

00-49691

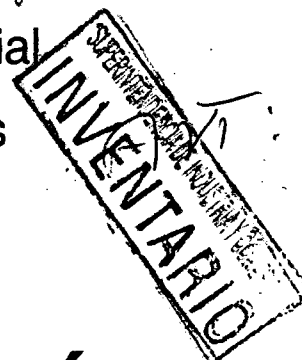
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

00-49691

REBOXETINA

54. TÍTULO

"INHIBIDORES ALTERNAMENTE SELECTIVOS DE LA
RECAPTACION DE LA NORREPINEFRINA Y METODOS
DE USO DE LOS MISMOS" (Reboxetina)

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61K 31/535
// 31/075

71. SOLICITANTE

PHARMACIA S. UJOHN COMPANY

DOMICILIO

KALAMAZOO, ESTADO DE MICHIGAN,
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

74. APODERADO

JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784
CÓDIGO 231

22. BOGOTÁ, D. C.,

-4 JUL. 1999

2020107



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

R.

10-45

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

00.49691

REBOXETINA

54. TITULO "INHIBIDORES ALTAMENTE SELECTIVOS DE LA RECAPTACION DE LA NOREPINEFRINA Y METODOS DE USO DE USO DE LOS MISMOS".

(Reboxetina)

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61K 31/535
// 31/075

71. SOLICITANTE PHARMACIA & UPJOHN COMPANY.

DOMICILIO

K'LAMAZOO, ESTADO DE MICHIGAN, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

74. APODERADO

JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784
Código 231

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

24 JUL. 1990

3020107



00 49691

UD D.
E DE
CION

REGISTRO DE PATENTES
Indicacion: 00000001 00000000
Fecha (A.D.): 2000-07-04 15:44:57
Unite: 000 PATENTES D 1 REGISTRO: 411 PRESENTA
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social PHARMACIA & UPJOHN COMPANY una sociedad existente y
organizada de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América.

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Estados Unidos de América

Departamento o Estado Michigan

Dirección 301 Henrietta Street Kalamazoo, Michigan 49007, Estados Unidos América

Ciudad _____ Teléfono 616 83377466

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad _____ Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Erik H.F. Wong, Saeeduddin Ahmed, Robert Clyde Marshall, Robert
McArthur, Duncan P. Taylor, Lars Birgeron y Pasquale Cetera.

Identificación _____

Dirección 7352 Hampstead Lane Portage, Michigan 49024; 9889 Defoe
Court Portage, Michigan 49002; 7560 Fieldwood Circle
Mattawan, Michigan 49071; 531 Carrington Court Kalamazoo, Michigan
49009; 8722 West F Avenue Kalamazoo, Michigan 49009; 54 Hillcrest Road
Martinsville, New Jersey 08836; 5 Pine Place Annandale, New Jersey

Ciudad 08801, Estados Unidos de América. Teléfono 616 8337746

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "INHIBIDORES ALTAMENTE SELECTIVOS DE LA RECAPTACION DE LA
NOREPINEFRINAY METODOS DE USO DE LOS MISMOS"

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País US (32) Fecha 01-07-99 (31) No. Solicitud 60/141,968
US 16-07-99 60/144,131
US Y US 06-10-99 y 13-12-99 60/158,256 y 60/170,381

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31/535 // 31/075

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Se revelan en la presente invención métodos y composiciones para el tratamiento o prevención en humanos de una enfermedad, desorden ó de una condición fisiológica ó psiquiátrica, en donde la inhibición de la recaptación de la norepinefrina constituya un beneficio. Las composiciones comprenden un compuesto que tiene una selectividad farmacológica de serotonina (1Ki)/norepinefrina (Ki) aproximadamente de por lo menos 5 000. Entre los ejemplos de tales compuestos se incluye la reboxetina, y con mayor preferencia el enantiómero (S,S) ópticamente puro de la reboxetina. Los métodos, en términos generales, incluyen la administración de una cantidad terapéutica de tales composiciones. También se revelan preparaciones de un medicamento a partir de la composición, y usos de la composición en la manufactura de un medicamento útil para el tratamiento ó prevención en un humano de una enfermedad, desorden ó condición fisiológica ó psiquiátrica.

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 S.I.C. 17.109 | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000 | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia dela 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 por | |
| Traducción Simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería | ☒ |

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

FIRMA

NOMBRE



JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



SUPERINTENDENCIA

Folios: 47

Radicación : 02049691 ~~000000~~

Fecha (MM/AA): 2020-07-04 15:44:39

Fecha (ANY): 2000-07-04 15:44:39
Tracite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

[illegible]

TOTAL OFFICIALS OF DATA : 10,204
 TOTAL OF ALL DATA : 10,204

[illegible]

REPORTING OFFICE	FILE NAME	DATE	TIME	REPORTING OFFICER	REPORTING OFFICER'S PHONE
REPORTING OFFICER	FILE NAME	DATE	TIME	REPORTING OFFICER	REPORTING OFFICER'S PHONE

[illegible]

1. *Chlorophyll a* (Chl *a*)

— — — — —

[illegible]

100

DATE OF BIRTH: 08-19-1960
PLACE OF BIRTH: NEW YORK, NY

1. The first group of people who are not allowed to enter the country are those who are on the "no-fly" list. This list is maintained by the Department of Homeland Security and includes individuals who are suspected of being involved in terrorism or other activities that could threaten the security of the United States.

2/2/2008

T T T

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840.

[illegible]

Figure 1. Schematic representation of the experimental design. The subjects were divided into two groups: the control group (CG) and the experimental group (EG). The CG was divided into two subgroups: the control group (CG) and the control group (CG). The EG was divided into two subgroups: the experimental group (EG) and the experimental group (EG). The CG was divided into two subgroups: the control group (CG) and the control group (CG). The EG was divided into two subgroups: the experimental group (EG) and the experimental group (EG).

[illegible]

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

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Tratado de Amistad y Comercio suscrito el 14 de Marzo de 1908 entre Suiza y Colombia, que establece la "Cláusula de la Nación más favorecida".

Suiza, que constituye uno de los países signatarios de la Convención Europea de Patentes vigente desde el 7 de octubre de 1977, convención en virtud de la cual se expiden las Patentes Europeas, es uno de los países respecto de lo cual se han solicitado la correspondiente patente (Solicitud No. 99107843.7), tal como se desprende del texto de la solicitud en relación con la cual reclamo prioridad.

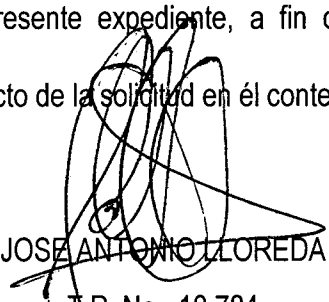
- b) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidos a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4.

- c) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el **"Trato de la nación más favorecida"** para los países Miembros del mismo.
- d) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentaron las solicitudes cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o ANGELA MARIA RESTREPO para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 17.109. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

5

INHIBIDORES ALTAMENTE SELECTIVOS DE LA RECAPTACION DE LA NOREPINEFRINA Y METODOS DE USO DE LOS MISMOS

RESUMEN -OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se revelan en la presente invención métodos y composiciones para el tratamiento o prevención en humanos de una enfermedad, desorden ó de una condición fisiológica ó psiquiátrica, en donde la inhibición de la recaptación de la norepinefrina constituya un beneficio. Las composiciones comprenden un compuesto que tiene una selectividad farmacológica de serotonina (K_i)/norepinefrina (K_j) aproximadamente de por lo menos 5 000. Entre los ejemplos de tales compuestos se incluye la reboxetina, y con mayor preferencia el enantiómero (S,S) ópticamente puro de la reboxetina. Los métodos, en términos generales, incluyen la administración de una cantidad terapéutica de tales composiciones. También se revelan preparaciones de un medicamento a partir de la composición, y usos de la composición en la manufactura de un medicamento útil para el tratamiento ó prevención en un humano de una enfermedad, desorden ó condición fisiológica ó psiquiátrica.

Pharmacia & Upjohn Company
C-2834/6248.4 (CO)

70.C

INHIBIDORES ALTAMENTE SELECTIVOS DE LA RECAPTACION DE LA NOREPINEFRINA Y METODOS DE USO DE LOS MISMOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a métodos de tratamiento de individuos que sufran de una diversidad de condiciones en donde la inhibición de la recaptación de la norepinefrina proporciona un beneficio. En particular, la presente invención se refiere a métodos de tratamiento que comprenden la administración de un compuesto, tal como la (S,S) reboxetina, a un individuo, en donde el compuesto exhibe una alta selectividad farmacológica con respecto a los sitios de recaptación de la norepinefrina en comparación con la selectividad por los sitios de recaptación de la serotonina. La presente invención también se refiere a una composición que contiene el compuesto y a una preparación de un medicamento que contiene la composición.

