanolin, polyethylene glycols, bees wax, mineral oil, diluents such as water and alcohol, and emulsifiers, and stabilizers. Topical formulations may contain a concentration of the formula I, or its pharmaceutical salt, from about 0.1 to about 10% w/v (weight per unit volume).

Inhibition of norepinephrine reuptake

The ability of compounds to inhibit the reuptake of norepinephrine may be measured by the general procedure of Wong, et al, *supra*.

Male Sprague-Dawley rats weighing 150-250 gm are decapitated and brains are immediately removed. Cerebral cortices are homogenized in 9 volumes of a medium containing

23
26

-12-

0 32 M sucrose and 10 mM glucose Crude synaptosomal preparations are isolated after differential centrifugation at 1000 x g for 10 minutes and 17,000 x g for 28 minutes. The final pellets are suspended in the same medium and kept in ice until use within the same day.

Synaptosomal uptake of ^3H -norepinephrine is determined as follows. Cortical synaptosomes (equivalent to 1 mg of protein) are incubated at 37°C for 5 minutes in 1 mL Krebs-bicarbonate medium containing also 10 mM glucose, 0.1 mM iproniazide, 1 mM ascorbic acid, 0.17 mM EDTA and 50 nM ^3H -norepinephrine. The reaction mixture is immediately diluted with 2 mL of ice-chilled Krebs-bicarbonate buffer and filtered under vacuum with a cell harvester (Brandel, Gaithersburg, MD). Filters are rinsed twice with approximately 5 mL of ice-chilled 0.9% saline and the uptake of ^3H -norepinephrine assessed by liquid scintillation counting. Accumulation of ^3H -norepinephrine at 4°C is considered to be background and is subtracted from all measurements. The concentration of the test compound required to inhibit 50% of the ^3H -norepinephrine accumulation (IC_{50} values) are determined by linear regression analysis.

Anxiety disorders are a heterogeneous class of diseases. The most common types of anxiety disorders are described in the following paragraphs.

Panic Disorder

Panic disorder is characterized by the sudden onset of intense apprehension, fearfulness, or terror. An attack of panic disorder is unprovoked and may last for a discrete period of time. During these attacks, it is not uncommon for the victim to experience shortness of breath, palpitations, chest pain or discomfort, choking or a smothering sensation, and fear of losing control.

Generalized Anxiety Disorder

Generalized anxiety disorder is characterized by at least 6 months of persistent and excessive anxiety and worry. It is associated with physical anxiety symptoms such as muscle aches, fatigue, difficulty sleeping, sweating, dizziness, and nausea.

Specific Phobia

Specific phobia is a persistent, intense, and irrational fear associated with a particular object or situation that leads to avoidance of that object or situation.

Social Phobia

Social phobia is a persistent fear of one or more situations in which the person is exposed to possible scrutiny by others and the person fears that he or she may do something or act in a way that will be humiliating. Social phobias can include extreme shyness.

Obsessive-Compulsive Disorder

Obsessive-compulsive disorder is characterized by obsessions that cause anxiety and compulsions which serve to neutralize the anxiety. Common obsessions include fear of dirt, germs, or contamination or fear of harming someone, common compulsions are excessive cleaning, counting, double-checking, and hoarding.

Post-Traumatic Stress Disorder

Post-traumatic stress disorder is characterized by the re-experiencing of an extremely traumatic event accompanied by symptoms of increased arousal and by avoidance of the stimuli associated with the trauma. Individuals can

25
X

-14-

become so preoccupied with the experience that they are unable to lead a normal life

The diseases described above as well as other anxiety disorders contemplated by the method of the present invention are classified in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Version, published by the American Psychiatric Association (DSM) In such cases, the DSM code numbers are supplied below for the convenience of the reader

	Panic Disorder Without Agoraphobia	DSM 300 01
	Panic Disorder With Agoraphobia	DSM 300 21
	Agoraphobia Without History of Panic	
15	Disorder	DSM 300 22
	Specific Phobia	DSM 300 29
	Social Phobia	DSM 300 23
	Obsessive-Compulsive Disorder	DSM 300 3
	Post-Traumatic Stress Disorder	DSM 309 81
20	Acute Stress Disorder	DSM 308 3
	Generalized Anxiety Disorder	DSM 300 02
	Anxiety Disorder Due to a General Medical	
	Condition	DSM 293 84
	Substance Induced Anxiety Disorder	
25	Alcohol	DSM 291 89
	Amphetamine (or Amphetamine-Like	
	Substance)	DSM 292 89
	Caffeine	DSM 292 89
	Cannabis	DSM 292 89
30	Cocaine	DSM 292 89
	Hallucinogen	DSM 292 89
	Inhalant	DSM 292 89
	Phencyclidine (or Phencyclidine-Like	
	Substance)	DSM 292 89

-15-

Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic DSM 292 89

Other [Unknown] Substance DSM 292 89

Anxiety Disorder Not Otherwise

Specified DSM 300 00

5 Separation Anxiety Disorder DSM 309 21

Sexual Adversion Disorder DSM 302 79

Any of these disorders, whether presenting alone or in combination in an individual mammal, may be treated or prevented by the method of the present invention. The treatment of Obsessive-Compulsive Disorder is a preferred embodiment of the present invention.

Patients suffering from anxiety disorders also commonly suffer concomitantly from Attention-deficit Hyperactivity Disorder. The patient will receive benefit from the use of norepinephrine reuptake inhibitors in the amelioration of the symptoms of anxiety disorders regardless of whether comorbid conditions are present. Furthermore, a patient suffering from anxiety disorders and Attention-deficit Hyperactivity Disorder will receive benefit in the amelioration of symptoms of both conditions through the method of the present invention. A further embodiment of the present invention, therefore, is a method of treating anxiety disorders with comorbid Attention-deficit Hyperactivity Disorder comprising administering to a patient in need of treatment of both anxiety disorders and Attention-deficit Hyperactivity Disorder an effective amount of a selective norepinephrine reuptake inhibitor.

The method of the present invention is effective in the treatment of patients who are children, adolescents or adults, and there is no significant difference in the symptoms or the details of the manner of treatment among patients of different ages. In general terms, however, for purposes of the present invention, a child is considered to be a patient below the age of puberty, an adolescent is

-16-

considered to be a patient from the age of puberty up to about 18 years of age, and an adult is considered to be a patient of 18 years or older

5

EXAMPLE 1

10

A female subject presented with chronic fingernail biting. The subject was treated with 60 mg of tomoxetine hydrochloride, twice daily for 13 consecutive days. At the time of final assessment the subject demonstrated significant improvement, with healthy appearing fingernails except for one finger. The patient's chronic fingernail biting behavior resumed upon termination of treatment with tomoxetine hydrochloride.

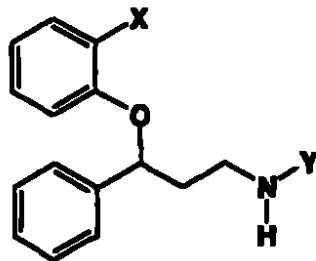
28
12

-17-

We claim

1 Use of a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the manufacture of a medicament for the treatment of anxiety of disorders

2 Use according to Claim 1 wherein the selective norepinephrine reuptake inhibitor is selected from the group consisting of tomoxetine, reboxetine, and a compound of formula I



I

wherein X is C₁-C₄ alkylthio, and Y is C₁-C₂ alkyl or a pharmaceutically acceptable salt thereof

3 Use according to Claim 2 wherein the selective norepinephrine reuptake inhibitor is tomoxetine

4 Use according to Claim 2 wherein the selective norepinephrine reuptake inhibitor is tomoxetine hydrochloride

5 Use according to any of Claims 1-4 wherein Obsessive-Compulsive Disorder is treated

6 Use of a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the manufacture of a medicament for the treatment of anxiety disorders with comorbid Attention-deficit Hyperactivity Disorder

7 Use according to Claim 6 wherein the selective norepinephrine reuptake inhibitor is tomoxetine

29
2

-18-

8 Use according to Claim 7 wherein the
selective norepinephrine reuptake inhibitor is tomoxetine
hydrochloride

1
1
1

1

30
25

TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE ANSIEDAD

La invención pertenece al campo de la química farmacéutica y a la medicina del sistema nervioso central, y proporciona un procedimiento para el tratamiento de los trastornos de ansiedad