Breve Descripción de la Técnica Relacionada

Muchos de los tipos de los desórdenes neurológicos, mentales, de conducta, y depresión, tienen como origen disturbios en los circuitos cerebrales que transportan las señales y que usan ciertos neurotransmisores monoamina. Entre los neurotransmisores monoamina se incluyen, por ejemplo, la norepinefrina (noradrenalina), serotonina (5-HT), y dopamina. Los niveles de norepinefrina por debajo de los normales se encuentran asociados con una variedad de síntomas entre los que se incluyen la falta de energía, de motivación, y de interés por la vida. Por consiguiente, un nivel normal de norepinefrina es esencial para mantener la actividad y la capacidad para recuperarse.

Dichos neurotransmisores viajan desde la terminal de una neurona a través de un pequeño intersticio (*i.e.*, la hendidura sináptica) y se ligan a moléculas de los receptores ubicados en la superficie de una segunda neurona. Tal ligamiento da lugar a cambios intracelulares que inician o activan una respuesta ó modificación en la neurona post-sináptica. La inactivación ocurre fundamentalmente gracias al transporte (*i.e.*, recaptación) del neurotransmisor que regresa hacia la neurona presináptica. La anormalidad en la transmisión noradrenérgica da como resultado diversos tipos de desórdenes neurológicos, mentales, de depresión, y de la conducta que conllevan a la aparición de una diversidad de síntomas entre los que se incluyen una falta de energía, de motivación, y de interés por la vida. Véase, R.J. Baldessarini, "Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders: Depression and Mania" en *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill, NY, NY, pp. 432-439 (1996).

La reboxetina (*v.g.*, la 2-(2-etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina), por ejemplo, eleva la concentración de la norepinefrina fisiológicamente activa gracias a que impide la recaptación de la norepinefrina. La reboxetina es un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina y ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de corto (*i.e.*, menos de ocho semanas) y largo plazo de la depresión. En verdad, se ha demostrado que la reboxetina posee una eficacia similar a la de la fluoxetina, imipramina, y desipramina, los cuales son antidepresivos de frecuente prescripción, tanto en pacientes adultos como de edad avanzada. Véase S.A. Montgomery, *Reboxetine: Additional Benefits to the Depressed Patient*, *Psychopharmacol (Oxf)* 11:4 Suppl., 59-15 (Abstract) (1997).

Las drogas antidepresivas suelen clasificarse en "generaciones". A la primera generación pertenecen los inhibidores de la monoamina oxidasa (tales como isocarboxazida y fenilhidrazina) y los agentes tricíclicos (tal como por ejemplo la imipramina). La segunda generación de drogas antidepresivas incluye compuestos tales como mianserina y trazodona. La

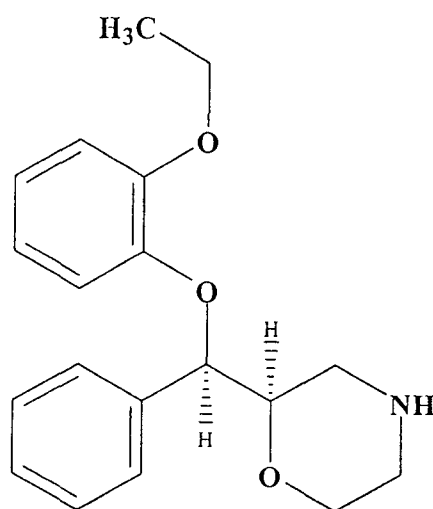
tercera generación incluyó aquellas drogas bajo la denominación de inhibidores selectivos de la recaptación (*e.g.*, fluoxetina, sertralina, paroxetina, y reboxetina). Estas últimas drogas se caracterizan por su acción relativamente selectiva sobre uno solo de los tres sistemas monoamina de los cuales se piensa están involucrados en la depresión (*i.e.*, 5-HT (serotonina), noradrenalina (norepinefrina), y dopamina). Véase: APP Textbook of Psychopharmacology (A.F. Schatzberg and C.B. Nemeroff), American Psychiatric Press, 2d. ed., (1998); Lexicon of Psychiatry, Neurology and the Neurosciences (F.J. Ayd, Jr.) Williams and Wilkins (1995). La eficacia antidepresiva de la reboxetina se evidencia por su capacidad de prevenir el desarrollo de blefarospasmo e hipotermia inducidos por la resperina en ratones, la regulación por lo bajo de los receptores β adrenérgicos y la des-sensibilización de la adenilato ciclasa acoplada a la noradrenalina. Véase M. Brunello and C. Racagni, "Rationale for the Development of Noradrenaline Reuptake Inhibitors", Human Psychopharmacology, vol. 13, S-13-519, Suppl. 13-519 (1998).

Según un estudio de Brian E. Leonard, la desipramina, maprotilina, y la lofepramina son inhibidores relativamente selectivos de la recaptación de la norepinefrina, con probada eficacia. Estas drogas incrementan la noradrenalina cerebral y de esta manera ejercen su función de tal modo que alivian la depresión. La mianserina y mirtazepina también exhiben efectos antidepresivos gracias a que incrementan la disponibilidad de la noradrenalina por medio del bloqueo de los receptores adrenérgicos α_2 -pre-sinápticos. Por otra parte, la oxaprotilina, fezolamina, y la tomoxetina son inhibidores potentes y selectivos de la recaptación de la norepinefrina, drogas que carecen de interacciones con los receptores de los neurotransmisores y, por consiguiente, no provocan muchos de los efectos secundarios característicos de los antidepresivos tricíclicos clásicos. Véase Brian E. Leonard, "The Role of Noradrenaline in Depression: A Review," Journal of Psychopharmacology, vol. 11, no. 4 (Suppl.), pp. S39-S47 (1997).

La reboxetina también es un inhibidor selectivo de la recaptación de la norepinefrina, la cual también produce pocos de los efectos secundarios asociados con la administración de antidepresivos tricíclicos clásicos. La eficacia antidepresiva de la reboxetina se evidencia por su capacidad de prevenir el desarrollo de blefarospasmo e hipotermia inducidos por la resperina en ratones, la regulación por lo bajo de los receptores β adrenérgicos y la des-sensibilización de la adenilato ciclasa acoplada a la noradrenalina. Véase M. Brunello and C. Racagni, "Rationale for the Development of Noradrenaline Reuptake Inhibitors", Human Psychopharmacology, vol. 13, S-13-519, Supp. 13-519 (1998).

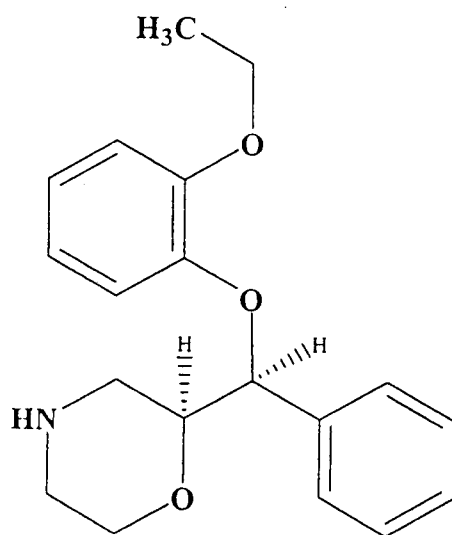
La reboxetina se encuentra someramente descrita en Melloni *et al.* Patentes de los Estados Unidos Nos: 4,229,449, 5,068,433, y 5,391,735, y en la patente de la Gran Bretaña GB 2,167,407, patentes citadas aquí a manera de solo referencia. Químicamente, la reboxetina tiene dos centros quirales y, por lo tanto, existe a manera de dos parejas enantiómericas de diastereómeros, representados a continuación como los isómeros (I) a (IV):

(I)



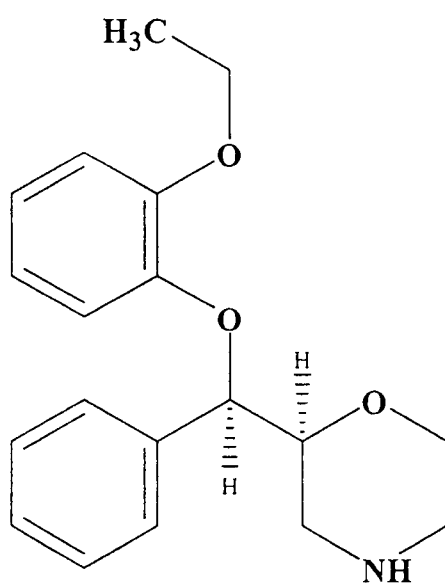
(R,R) 2-[(2-etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