- 5 Los trastornos de ansiedad representan el tipo más extendido de trastornos psiquiátricos en los Estados Unidos. Los trastornos de ansiedad incluyen el trastorno de pánico, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de estrés postraumático, la fobia específica, fobia social, y el trastorno de ansiedad generalizada. Todas se caracterizan por desasosiego, un sentido de angustia, y sufrimiento sin aparente razón. Estos
- 10 trastornos, si se dejan sin tratar, reducen la calidad de vida y productividad de los pacientes que los padecen. Sólo en los Estados Unidos, más de 23 millones de personas padecen trastornos de ansiedad. El coste a la sociedad de estos trastornos es asombroso, en 1990 se estimó en 46,6 mil millones de \$ en los Estados Unidos sólo en costes directos e indirectos.
- 15 Actualmente los procedimientos disponibles para tratar los trastornos de ansiedad incluyen terapia conductual, terapia cognitiva y técnicas de relajación. Estos procedimientos típicamente llevan una cantidad considerable de tiempo para lograr su efecto deseado. Para aumentar la velocidad de recuperación, estos procedimientos se pueden utilizar en combinación con numerosos medicamentos. Actualmente las
- 20 medicaciones usadas incluyen benzodiazepinas, bloqueadores beta, buspirona, inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores de la recaptación de serotonina y antidepresivos tricíclicos, todos los cuales tienen riesgos asociados con su uso. Las benzodiazepinas son creadores potenciales de hábito y pueden ocasionar somnolencia, los bloqueadores beta no se pueden usar si el paciente tiene ciertos estados patológicos
- 25 tales como asma, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, enfermedad vascular,

~~31~~

hipertiroidismo, o angina de pecho, la buspirona tiene un período largo de inducción antes de que se produzcan sus efectos beneficiosos, los pacientes que toman inhibidores de la monoaminoxidasa están bajo restricciones dietéticas estrictas y existe riesgo potencial de interacciones entre fármacos, presión sanguínea baja, ganancia de peso moderada, respuesta sexual reducida e insomnio, los inhibidores de recaptación de serotonina pueden ocasionar náuseas, nerviosismo y eyaculación retardada, y los antidepresivos tricíclicos pueden ocasionar sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, dificultad en la micción, mareo, presión sanguínea baja y ganancia de peso moderada. Se necesitan nuevos procedimientos para tratar los trastornos de ansiedad que eviten o disminuyan los riesgos de las terapias actuales

La presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de los trastornos de ansiedad que comprende administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina.

La presente invención también proporciona un procedimiento para prevenir los trastornos de ansiedad el cual comprende la administración a un mamífero susceptible a dichos trastornos de una cantidad eficaz de un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina.

La presente invención proporciona un procedimiento para tratar o prevenir los trastornos de ansiedad que se fundamenta en un nuevo mecanismo de acción. Este procedimiento comprende el tratamiento de un mamífero que padece o es susceptible a trastornos de ansiedad con un compuesto que es un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina. Este mecanismo es operativo en mamíferos y el mamífero preferido es un humano.

Una realización adicional de esta invención comprende la administración de una

composición que muestra actividad de inhibidor selectivo de recaptación de norepinefrina. La composición puede incluir uno o más agentes que, individualmente o conjuntamente, son inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina.

La presente invención también proporciona el uso de un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento o prevención de los trastornos de ansiedad.

La presente invención además proporciona el uso de un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de los trastornos de ansiedad con trastorno comórbido de hiperactividad y déficit de atención.

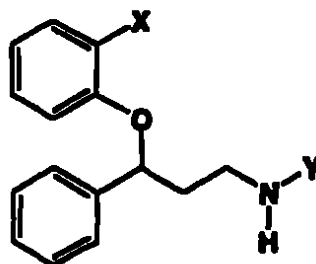
Muchos compuestos incluyendo los descritos ampliamente más adelante, son inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina y no hay duda de que muchos más se identificarán en el futuro. En la práctica de la presente invención se tiene la intención de incluir los inhibidores de la recaptación que muestran el 50% de concentraciones eficaces de aproximadamente 1000 nM o menos, en el protocolo descrito por Wong y col, *Drug Development Research*, 6, 397 (1985). Los inhibidores de la recaptación de norepinefrina útiles para el procedimiento de la presente invención se caracterizan porque son selectivos para la inhibición de la recaptación de neurotransmisores en relación a su capacidad para actuar como agonistas o antagonistas directos en otros receptores.

Los inhibidores de la recaptación de norepinefrina útiles para el procedimiento de la presente invención incluyen, pero no se limitan a

La tomoxetina, (R)-(-)-N-metil-3-(2-metilfenoxi)-3-fenilpropilamina, se administra usualmente en forma de la sal clorhidrato. La tomoxetina se describió primero en la Patente de Estados Unidos N° 4 314 081. La palabra "tomoxetina" se

utilizará en esta memoria descriptiva para referirse a cualquier sal de adición de ácido o la base libre de la molécula. Véase, por ejemplo, Gehlert, y col, *Neuroscience Letters* 157, 203-206 (1993), para una descripción de la actividad de la tomoxetina como un inhibidor de la recaptación de norepinefrina.

5 Los compuestos de fórmula I



I

en la que X es alquilo ($C_1 - C_4$), e Y es alquilo ($C_1 - C_2$) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de fórmula I se describieron en la patente de Estados Unidos N° 5 281 624 de Gehlert, Robertson y Wong, y en Gehlert y col, *Life Sciences*, 55 (22), 1915 - 1920, (1995). Se muestra en ellos que los compuestos son inhibidores de la recaptación de norepinefrina en el cerebro. También se explica que los compuestos existen en forma de estereoisómeros y por consiguiente incluyen no solamente los racematos sino también los isómeros individuales aislados así como las mezclas de los isómeros individuales. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I incluyen las siguientes especies ejemplares:

- Benzoato de N-etil-3-fenil-3-(2-metiltiofenoxi)propilamina,
- Clorhidrato de (R)-N-metil-3-fenil-3-(2-propiltiofenoxi)propilamina,
- (S)-N-etil-3-fenil-3-(2-butiltiofenoxi)propilamina,
- Malonato de N-metil-3-fenil-3-(2-etiltiofenoxi)propilamina,
- 20 Naftalen-2-sulfonato de (S)-N-metil-3-fenil-3-(2-terc-

butiltiofenoxi)propilamina,

(R)-N-metil-3-(2-metiltiofenoxi)-3-fenilpropilamina, y

La reboxetina (EdronaxTM), 2-[α -(2-etoxi)fenoxibencil]morfolina, usualmente se administra en forma del racemato. Primeramente se enseñó mediante la patente de Estados Unidos 4 229 449, que describe su utilidad para tratar la depresión. La reboxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina. El término "reboxetina" se utilizará en esta memoria descriptiva para referirse a cualquier sal de adición de ácido o la base libre de la molécula que exista en forma del racemato o bien enantiómero.

Aunque todos los compuestos que muestran inhibición de la recaptación de norepinefrina son útiles para los procedimientos de la presente invención, se prefieren algunos en concreto. Se prefiere que el inhibidor de la recaptación de norepinefrina sea selectivo por la norepinefrina por encima de otros neurotransmisores. Se prefiere especialmente que el inhibidor de la recaptación de norepinefrina se seleccione entre tomoxetina, reboxetina o (R)-N-metil-3-(2-metiltiofenoxi)-3-fenilpropilamina. La realización más preferida de la presente invención es el uso de clorhidrato de la tomoxetina para los procedimientos de la presente invención.

El lector experto comprenderá que la mayoría o todos los compuestos utilizados en la presente invención son capaces de formar sales y que se usan comúnmente las formas de sales de los productos farmacéuticos, a menudo porque cristalizan y se purifican más fácilmente que las bases libres. En todos los casos, el uso de los productos farmacéuticos descritos anteriormente en forma de sales se contempla en la descripción de esta memoria descriptiva y a menudo se prefiere, y las sales farmacéuticamente aceptables de todos los compuestos están incluidos en los nombres de ellos.