(II)



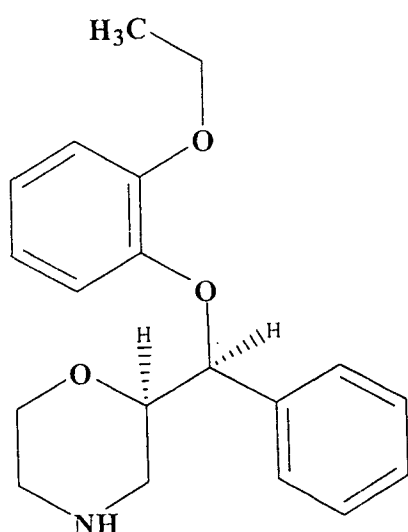
(S,S) 2-[(2-etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

(III)



(R,S) 2-[(2-etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

(IV)



(S,R) 2-[(2-etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina

Muchos son los compuestos orgánicos que existen en formas ópticamente activas, *i.e.*, tienen la capacidad de hacer rotar el plano de la luz plano polarizada. Al describir o representar un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos R y S a fin de definir la configuración absoluta de la molécula respecto de su centro o centros quirales. Los prefijos D y L, ó (+) ó (-), sirven para definir el signo de la rotación de la luz plano polarizada que posee el compuesto, en donde L ó (-) significan que el compuesto es levo-rotatorio. En contraste, un compuesto con prefijo D ó (+) es dextro-rotatorio. No existe correlación entre la nomenclatura prevista para la estereoquímica absoluta y la prevista para la rotación de un enantiómero. Por consiguiente, la expresión ácido D-láctico es lo mismo que ácido (-)-láctico, y ácido L-láctico es equivalente a ácido (+)-láctico. Con respecto a una estructura química dada, cada par de enantiómeros son idénticos excepto que éstos no son imágenes especulares superponibles entre sí. Un estereoisomero específico puede también referirse como enantiómero, y una mezcla de tales isómeros suele denominarse mezcla enantiomérica, ó mezcla racémica.

La pureza estereoquímica es importante en el campo farmacéutico, en donde una buena parte de las drogas que se formulan exhiben quiralidad. Por ejemplo, se sabe que el enantiómero L del agente bloqueador beta-adrenérgico, propranolol, es unas 100 veces más potente que su

enantiómero D. Adicionalmente, la pureza óptica es importante en el campo de las drogas farmacéuticas debido a que se ha encontrado que ciertos isómeros imparten un efecto nocivo, más no un efecto que ofrezca ventajas o que al menos sea inerte. Por ejemplo, se cree que el enantiómero D de la talidomida constituye un sedante seguro y eficaz cuando se prescribe para el control del malestar matutino durante el embarazo, mientras que su correspondiente enantiómero L, se cree que es un poderoso agente teratogénico.

Cuando existen dos centros quirales en una sola molécula, se presentarán cuatro posibles estereoisómeros: (R,R), (S,S), (R,S), y (S,R). De estos, los enantiómeros (R,R) y (S,S) son un ejemplo de un par de enantiómeros (imágenes especulares el uno del otro), los cuales típicamente comparten propiedades químicas y puntos de fusión como lo hace cualquier otro par enantiomérico. Las imágenes especulares de (R,R) y (S,S) no son, sin embargo, superponibles con (R,S) y (S,R). A esta relación se le denomina diastereoisomérica, y la molécula (S,S) es un diastereoisómero de la molécula (R,S), mientras que la molécula (R,R) será un diastereoisómero respecto de la molécula (S,R).

En la actualidad, la reboxetina se encuentra disponible en el comercio solamente a manera de una mezcla racémica de enantiómeros, (R,R) y (S,S) en una proporción de 1:1, y la mención que se haga en el presente documento al nombre genérico de "reboxetina", hará referencia a esta mezcla enantiomérica, ó racémica. La reboxetina se expende en el comercio bajo los nombres comerciales registrados de EDRONAXTM, PROLIFTTM, VESTRATM, y NOREBOXTM. Tal como previamente se anotó, se ha demostrado que la reboxetina es útil en el tratamiento de la depresión humana. La reboxetina de administración oral fácilmente exhibe una fácil absorción, y requiere un régimen de dosificación de una sola vez al día ó de dos veces al día. La dosis diaria preferida para adultos se encuentra en el rango entre aprox. 8 - 10 miligramos (mg). La dosificación diaria efectiva de la reboxetina para un niño es más pequeña,

típicamente en un rango entre aprox. 4 - 5 mg. La dosis diaria óptima para cada paciente en particular, sin embargo, deberá determinarla el médico tratante tomando en consideración la talla corporal del paciente, la concurrencia de otros tratamientos con drogas, la identidad y severidad del desorden en particular, y todas las demás circunstancias de un paciente en particular.

La administración de reboxetina, sin embargo, puede dar como resultado el desarrollo de efectos secundarios indeseables asociados con las interacciones droga-droga y otros efectos indeseables tales como, por ejemplo, mareos, insomnio, sensación de levedad de la cabeza, alteración de la presión sanguínea, sudoración, disturbios gastrointestinales, disfunción sexual masculina, ciertos efectos anticolinérgicos (*e.g.*, taquicardia y retención urinaria). Se ha encontrado que tales efectos secundarios ocurren, en parte, debido a que la reboxetina carece de una selectividad suficientemente alta en la inhibición de la recaptación de la norepinefrina. En otras palabras, la reboxetina bloquea la recaptación de otras monoaminas, tales como serotonina y dopamina, en un grado suficiente como para contribuir con el desarrollo de efectos secundarios indeseables.

Se ha reportado que otros antidepresivos exhiben una alta selectividad farmacológica en cuanto a la inhibición de la recaptación de la norepinefrina. Por ejemplo, la oxaprotilina posee una selectividad farmacológica con respecto a la inhibición de la recaptación de la norepinefrina, comparada con la recaptación de la serotonina, de aprox. 4166, selectividad basada en la relación de valores de K_i . La selectividad farmacológica correspondiente a la desipramina es de aprox. 377, y la de la maprotilina aprox. 446. Véase Elliott Richelson and Michael Pfenning, "Blockade by Antidepressants and Related Compounds of Biogenic Amine Uptake in Rat Brain Synaptosomes: Most Antidepressants Selectivamente Block Norepinefrina Uptake," *European Journal of Pharmacology*, vol. 14, pp.277-286 (1984). A pesar de la selectividad

relativamente alta de la oxaprotilina, desipramina, y maprotilina, estas y otras drogas bloquean indeseablemente los receptores de otros neurotransmisores en un suficiente grado contribuyendo así al desarrollo de efectos secundarios adversos.

En consecuencia, existe la necesidad de contar en este campo de la terapéutica con un método de tratamiento de individuos que sufran de una diversidad de condiciones para las cuales la inhibición de la recaptación de la norepinefrina constituya un beneficio, en tanto que a la vez dicho método ofrezca la reducción ó eliminación de los efectos secundarios adversos asociados con los inhibidores tradicionales de la recaptación de la norepinefrina. También existe la necesidad de un método que selectivamente inhiba la recaptación de la norepinefrina y no otros neurotransmisores, tales como serotonina y dopamina.

Específicamente, existe la necesidad en este campo de la terapéutica de contar con un inhibidor altamente selectivo (en un sitio de recaptación), específico (sin actividad en otros receptores), y potente, de la recaptación de la norepinefrina. Por otra parte, existe la necesidad de composiciones farmacéuticas que contengan un inhibidor altamente selectivo y potente de la recaptación de la norepinefrina. Más aún, la necesidad de contar con medicamentos que contengan tales composiciones farmacéuticas, y el uso de tales composiciones en la manufactura de tales medicamentos.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere, en términos generales, a composiciones y métodos de tratamiento o prevención de una diversidad de condiciones patológicas en humanos en donde la inhibición de la recaptación de la norepinefrina proporcione un beneficio y, más específicamente, en donde la inhibición selectiva, específica, y potente de la norepinefrina ofrezca un beneficio. Más particularmente, la presente invención se refiere a un tratamiento o prevención eficaz de tales condiciones, que comprende la

administración de compuestos, tales como la reboxetina ó un estereoisómero (S,S) ópticamente puro de ésta, a un humano.

En concordancia con lo anterior, una práctica de la presente invención es la que se refiere a un método para selectivamente inhibir la recaptación de la norepinefrina, método que comprende el paso de administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición a un individuo, composición que comprende un compuesto que tiene una selectividad farmacológica de serotonina (K_i)/norepinefrina (K_i) aprox. de por lo menos 5 000, preferiblemente por lo menos aprox. 10 000, y con mayor preferencia por lo menos de aprox. 12 000.

Otra práctica de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de un humano que sufra un condición patológica, o un método de prevención de dicha condición, en donde la inhibición de la recaptación de la norepinefrina ofrece un beneficio, método que comprende el paso de administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto que tiene una selectividad farmacológica de serotonina (K_i)/norepinefrina (K_i) aprox. de por lo menos 5 000, preferiblemente por lo menos aprox. 10 000, y con mayor preferencia de por lo menos aprox. 12 000.

Otra práctica más de la presente invención se refiere a una preparación de un medicamento a partir de una composición que comprende un compuesto que tiene una selectividad farmacológica de serotonina (K_i)/norepinefrina (K_i) aprox. de por lo menos 5 000, preferiblemente por lo menos aprox. 10 000, y con mayor preferencia por lo menos aprox. 12 000 útil para tratar o prevenir por lo menos un desorden del sistema nervioso seleccionado del grupo conformado por desórdenes adictivos (del tipo de adicción) (entre los que se incluyen aquellos ocasionados por el alcohol, nicotina, y otras sustancias psicoactivos) y el síndrome de abstinencia, desórdenes del tipo de desajustes (entre los que se incluyen estado de ánimo deprimido, ansiedad, ansiedad y estado de ánimo

deprimido mezclados, disturbios de la conducta, y mezcla de disturbios de la conducta y mal humor), desórdenes mentales y de aprendizaje asociados con la edad (entre los que se incluyen la enfermedad de Alzheimer), anorexia nerviosa, apatía, déficit de atención (u otros déficits de carácter cognitivo) ocasionados por condiciones médicas generales, desorden de hiperactividad con déficit de atención (ADHD, sigla en inglés), desorden bipolar, bulimia nerviosa, síndrome de fatiga crónica, estrés agudo o crónico, dolor crónico, desórdenes de la conducta, desorden ciclotímico, depresión (incluyendo aquí depresión del adolescente y depresión menor), desorden distímico, fibromialgia y otros desórdenes somatoformes (entre los que se incluyen desorden por somatización, desorden por conversión, desorden por dolor, hipocondriasis, desorden dismórfico corporal, desorden somatoforme no diferenciado, y NOS somatoformes), desorden de ansiedad generalizada (GAD), incontinencia (*i.e.*, incontinencia por estrés, incontinencia genuina por estrés, e incontinencia mezclada), desórdenes por inhalación, desórdenes por intoxicación (adicción al alcohol), manía, cefaleas causadas por migraña, obesidad (*i.e.*, reducción de peso de obesos ó de pacientes con sobrepeso), desórdenes compulsivo-obsesivos y desórdenes de espectro relacionado, desorden por desafío oposicional, desorden pánico, neuropatía periférica, desorden por estrés postraumático, desorden disfórico premenstrual (*i.e.*, síndrome premenstrual y desorden disfórico de fase luteínica tardía), desórdenes psicóticos (entre los que se incluyen esquizofrenia, desórdenes esquizoafectivos y esquizofreniformes), desorden afectivo estacional, desórdenes del sueño (tales como narcolepsia y enuresis), fobia social (incluyendo desorden de ansiedad social), desórdenes específicos del crecimiento, síndrome "poop out" (finalización prematura) de la inhibición selectiva de la recaptación de la serotonina (SSRI, siglas en inglés de Selective Serotonin Reuptake Inhibition) (*i.e.*, en el cual, un paciente no mantiene más una respuesta satisfactoria ante la terapia de SSRI después de un período inicial en donde sí se observó una respuesta satisfactoria), y desórdenes tipo TICs (*e.g.*, Enfermedad de Tourette).

A

Otra práctica más de la presente invención se refiere al uso de una composición que comprende un compuesto que tiene una selectividad farmacológica de serotonina (K_i)/norepinefrina (K_i) de aprox. por lo menos 5 000, preferiblemente por lo menos aprox. 10 000, y con mayor preferencia por lo menos aprox. 12 000, en la manufactura de un medicamento útil para tratar ó prevenir por lo menos uno de los desórdenes del sistema nervioso anteriormente mencionados.

Un ejemplo de un compuesto que tiene una selectividad farmacológica de serotonina (K_i)/norepinefrina (K_i) de aprox. por lo menos 5 000, es la (S,S) reboxetina ópticamente pura sustancialmente libre de su estereoisómero (R,R). Los individuos tratados con (S,S) reboxetina ópticamente pura no experimentan ciertos efectos secundarios adversos asociados con la administración de la mezcla racémica (R,R) y (S,S) de la reboxetina. La presente invención incluye por lo tanto la administración de (S,S) reboxetina ópticamente pura a un humano a fin de inhibir selectivamente la recaptación de la norepinefrina, y de esta manera controlar, reducir, ó eliminar los efectos adversos causados por la administración de la mezcla racémica de reboxetina.

Más específicamente, en otra práctica más de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento o prevención de una condición patológica humana para la cual la inhibición de la recaptación de la norepinefrina sea de beneficio. El método comprende el paso de administración de una cantidad terapéutica, típicamente aprox. 0,5 - aprox. 10 mg/día, de (S,S) reboxetina ópticamente pura, ó de una sal farmacéuticamente aceptable de ésta. La (S,S) reboxetina ópticamente pura es sustancialmente libre de (R,R) reboxetina.

La (S,S) reboxetina ópticamente pura ofrece ventajas frente a los métodos de tratamiento ó prevención antes conocidos en los cuales se utilizaba una mezcla racémica (R,R) y (S,S) de reboxetina. En particular, se ha encontrado que los tratamientos basados en composiciones que contienen

una (S,S) reboxetina ópticamente pura son aprox. 5 – 8,5 veces más eficaces en la inhibición de la recaptación de la norepinefrina que las composiciones que contienen la mezcla racémica de los estereoisómeros (R,R) y (S,S). Por lo tanto, el bloqueo de la recaptación puede lograrse con dosis mucho más bajas. En consecuencia, la presente invención puede permitir una sustancial reducción en las dosis diarias acostumbradas con la mezcla racémica (*i.e.*, la reboxetina actualmente en el comercio) en aprox. un 50% - 80% si se utiliza dicha (S,S) reboxetina ópticamente pura. Por otra parte, los tratamientos en donde se utiliza la (S,S) reboxetina ópticamente pura pueden dar como resultado más pocos efectos secundarios indeseables y adversos asociados con el tratamiento, gracias a la alta selectividad y potencia de la (S,S) reboxetina respecto a la inhibición de la recaptación de la norepinefrina.

Otra práctica de la presente invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de un desorden del sistema nervioso, método que comprende el paso de administración de una dosis terapéuticamente eficaz de reboxetina racémica a un individuo, en donde el desorden es por lo menos uno seleccionado entre: desórdenes del tipo de desajuste, un desorden mental y de aprendizaje asociado con la edad, anorexia nerviosa, apatía, un desorden del tipo de déficit de atención debido a condiciones médicas generales, desorden bipolar, bulimia nerviosa, síndrome de fatiga crónica, estrés agudo o crónico, dolor crónico, desorden ciclotímico, desorden distímico, fibromialgia y otros desórdenes somatoformes, incontinencia, manía, cefaleas causadas por migraña, obesidad, neuropatía periférica, desorden por estrés postraumático, desorden disfórico premenstrual, un desorden psicótico, desorden afectivo estacional, desórdenes del sueño, desórdenes específicos del crecimiento, síndrome de "poop out" (finalización prematura) de la SSRI y desórdenes del tipo de TICs. Otras prácticas de la presente invención están relacionadas con la preparación de un medicamento a partir de una composición que comprende reboxetina y al uso de reboxetina en la

manufactura del medicamento útil para tratar o prevenir por lo menos uno de los desórdenes del sistema nervioso anteriormente mencionados.

Beneficios y atributos adicionales de la presente invención podrán ser evidentes para aquellos expertos en este campo de la industria luego de una revisión de la siguiente descripción detallada de la invención, tomada en conjunción con el Ejemplo y las Reivindicaciones que se incluyen en el presente documento. Debe aclararse, sin embargo, que si bien la invención es susceptible de ser desarrollada en prácticas que bien pueden tomar diversas formas, las prácticas descritas de aquí en adelante corresponden a prácticas específicas preferidas de la presente invención con el firme convencimiento de que lo que se revela en el presente documento pretende tener un carácter meramente ilustrativo, sin pretender de ninguna manera que la invención se vea limitada apenas a las prácticas específicas descritas en el presente documento.