Muchos de los compuestos utilizados en esta invención son aminas y por

consiguiente reaccionan con cualquiera de un número de ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Ya que algunas de las aminas libres de los compuestos de esta invención son típicamente aceites a temperatura ambiente, es preferible convertir las aminas libres en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables para facilitar el manejo y la administración, ya que las últimas son normalmente sólidas a temperatura ambiente. Los ácidos comúnmente empleados para formar dichas sales son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido *p*-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético y similares. De este modo los ejemplos de tales sales farmacéuticamente aceptables son sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, fosfato ácido, fosfato diácido, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butano-1, 4-dioato, hexano-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, *b*-hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, mandelato y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las formadas por ácido clorhídrico.

En el análisis final, las dosificaciones de los fármacos utilizados en la presente invención las deben establecer los médicos a cargo del caso utilizando el conocimiento de los fármacos, las propiedades de los fármacos en combinación según lo determinado en los análisis clínicos, y las características del paciente incluyendo enfermedades

distintas de las que está tratando el médico al paciente. Las indicaciones generales de las dosificaciones, y algunas dosificaciones preferidas, se proporcionarán en esta memoria descriptiva.

La tometoxina entre aproximadamente 5 mg/día y aproximadamente 200 mg/día, preferiblemente en el intervalo entre aproximadamente 60 y aproximadamente 150 mg/día, más preferiblemente entre aproximadamente 60 y aproximadamente 130 mg/día, y todavía más preferiblemente entre aproximadamente 60 y 120 mg/día.

Los compuestos de fórmula I entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg, preferiblemente las dosis diarias estarán entre aproximadamente 0,05 mg/kg y 10 mg/kg, idealmente entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg.

La reboxetina entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 mg, de una vez a cuatro veces/día, preferido entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30 mg una vez/día.

Todos los compuestos concernientes están disponibles oralmente y normalmente se administran oralmente, y por tanto se prefiere la administración oral. Sin embargo, la administración oral no es la única vía o incluso la única vía preferida. Por ejemplo, la administración transdérmica puede ser muy deseable para pacientes que son olvidadizos o que no les agrada tomar medicamentos por vía oral. Los compuestos de fórmula I se pueden también administrar mediante vía percutánea, intravenosa, intramuscular, intranasal o intrarrectal, en circunstancias particulares. De todos modos se puede variar la vía de administración, limitada por las propiedades físicas de los fármacos, las necesidades del paciente y el cuidador, y otras circunstancias relevantes (Remington's Pharmaceutical Sciences, edición 18, Mack Publishing Co (1990)).

Las composiciones farmacéuticas se preparan de manera bien conocida en la

técnica farmacéutica. El vehículo o excipiente puede ser una sustancia sólida, semisólida o líquida que puede servir como vehículo o medio del ingrediente activo. Los vehículos o excipientes adecuados se conocen bien en la técnica. La composición farmacéutica se puede adaptar para uso oral, inhalación, parenteral o tópico y se puede

5 administrar al paciente en forma de comprimidos, cápsulas, aerosoles, inhaladores, supositorios, soluciones, suspensiones o similares

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o cápsulas o en forma de comprimido. Para el propósito de administración terapéutica por vía oral, los componentes se pueden

10 incorporar con excipientes y usarse en forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, gomas de mascar y similares. Estas preparaciones deben contener al menos un 4% del compuesto de la presente invención, el ingrediente activo, pero se pueden variar dependiendo de la forma particular y convenientemente puede estar entre un 4% y aproximadamente un 70 % del peso

15 unitario. La cantidad del compuesto presente en las composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas de acuerdo a presente invención se pueden determinar por una persona experta en la técnica

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden también

20 contener uno o más de los siguientes adyuvantes aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina, excipientes tales como almidón o lactosa, agentes disgregantes tales como ácido alginico, Primogel, almidón de maíz y similares, se pueden añadir lubricantes tales como estearato magnésico o Sterotex, agentes deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal, y se pueden añadir agentes

25 edulcorantes tales como sacarosa o sacarina o un agente aromatizante tal como la menta,

salicilato de metilo o aromatizante de naranja. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o un aceite graso. Otras formas de dosificación unitaria pueden contener otras sustancias diversas que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, en forma de revestimientos. De este modo, los comprimidos o pildoras se pueden revestir con azúcar, goma de laca u otros agentes de revestimiento. Un jarabe puede contener además de los presentes compuestos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes y colorantes y aromatizantes. Las sustancias utilizadas para preparar estas diversas composiciones deben ser farmacéuticamente puras y no tóxicas en las cantidades utilizadas.