DESCRIPCION DETALLADA DE LAS PRACTICAS PREFERIDAS DE LA PRESENTE INVENCION

La reboxetina es un compuesto ya conocido, el cual es activo en el sistema nervioso central, y ha sido usado como antidepresivo. Hasta el momento, el uso de la reboxetina se había limitado al tratamiento de la depresión, el desorden por desafío oposicional, desorden de hiperactividad con déficit de atención y desórdenes de la conducta. Los anteriores tratamientos propuestos se describen en las Publicaciones de las Patentes Internacionales Nos. WO 99/15163, WO 95/15176, y WO 99/15177. Estos métodos de tratamiento se limitan a la administración de una mezcla racémica de los estereoisómeros (S,S) y (R,R) de la reboxetina.

La reboxetina no actúa como lo hace la mayoría de los antidepresivos. A diferencia de los antidepresivos tricíclicos, e incluso de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRIs), la reboxetina es

20

ineficaz en la prueba de hipotermia basada en la 8-OH-DPAT, indicando con esto que la reboxetina no es un SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor). Véase, Brian E. Leonard, "Noradrenaline in basic models of depression." *European-Neuropsychopharmacol*, 7 Suppl. 1 pp. 511-6 and S71-3 (April 1997). La reboxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de la norepinefrina, con apenas una actividad inhibitoria marginal de la serotonina y ninguna actividad en la recaptación de la dopamina. La reboxetina no exhibe actividad de ligamiento anticolinérgico según estudios en diferentes modelos de experimentación en animales, y es sustancialmente exenta de actividad inhibitoria contra la monoamina oxidasa (MAO). La reboxetina racémica exhibe una selectividad farmacológica de serotonina (K_i)/norepinefrina (K_i) de aprox. 80. Los valores K_i se discuten con más detalle más adelante.

Otra práctica más de la presente invención incluye un método para selectivamente inhibir la recaptación de la norepinefrina, método que comprende el paso de administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición a un individuo, composición que comprende un compuesto que tiene una selectividad farmacológica de serotonina (K_i)/norepinefrina (K_i) de aprox. por lo menos 5 000, preferiblemente por lo menos aprox. 10 000, y con mayor preferencia por lo menos aprox. 12 000.

Otra práctica más de la presente invención se refiere a una composición que comprende un compuesto que tiene una selectividad farmacológica de serotonina (K_i)/norepinefrina (K_i) de aprox. por lo menos 5 000, preferiblemente por lo menos aprox. 10 000, y con mayor preferencia por lo menos aprox. 12 000. La composición acorde con la invención es útil en el tratamiento ó prevención de enfermedades, desórdenes, y condiciones (descritas con más detalle más adelante) en donde la inhibición de la recaptación de la norepinefrina sea de beneficio. Un ejemplo de tales compuestos es el estereoisómero de la (S,S) reboxetina ópticamente puro, ó una sal farmacéuticamente eficaz de éste.

Para determinar el grado de selectividad de un compuesto en cuanto a su ligamiento al sitio de recaptación de la norepinefrina, la constante de inhibición (ó valor K_i) del compuesto respecto del sitio de recaptación de la serotonina se dividió entre el valor K_i del sitio de recaptación de la norepinefrina. Un valor bajo de K_i respecto de la recaptación de la norepinefrina indica una mayor afinidad por el ligamiento a los receptores de la norepinefrina. Una relación más alta entre la K_i de la recaptación de la serotonina / K_i de la recaptación de la norepinefrina indica una mayor selectividad por el ligamiento al receptor de la norepinefrina. En consecuencia, la presente invención se refiere a una composición que comprende un compuesto que tiene una selectividad farmacológica de serotonina (K_i)/norepinefrina (K_i) de aprox. por lo menos 5 000, preferiblemente por lo menos aprox. 10 000, y con mayor preferencia por lo menos aprox. 12 000, tal como se anotó anteriormente. Adicionalmente, se presume que valores de selectividad muy superiores a 12 000, tales como 25 000, 50 000, 75 000, e incluso 100 000 ó más, también son de beneficio.

Las composiciones de la presente invención, cuando se emplean en cantidades eficaces en concordancia con la presente invención, son selectivas respecto del sitio de recaptación de la norepinefrina, pero no provocan un significativo bloqueo de los receptores asociados con los efectos secundarios indeseables *e.g.*, los receptores de la serotonina y dopamina. En otras palabras, una dosis de la composición acorde con la presente invención capaz de inhibir la recaptación de la norepinefrina, es esencialmente ineficaz para producir el bloqueo de otros receptores de los neurotransmisores. Las constantes de inhibición (valores K_i), típicamente reportadas en unidades de nanomolares (nM), se calcularon a partir de los valores CI_{50} según el método estipulado en Y.C. Cheng and W.H. Prusoff, "Relationship Between the Inhibitory Constant (K_i) and the Concentration of Inhibitor Which Causes 50% Inhibition (CI_{50}) of an Enzymatic Reaction," *Biochemical Pharmacology*, vol. 22, pp. 3099-3108 (1973).

Otra práctica más de la presente invención se refiere a un método eficaz que usa el estereoisómero (S,S) de la reboxetina ópticamente puro útil para tratar o prevenir condiciones en donde la inhibición de la recaptación de la norepinefrina resulte beneficiosa. La (S,S) reboxetina es un inhibidor eficaz, selectivo de la recaptación de la norepinefrina y, en consecuencia, los niveles de dosificación pueden sustancialmente reducirse en comparación con la reboxetina racémica. Por otra parte, los individuos tratados con una (S,S) reboxetina ópticamente pura no experimentan ciertos efectos adversos asociados con la administración de la mezcla racémica de (R,R) y (S,S) reboxetina. Por lo tanto, otra práctica más de la presente invención es la que incluye la administración de una cantidad terapéutica de una (S,S) reboxetina ópticamente pura a un humano a fin de inhibir la recaptación de la norepinefrina, y de esta manera, controlar, reducir, ó eliminar los efectos adversos asociados con la administración de la reboxetina racémica.

Otra práctica más de la presente invención se refiere a un método de tratamiento ó prevención de una condición patológica humana en donde la inhibición de la recaptación de la norepinefrina proporcione un beneficio. El método comprende el paso de administración, y preferiblemente la administración oral, de una dosis total de aprox. 0,1 - 10 mg/día, con mayor preferencia aprox. 0,5 - 10 mg/día de una (S,S) reboxetina ópticamente pura, ó de una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, a un individuo.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "reboxetina" se refiere a la mezcla racémica de los enantiómeros (R,R) y (S,S) de la reboxetina. En contraste, el término "(S,S) reboxetina" se refiere únicamente al estereoisómero (S,S). Similarmente, el término "(R,R) reboxetina" se refiere solamente al estereoisómero (R,R).

Las frases "(S,S) reboxetina ópticamente pura" y "sustancialmente libre de su estereoisómero (R,R)", tal como se utilizan en el presente

documento, se refieren a que la composición contiene una proporción mayor de (S,S) reboxetina respecto de la (R,R) reboxetina. En una práctica preferida, las frases indican que la composición es por lo menos 90 por ciento en peso (% en peso) (S,S) reboxetina, y 10 % en peso ó menos (R,R) reboxetina. En una práctica más preferida, las frases indican que la composición contiene por lo menos 97 % en peso de (S,S) reboxetina, y 3% en peso ó menos de (R,R) reboxetina. En una práctica aún más preferida, las frases indican que la composición contiene por lo menos 99% en peso de (S,S) reboxetina, y 1% en peso ó menos de (R,R) reboxetina. En la práctica más preferida, las frases "(S,S) reboxetina ópticamente pura" y "sustancialmente libre de su estereoisómero (R,R)", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a que la composición contiene más del 99% en peso de (S,S) reboxetina. Los porcentajes anteriores se basan en la cantidad total de reboxetina presente en la composición. Las frases "sustancialmente libre de (R,R) reboxetina", "estereoisómero (S,S) de la reboxetina sustancialmente ópticamente puro," "(S,S) reboxetina sustancialmente ópticamente pura", "estereoisómero (S,S) de la reboxetina ópticamente puro", y "(S,S) reboxetina ópticamente pura" quedan también abarcadas por las cantidades anteriormente mencionadas.