Una formulación útil para la administración de clorhidrato de R-(-)-N-metil 3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano (tomoxetina) comprende una mezcla seca de clorhidrato de R-(-)-N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano con un diluyente y lubricante. Un almidón, tal como almidón de maíz pregelatinizado, es un diluyente adecuado y un aceite de silicona, tal como dimeticona, un lubricante adecuado para uso en cápsulas de gelatina dura. Las formulaciones adecuadas se preparan conteniendo entre aproximadamente 0,4 y 26% de clorhidrato de R-(-)-N-metil 3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano, aproximadamente 73 a 99% de almidón, y aproximadamente 0,2 a 1,0% de aceite de silicona. Las tablas siguientes muestran las formulaciones particularmente preferidas.

Ingrediente (%)	2,5 mg	5 mg	10 mg	18 mg	20 mg	25 mg	40 mg	60 mg
clorhidrato de R-(-)-N-metil 3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano	1,24	2,48	4,97	8,94	9,93	12,42	19,87	22,12

Dimeticona	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Almidón pregelatinizado	98,26	97,02	94,53	90,56	89,57	87,08	79,63	77,38

Ingrediente (mg/cápsula)	2,5 mg	5 mg	10 mg	18 mg	20 mg	25 mg	40 mg	60 mg
clorhidrato de R- (-)-N-metil 3-((-2- metilfenil)oxi)-3- fenil-1- aminopropano	2,86	5,71	11,43	20,57	22,85	28,57	45,71	68,56
Dimeticona	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,55
Almidón pregelatinizado	225,99	223,14	217,42	208,28	206,00	200,28	183,14	239,89
Peso del relleno de cápsula (mg)	230	230	230	230	230	230	230	310
Tamaño de cápsula	33	3	3	3	3	3	3	2

5 Para el propósito de administración terapéutica parenteral, los compuestos de la presente invención se pueden incorporar a una solución o suspensión. Típicamente estas preparaciones contienen al menos 0,1% de un compuesto de la invención, pero se pueden variar para estar entre 0,1 y aproximadamente 90% del peso del mismo. La cantidad del compuesto de fórmula I presente en tales composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Las soluciones o suspensiones pueden también

10 incluir uno o más de los siguientes adyuvantes diluyentes estériles tales como agua

para inyección, solución salina, aceites no volátiles, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos, agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabén, antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico, agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético, tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. La preparación parenteral se puede introducir en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico. Las composiciones y preparaciones preferidas son capaces de determinarse por un experto en la técnica.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar tópicamente, y cuando se hace así el vehículo puede adecuadamente comprender una solución, ungüento o base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de lo siguiente: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abejas, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizadores. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración de la fórmula I, o su sal farmacéutica, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10% p/v (peso por unidad de volumen).

Inhibición o recaptación de norepinefrina

La capacidad de los compuestos para inhibir la recaptación de norepinefrina se puede medir mediante el procedimiento general de Wong y col, citado anteriormente.

Ratas macho Sprague – Dawley que pesaban 150 - 250 gramos se decapitaron y se retiraron los cerebros inmediatamente. Las cortezas cerebrales se homogeneizaron en 9 volúmenes de un medio que contenía sacarosa 0,32 M y glucosa 10 mM. Las preparaciones sinaptosomales brutas se aislaron después de centrifugación diferencial a 1 000 x g durante 10 minutos y 17 000 x g durante 28 minutos. Los sedimentos finales

se suspendieron en el mismo medio y se mantuvieron en hielo hasta su uso en el mismo día.