Las frases "sales farmacéuticamente aceptables" ó "una sal farmacéuticamente aceptable de ésta" se refieren a aquellas sales preparadas a partir de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, entre los que se incluyen los ácidos y las bases orgánicas e inorgánicas. Debido a que el compuesto activo (*i.e.*, (S,S) reboxetina) usado en la presente invención es de carácter básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables. Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables apropiados para los presentes propósitos, se incluyen los ácidos acético, bencenosulfónico (besilato), benzoico, p-bromofenilsulfónico, alcanforsulfónico, carbónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isetionico, láctico, maleico, málico, mandélico,

metanosulfónico (mesilato), mícico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, y similares. Entre los ejemplos de tales sales farmacéuticamente aceptables de (S,S) reboxetina, por consiguiente, se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstas, las sales acetato, benzoato, β -hidroxibutirato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butino-1,4-dioato, caproato, cloruro, clorobenzoato, citrato, fosfato diácido, dinitrobenzoato, fumarato, glicolato, heptanoato, hexino-1,6-dioato, hidroxibenzoato, yoduro, lactato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metoxibenzoato, metilbenzoato, fosfato monoácido, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, oxalato, fenilbutirato, fenilpropionato, fosfato, ftalato, filacetato, propanosulfonato, propiolato, propionato, pirofosfato, piro sulfato, sebacato, suberato, succinato, sulfato, sulfito, sulfonato, tartrato, xilenosulfonato, y similares. Una sal farmacéutica preferida de la (S,S) reboxetina es el metanosulfonato (*i.e.*, mesilato), la cual se prepara usando ácido metanosulfónico.

Las frases "efectos secundarios", "efectos adversos", y "efectos secundarios adversos" en relación a la reboxetina abarcan, sin limitarse a lo siguiente, mareos, insomnio, sensación de levedad de la cabeza, cambios en la presión sanguínea, disturbios gastrointestinales, disfunción sexual masculina, efectos secundarios extrapiramidales, ciertos efectos anticolinérgicos (*e.g.*, taquicardia, visión borrosa), y efectos secundarios indeseables asociados con las interacciones medicamentosas.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento," se refieren a: (a) prevención de la ocurrencia de una enfermedad, desorden, ó condición patológica en un humano el cual puede encontrarse predispuesto a desarrollar tal enfermedad, desorden y/o condición aunque no se le haya diagnosticado todavía; (b) inhibición de la enfermedad, desorden, ó condición, *i.e.*, detención de su desarrollo; y (c) alivio de la enfermedad, desorden, ó condición, *i.e.*, provocando la regresión de la enfermedad, desorden y/o condición. En otras palabras,

tales términos se extienden a la profilaxis, v.g., "prevención", "prevenir" e "impedir" así como también el tratamiento de condiciones patológicas ya establecidas. En consecuencia, el uso de los términos "prevención", "prevenir" e "impedir" podrían aplicarse en el caso de aquella administración de la composición farmacéutica a una persona que ha sufrido en el pasado de las condiciones anteriormente mencionadas, tales como, por ejemplo, cefaleas causadas por la migraña, persona que no sufre de dichas condiciones patológicas en el momento de la administración de la composición. Atendiendo propósitos de simplicidad, el término "condiciones" tal como se usará en adelante, abarca condiciones patológicas, enfermedades, y desórdenes.

Los métodos y composiciones de la presente invención son útiles en el tratamiento de una condición patológica humana en donde la inhibición de la recaptación de la norepinefrina proporcione un beneficio. El método comprende el paso de administración, preferiblemente por vía oral, de una suficiente cantidad de la composición acorde con la invención a fin de suministrar una dosis total de aprox. 0,1 - 10 mg/día del compuesto selectivo a un individuo.

Más específicamente, la administración de la composición acorde con la invención (*e.g.*, una composición que contiene una (S,S) reboxetina ópticamente pura) es eficaz en el tratamiento de diversas condiciones patológicas humanas entre las que se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstas, los desórdenes del tipo de adicción (entre los que se incluyen aquellos debidos al alcohol, la nicotina, y otras sustancias psicoactivas) y síndrome de retiro, desórdenes del tipo de desajustes (entre los que se incluyen estado de ánimo deprimido, ansiedad, mezcla de ansiedad y estado de ánimo deprimido, trastornos de la conducta, y trastornos de la conducta mezclado con mal humor), desórdenes mentales y de aprendizaje asociados con la edad (entre los que se incluyen la enfermedad de Alzheimer), anorexia nerviosa, apatía, déficit de atención (u otros déficits de carácter cognitivo) ocasionados por condiciones

médicas generales, desorden de hiperactividad con déficit de atención (ADHD, sigla en Inglés), desorden bipolar, bulimia nerviosa, síndrome de fatiga crónica, estrés agudo o crónico, dolor crónico, desórdenes de la conducta, desorden ciclotímico, depresión (incluyendo aquí depresión del adolescente y depresión menor), desorden distímico, fibromialgia y otros desórdenes somatoformes (entre los que se incluyen desorden por somatización, desorden por conversión, desorden por dolor, hipocondriasis, desorden dismórfico corporal, desorden somatoforme no diferenciado, y NOS somatoformes), desorden de ansiedad generalizada (GAD), incontinencia (*i.e.*, incontinencia por estrés, incontinencia genuina por estrés, e incontinencia mezclada), desórdenes por inhalación, desórdenes por intoxicación (adicción al alcohol), manía, cefaleas causadas por migraña, obesidad (*i.e.*, reducción de peso de obesos ó de pacientes con sobrepeso), desórdenes compulsivo-obsesivos y desórdenes de espectro relacionado, desorden por desafío oposicional, desorden pánico, neuropatía periférica, desorden por estrés postraumático, desorden disfórico premenstrual (*i.e.*, síndrome premenstrual y desorden disfórico de fase luteínica tardía), desórdenes psicóticos (entre los que se incluyen esquizofrenia, desórdenes esquizoafectivos y esquizofreniformes), desorden afectivo estacional, desórdenes del sueño (tales como narcolepsia y enuresis), fobia social (incluyendo desorden de ansiedad social), desórdenes específicos del crecimiento, síndrome "poop out" (finalización prematura) de la inhibición selectiva de la recaptación de la serotonina (SSRI, siglas en inglés de Selective Serotonin Reuptake Inhibition) (*i.e.*, aquel en donde, un paciente no mantiene más una respuesta satisfactoria ante la terapia de SSRI después de un período inicial en donde sí se observó una respuesta satisfactoria), y desórdenes tipo TICs (*e.g.*, Enfermedad de Tourette).

La administración de la composición acorde con la invención es bastante eficaz en el tratamiento de desórdenes del tipo de adicción y síndromes de retiro, desórdenes del tipo de desajustes, apatía, desorden de hiperactividad acompañado por déficit de atención, desorden mental y de

aprendizaje asociados con la edad, anorexia nerviosa, apatía, desorden del tipo de déficit de atención debido a condiciones médicas generales, desorden bipolar, bulimia nerviosa, síndrome de fatiga crónica, depresión, desorden distímico, desorden de ansiedad generalizada, (GAD), adicción a la nicotina, desorden pánico, desorden por estrés postraumático, desorden disfórico premenstrual, desorden psicoafectivo, y síndrome de "poop out" (finalización prematura) de la SSRI. Adicionalmente, la administración de (S,S) reboxetina es especialmente eficaz en el tratamiento ó prevención de desórdenes adictivos y síndromes de abstinencia, apatía, desorden de hiperactividad acompañado por déficit de atención, desórdenes de déficit de atención debidos a condiciones médicas generales, síndrome de fatiga crónica, estrés agudo o crónico, desorden distímico, depresión, adicción a la nicotina, obesidad, desorden por estrés postraumático, y síndrome "poop out" de la SSRI.

Al hacer referencia a los tratamientos para la "adicción a la nicotina" también se está hablando de los tratamientos para dejar de fumar. Muchas de las anteriores condiciones patológicas humanas han sido descritas, en términos generales, por la Asociación Americana de Psiquiatría en su publicación titulada, "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders," 4th ed. rev. (Washington D.C. 1994), publicación citada en el presente documento a manera de solo referencia. Las descripciones generales de los desordenes de adicción, entre los que se incluyen los desórdenes relacionados con la intoxicación e inhalantes, y la adicción a la nicotina pueden encontrarse en muchas publicaciones estándares, tales como R.E. Hales *et al.*, "The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry," 3d. ed. (1999), obra citada aquí a manera de solo referencia.