La recaptación sinaptosomal de ^3H – norepinefrina se determina como sigue Sinaptosomas corticales (equivalente a 1 mg de proteína) se incubaron a 37°C durante 5 minutos en 1 ml de medio Krebs – bicarbonato que contenía también glucosa 10 mM, ipromazida 0,1 mM, ácido ascórbico 1 mM, EDTA 0,17 mM y ^3H – norepinefrina 50nM La mezcla de reacción se diluye inmediatamente con 2 ml de tampón Krebs-bicarbonato enfriado con hielo y se filtra a vacío con un recolector de células (Brandel, Gaithersburg, MD) Los filtros se aclaran dos veces con aproximadamente 5 ml de solución salina al 0,9% enfriada con hielo y se ensayó la recaptación de ^3H – norepinefrina mediante recuento de centelleo líquido La acumulación de ^3H – norepinefrina a 4°C se considera que es el fondo y se resta de todas las mediciones La concentración del compuesto de ensayo que se requería para inhibir el 50% de la acumulación de ^3H – norepinefrina (valores CI_{50}) se determina mediante análisis de regresión lineal

Los trastornos de ansiedad son una clase heterogénea de enfermedades Los tipos mas comunes de trastornos de ansiedad se describen en los siguientes apartados

Trastorno de pánico

El trastorno de pánico se caracteriza por el comienzo repentino de una intensa aprensión, angustia o terror Un ataque de trastorno de pánico no es provocado y puede durar un periodo de tiempo discreto Durante estos ataques, no es raro que la víctima experimente respiración entrecortada, palpitaciones, dolor de pecho o malestar, ahogo o una sensación de sofoco y miedo de perder el control

Trastorno de ansiedad generalizada

El trastorno de ansiedad generalizada se caracteriza porque al menos 6 meses de ansiedad y angustia persistentes y excesivas. Se asocia con los síntomas de ansiedad física tales como dolores musculares, fatiga, dificultad de dormir, sudoración, vértigo y náuseas.

Fobia específica

La fobia específica es un temor persistente, intenso e irracional asociado con un objeto o situación particular que conduce a evitar el objeto o situación.

Fobia social

La fobia social es un temor persistente a una o más situaciones en las que la persona está expuesta a un posible escrutinio por otros y la persona teme hacer algo o actuar de forma que sea humillante. Las fobias sociales pueden incluir timidez extrema.

Trastorno obsesivo compulsivo

El trastorno obsesivo compulsivo se caracteriza por obsesiones que ocasionan ansiedad y compulsiones que sirven para neutralizar la ansiedad. Las obsesiones comunes incluyen miedo a la suciedad, microbios, o contaminación o miedo de dañar a alguien, las compulsiones comunes son excesiva limpieza, recuento, doble comprobación y acaparamiento.

Trastorno de estrés postraumático

El trastorno de estrés postraumático se caracteriza por la reexperimentación de un suceso extremadamente traumático acompañado de síntomas de alerta aumentada.

y por la evasión de los estímulos asociados con el trauma. Los individuos pueden llegar así a preocuparse tanto con la experiencia que son incapaces de llevar una vida normal.

Las enfermedades descritas anteriormente así como otros trastornos de ansiedad contemplados mediante el procedimiento de la presente invención se clasifican en el Manual de diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, versión 4ª, publicada por la Asociación Americana de Psiquiatría (abreviadamente DSM). En dichos casos, se suministran a continuación los números del código de la DSM para la conveniencia del lector.

10	Trastorno de pánico sin agorafobia	DSM 300 01
	Trastorno de pánico con agorafobia	DSM 300 21
	Agorafobia sin historial de trastorno de pánico	DSM 300 22
	Fobia específica	DSM 300 29
15	Fobia social	DSM 300 23
	Trastorno obsesivo compulsivo	DSM 300 3
	Trastorno de estrés postraumático	DSM 309 81
	Trastorno de estrés agudo	DSM 308 3
	Trastorno de ansiedad generalizada	DSM 300 02
20	Trastorno de ansiedad debido a un estado de patológico general	DSM 293 84
	Trastorno de ansiedad inducida por una sustancia	
	Alcohol	DSM 291 89
	Anfetamina (o sustancias similares a las anfetaminas)	DSM 292 89
25		

44
X

	Cafeína	DSM 292 89
	Cannabis	DSM 292 89
	Cocaína	DSM 292 89
	Alucinógenos	DSM 292 89
5	Inhaladores	DSM 292 89
	Fenciclidina (o sustancias similares a la Fenciclidina)	DSM 292 89
	Sedantes, hipnóticos o ansiolíticos	DSM 292 89
	Otras sustancias [desconocidas]	DSM 292 89
10	Trastorno de ansiedad no especificada de otra manera	DSM 300 00
	Trastorno de ansiedad de separación	DSM 309 21
	Trastorno de aversión sexual	DSM 302 79

Cualquiera de estos trastornos, ya se presenten solos o en combinación en un mamífero individual, se puede tratar o prevenir mediante el procedimiento de la presente invención. El tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo es una realización preferida de la presente invención.