Una composición acorde con la presente invención también puede usarse para tratar cefaleas causadas por migraña. Adicionalmente, la composición acorde con la presente invención puede usarse para el tratamiento de cefaleas en enfermos de migraña o de personas que sufren cefaleas causadas por migraña, entre los que se incluyen el tratamiento de

los síntomas de cefaleas pre-existentes, el tratamiento para prevenir la ocurrencia, intensidad, y duración de una cefalea, el uso profiláctico para prevenir o reducir la incidencia o duración de los episodios de migraña, a manera de un coadyuvante que estimula la eficacia de una medicación abortiva, composición que también puede ir co-administrada con otras medicaciones (entre las que se incluyen la medicaciones abortivas) a fin de reducir las dosis requeridas (y los efectos secundarios) de aquellas medicaciones.

Una práctica preferida de la composición acorde con la presente invención es la que incluye (S,S) reboxetina. Se sabe que la reboxetina actualmente disponible en el comercio corresponde a una mezcla racémica de los enantiómeros (R,R) y (S,S) de la 2-[(2-etoxifenoxi)-(fenil)metil]morfolina. Ahora se ha descubierto que el estereoisómero (S,S) es el estereoisómero más activo y más selectivo con respecto a la inhibición de la recaptación de la norepinefrina. Por otra parte, cuando se administra a un individuo, en las dosis anteriormente descritas, y en la forma de un material ópticamente puro (v.g., en ausencia sustancial de su diastereómero (R,R)), los individuos no experimentan muchos de los efectos secundarios adversos asociados con la administración de la reboxetina actualmente disponible en el comercio. Además, se ha descubierto que los enantiómeros (S,S) y (R,R) tienen una selectividad inversa por el neurotransmisor norepinefrina si se compara con la selectividad por el neurotransmisor serotonina, y una (S,S) reboxetina ópticamente pura es significativamente más eficaz en la inhibición de la recaptación de la norepinefrina ya sea, frente al enantiómero (R,R) ó frente a una mezcla racémica de los enantiómeros (S,S) y (R,R).

Específicamente, se ha encontrado que las composiciones que contienen una (S,S) reboxetina ópticamente pura son aprox. 5 – 8,5 veces más eficaces en la inhibición de la recaptación de la norepinefrina que las composiciones que contienen la mezcla racémica de los estereoisómeros (R,R) y (S,S). En consecuencia, la dosificación diaria típica de la mezcla

racémica (v.g., reboxetina comercialmente disponible) puede reducirse aprox. 50% - 80% cuando se usa una (S,S) reboxetina ópticamente pura. La reducción en la dosificación no conduce a una reducción en la eficacia, sin embargo si se ha observado reducción ó eliminación de varios efectos secundarios adversos.

En particular, debido a que una (S,S) reboxetina ópticamente pura inhibe selectivamente la recaptación de la norepinefrina en comparación con la recaptación de la serotonina, los efectos secundarios adversos asociados con la recaptación de la serotonina se ven reducidos ó eliminados. Entre tales efectos secundarios adversos se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstos, disturbios gastrointestinales, ansiedad, disfunción sexual, y efectos secundarios indeseables asociados con las interacciones droga-droga.

La síntesis de una mezcla racémica de reboxetina se revela en Melloni *et al.*, Patente de los Estados Unidos No. 4,229,449. Los estereoisómeros individuales de la reboxetina pueden obtenerse por resolución de la mezcla racémica de enantiómeros utilizando métodos convencionales generalmente conocidos por aquellos expertos en este campo de la técnica. Entre tales métodos se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstos, la resolución mediante simple cristalización y técnicas cromatográficas, por ejemplo, las descritas en la patente GB 2,167,407.

Si bien es posible administrar un inhibidor altamente selectivo de la recaptación de la norepinefrina directamente sin que vaya dentro de una formulación, una composición preferiblemente se administra en la forma de medicamentos farmacéuticos que comprendan el inhibidor selectivo de la recaptación de la norepinefrina. La composición acorde con la invención puede administrarse en formas de dosificación unitaria tales como tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, ó granulados. La composición acorde con la presente invención también puede introducirse por vía parenteral, (v.g., subcutánea, intravenosa, ó intramuscularmente),

utilizando formas conocidas en el campo de la industria farmacéutica. La composición acorde con la presente invención puede adicionalmente administrarse por vía rectal o vaginal en formas tales como supositorios o bujías. La composición acorde con la presente invención también puede administrarse tópicamente ó transdérmicamente, tal como por ejemplo mediante un "parche" que contiene el ingrediente activo. Los parches de administración transdérmica puede usarse para proporcionar una infusión continúa, pulsátil, o según demanda de las composiciones acordes con la presente invención en cantidades controladas. La confección y uso de los parches de administración transdérmica son bien conocidos en el campo de la industria farmacéutica, y se encuentran descritos, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Nos: 3,742,951, 3,742,951, 3,797,494, 3,996,934, 4,031,894, y 5,023,252.

Puede ser deseable ó necesario introducir la composición acorde con la presente invención ó composiciones farmacéuticas que contengan dicho inhibidor selectivo de la recaptación de la norepinefrina al cerebro, ya sea directa ó indirectamente. Las técnicas directas usualmente involucran la colocación de un catéter apropiado para la aplicación de la droga dentro del sistema ventricular para hacer una derivación hacia la barrera hematoencefálica. Uno de tales sistemas de administración apropiados para el transporte de factores biológicos a regiones anatómicas específicas del cuerpo se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5,011,472, documento citado aquí con propósitos de solo referencia.

En general, la ruta de administración preferida de la composición acorde con la presente invención es la oral, bajo un régimen de dosificación de una o dos veces al día. El régimen de dosificación y las cantidades a usar en el tratamiento de pacientes con la composición acorde con la presente invención, se seleccionan teniendo en cuenta una diversidad de factores entre los que se incluyen, por ejemplo, el tipo, edad, peso, sexo, y condición médica general del paciente en particular, la severidad de la

condición patológica, la ruta de administración y el compuesto que en particular se vaya a emplear, v.g., ya sea un racemato ó el enantiómero puro. Un médico o psiquiatra medianamente experto puede fácilmente determinar y prescribir una cantidad eficaz (v.g., terapéutica) de compuesto a fin de prevenir ó detener el progreso de tal condición patológica. Al proceder de esta manera, el médico o psiquiatra podría emplear al principio dosificaciones relativamente bajas, para posteriormente ir incrementando la dosis hasta que sea obtenida la respuesta máxima.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden encontrarse en cualquier forma conveniente y apropiada, tales como sobres, tabletas, cápsulas, píldoras, o aerosoles, que contienen, cada una, una cantidad predeterminada del compuesto activo ya sea a manera de un polvo o de un granulado, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso, o no acuoso, una emulsión aceite en agua, o una emulsión líquida agua en aceite. Tales composiciones puede prepararse por cualquier método que incluya el paso de llevar el compuesto activo a una asociación íntima con un vehículo portador, el cual está constituido por uno o más de los ingredientes necesarios o apropiados. En general, las composiciones se preparan mediante la mezcla uniforme e íntima del ingrediente activo con vehículos portadores líquidos o con portadores sólidos finamente divididos, o con ambos tipos de portadores, y luego, si es necesario, acondicionamiento del producto en una forma deseada.

Por ejemplo, puede prepararse una tableta por técnicas de compresión ó moldeo, opcionalmente, usando uno o más ingredientes auxiliares. Las tabletas comprimidas pueden prepararse por compresión del ingrediente activo en una máquina apropiada, ingrediente que debe encontrarse en una forma de libre flujo, como por ejemplo un polvo o un granulado. Luego, dicha forma de libre flujo opcionalmente puede mezclarse con agentes aglutinantes, diluentes, lubricantes, desintegrantes, efervescentes, colorantes, edulcorantes, humectantes, y con sustancias no tóxicas y

farmacológicamente inertes típicamente presentes en las composiciones farmacéuticas. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse mediante el moldeo de una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte en una máquina apropiada.

Entre los agentes aglutinantes de uso apropiado en la preparación de productos farmacéuticos se incluyen, por ejemplo, los almidones, gelatina, metilcelulosa, goma arábiga, goma tragacanto, y polivinilpirrolidona. Entre los diluentes apropiados de uso en las preparaciones farmacéuticas se mencionan, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, y celulosa. Entre los lubricantes apropiados de uso en las preparaciones farmacéuticas se incluyen, por ejemplo, sílica, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio ó de calcio, y/o polietilenglicoles. Entre los agentes desintegrantes apropiados de uso en las preparaciones farmacéuticas se incluyen, por ejemplo, almidones, ácido algínico, y alginatos. Entre los agentes humectantes apropiados de uso en las preparaciones farmacéuticas se incluyen, por ejemplo, lecitina, polisorbatos, y laurilsulfatos. En general, pueden usarse cualquiera de los agentes efervescentes, colorantes, y/o edulcorantes conocidos por los expertos en este campo de la industria en la preparación de una composición farmacéutica.