Los pacientes que padecen trastornos de ansiedad también comúnmente sufren concomitantemente trastorno de hiperactividad por déficit de atención. El paciente se beneficiará del uso de los inhibidores de la recaptación de norepinefrina en la mejoría de los síntomas de trastornos de ansiedad independientemente de si están presentes los estados comórbidos. Además, un paciente que padece de trastornos de ansiedad y trastorno de hiperactividad por déficit de atención se beneficiará en la mejoría de los síntomas de ambos estados mediante el procedimiento de la presente invención. Por lo tanto, una realización adicional de la presente invención, es un procedimiento para tratar

los trastornos de ansiedad con trastorno comórbido de hiperactividad por déficit de atención que comprende la administración a un paciente en necesidad de tratamiento de ambos trastornos de ansiedad y del trastorno por de hiperactividad por déficit de atención de una cantidad eficaz de un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina

El procedimiento de la presente invención es eficaz en el tratamiento de pacientes que son niños, adolescentes, o adultos, y no hay diferencia significativa en los síntomas o los detalles de la forma de tratamiento entre pacientes de diferente edades Sin embargo, en términos generales para los propósitos de la presente invencion, un niño se considera que es un paciente por debajo de la edad de la pubertad, un adolescente se considera que es un paciente entre la edad de la pubertad hasta aproximadamente 18 años de edad, y un adulto se considera que es un paciente de 18 años o mayor

15

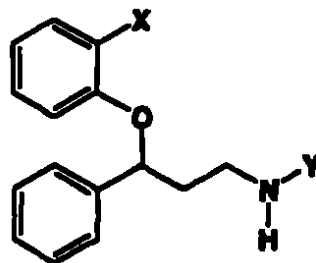
EJEMPLO 1

Una sujeto hembra presentaba un estado crónico de mordeduras en la uñas El sujeto se trató con 60 mg de clorhidrato de tomoxetina, dos veces al día durante 13 días consecutivos En el momento de la evaluación final el sujeto demostró una mejora significativa, apareciendo con uñas sanas excepto por un dedo El comportamiento crónico de la paciente de morderse la uñas se reanudó tras la terminacion del tratamiento con clorhidrato de tomoxetina

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

REIVINDICACIONES

- 5 1 Uso de un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina con el fin de fabricar un medicamento para el tratamiento de trastornos de ansiedad
- 2 Uso según la reivindicación 1, en el que el inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina se selecciona del grupo constituido por
- 10 tomoxetina, reboxetina y un compuesto de fórmula I



I

en la que X es alquilitio(C₁ - C₄), e Y es alquilo(C₁ - C₂) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

15

- 3 Uso según la reivindicación 2, en el que el inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina es la tomoxetina
- 4 Uso según la reivindicación 2, en el que el inhibidor selectivo de la
- 20 recaptación de norepinefrina es el clorhidrato de tomoxetina.

- 5 **Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 – 4 en el que se trata el trastorno obsesivo compulsivo**
- 5 **6 Uso de un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina para la fabricación de un medicamento con el fin de tratar trastornos de ansiedad con trastorno comórbido de hiperactividad y déficit de atención**
- 10 **7 Uso según la reivindicación 6 en el que el inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina es la tomoxetina**
- 8 **8 Uso según la reivindicación 7 en el que el inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina es el clorhidrato de tomoxetina.**

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

ANDREA ROSSE

Fecha



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
Carlos R. Olarte
Apoderado
ELI LILLY AND COMPANY

Oficio N° 07500

ASUNTO:	Radicación N°	03-039940
	Solicitud internacional	PCT/US01/27801
	Fecha inicio fase nacional	15-08-2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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


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

SET 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____