Deseablemente, la dosis diaria de la composición (v.g., tableta, sobre, ó cápsula) contiene desde aprox. 0,1 - 10 mg de (S,S) reboxetina ópticamente pura, sustancialmente libre de su estereoisómero (R,R). Con mayor preferencia, cada dosis de la composición contiene desde aprox. 0,5 - 8 mg del ingrediente activo, (S,S) reboxetina ópticamente pura, sustancialmente libre de su estereoisómero (R,R). Sin embargo, y todavía con mayor preferencia, cada dosis contiene desde aprox. 0,5 - 5 mg del ingrediente activo, tales como una (S,S) reboxetina ópticamente pura, sustancialmente libre de su estereoisómero (R,R). Esta forma de dosificación permite que la dosificación diaria completa de aprox. 0,5 - 2,5 mg sea administrada en una ó dos dosis orales. Esto permitirá que las

tabletas puedan contener 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, ó 2,5 mg de (S,S) reboxetina ópticamente pura.

En otra práctica más de la presente invención, la dosis diaria preferida de la composición (v.g., tabletas, sobres, ó cápsulas) contiene desde aprox. 0,1 hasta aprox. 0,9 mg de (S,S) reboxetina ópticamente pura, sustancialmente libre de su estereoisómero (R,R). Con mayor preferencia, cada dosis de la composición contiene desde aprox. 0,5 hasta aprox. 0,8 mg del ingrediente activo, (S,S) reboxetina ópticamente pura, sustancialmente libre de su estereoisómero (R,R). Sin embargo, aún con mayor preferencia, cada dosis contiene desde aprox. 0,5 hasta aprox. 0,75 mg del ingrediente activo, (S,S) reboxetina ópticamente pura, sustancialmente libre de su estereoisómero (R,R). Esta forma de dosificación permite que la dosificación diaria completa de aprox. 0,5 a 0,9 mg sea administrada en una sola dosis oral.

Los pacientes que sufren de depresión, adicción a la nicotina, desórdenes de la conducta, desorden de desafío oposicional, y/o desorden de hiperactividad acompañado por déficit de atención resultarán beneficiados con la administración de la composición acorde con la presente invención, y específicamente con aquella que contenga una (S,S) reboxetina ópticamente pura, independientemente de que preexistan o coexistan otras condiciones patológicas. Los criterios de diagnóstico de estos desórdenes se encuentran en líneas generales descritos por la Asociación Americana de Psiquiatría y publicados en "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders," 4th ed. rev. (Washington D.C. 1994), y en las Publicaciones de Patentes Internacionales Nos. WO 99/15177, WO 99/15176, y WO 99/15163, documentos citados aquí con propósitos de solo referencia.

Por otra parte, los pacientes que sufren de desórdenes del tipo de adicción y síndromes de abstinencia, desórdenes del tipo de desajustes, apatía,

desorden de hiperactividad acompañado por déficit de atención, desórdenes de déficit de atención debidos a condiciones médicas generales, bulimia nerviosa, síndrome de fatiga crónica, estrés agudo o crónico, depresión, desorden distímico, desorden de ansiedad generalizada (GAD), adicción a la nicotina, desorden pánico, desorden por estrés post-traumático, desorden disfórico premenstrual, desorden esquizoafectivo, y síndrome de "poop out" (finalización prematura) de la SSRI (selective serotonin reuptake inhibition) resultarán beneficiados gracias a la administración de la composición acorde con la presente invención, y específicamente de una que contenga la (S,S) reboxetina ópticamente pura.

Estos desórdenes exhiben patrones similares en niños, adolescentes, y adultos. Por lo tanto, los métodos de la presente invención son eficaces en el tratamiento de pacientes niños, adolescentes, y adultos. Para los propósitos de la presente invención, un niño se considera una persona que no ha alcanzado la edad de la pubertad, un adolescente, una persona entre la edad de la pubertad y hasta aprox. 18 años de edad, y un adulto, en general, una persona mayor de 18 años. Tal como previamente se anotó, la dosis óptima diaria para cada paciente en particular debe determinarla el médico tratante tomando en consideración la talla del paciente, la concurrencia de otros tratamientos con medicaciones, la identidad y severidad del desorden, y todas las demás circunstancias de un paciente en particular.

Tal como se afirmó anteriormente, la reboxetina actúa a manera de un antidepresivo. Sin embargo, la reboxetina, no actúa como lo hacen la mayoría de los antidepresivos. A diferencia de los antidepresivos tricíclicos, e incluso de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRIs), la reboxetina es ineficaz en la prueba de hipotermia basada en la 8-OH-DPAT, indicando con ello que la reboxetina no es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina. Por el contrario, la reboxetina es selectiva ante el sistema noradrenérgico. La reboxetina no

es un SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor), pero si es un inhibidor novedoso y selectivo de la recaptación de la noradrenalina (NRI, sigla de noradrenaline reuptake inhibitor), Véase, Brian E. Leonard, "Noradrenaline in basic models of depression." *European-Neuropsychopharmacol*, 7 Suppl. 1 pp. 511-6 and S71-3 (April 1997). A diferencia de la mayoría de las drogas de la anterior generación, la reboxetina es un inhibidor altamente selectivo de la recaptación de la norepinefrina, con apenas una actividad inhibitoria marginal de la serotonina y ninguna actividad en la recaptación de la dopamina. La reboxetina no exhibe actividad de ligamiento anticolinérgico según estudios en diferentes modelos de experimentación en animales, y se encuentra sustancialmente exenta de actividad inhibitoria contra la monoamina oxidasa (MAO).

La reboxetina también es un agente altamente potente, farmacológicamente específico, y de rápida acción. Las investigaciones indican que la reboxetina posee una potente actividad anti-reserpínica, y combina además las propiedades inhibitorias de los antidepresivos tricíclicos clásicos sobre la recaptación de la noradrenalina, acompañadas con una capacidad para des-sensibilizar la función de los receptores β -adrenérgicos, sin presentar ninguna acción de bloqueo significativa en los receptores muscarínicos, colinérgicos, histaminérgicos, y α -adrenérgicos. Más aún, la reboxetina exhibe una menor actividad vagolítica que los antidepresivos tricíclicos, y no hay evidencias de que induzca cardiotoxicidad.

En consecuencia, en otra práctica más de la presente invención, la reboxetina racémica puede usarse para tratar o prevenir un buen número de desórdenes mentales y neurológicos. Específicamente, se ha encontrado que la reboxetina es particularmente útil en el tratamiento, o para mejorar el tratamiento ó prevención, de una diversidad de síntomas ó desórdenes psiquiátricos, con una mayor eficacia y con más pocos efectos secundarios que si dicho tratamiento o prevención se realiza con

las drogas ya conocidas. Por otra parte, la reboxetina puede también usarse para tratar, o para mejorar el tratamiento ó prevención de otros síntomas ó desórdenes psiquiátricos específicos.

Entre los desórdenes mentales y neurológicos que pueden tratarse ó prevenirse mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una reboxetina racémica (ó de un derivado o sal farmacéuticamente aceptable de éste) se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstos, los desórdenes del tipo de desajustes (entre los que se incluyen estado de ánimo deprimido, ansiedad, ansiedad y estado de ánimo deprimido mezclados, disturbios de la conducta, y disturbios de la conducta y mal humor), desórdenes mentales y de aprendizaje asociados con la edad (entre los que se incluyen enfermedad de Alzheimer), anorexia nerviosa, apatía, déficit de atención (u otros de carácter cognitivo) debidos a condiciones médicas generales, desorden bipolar, bulimia nerviosa, síndrome de fatiga crónica, estrés agudo o crónico, dolor crónico, desorden ciclotímico, desorden distímico, fibromialgia y otros desórdenes somatoformes (entre los que se incluyen desorden por somatización, desorden por conversión, desorden por dolor, hipocondriasis, desorden dismórfico corporal, desorden somatoforme no diferenciado, y NOS somatoforme), incontinencia (v.g., incontinencia por estrés, incontinencia genuina por estrés, e incontinencia mezclada), manía, cefaleas causadas por migraña, obesidad (v.g., reducción de peso de obesos ó de pacientes con sobrepeso), neuropatía periférica, desorden por estrés postraumático, desorden disfórico premenstrual (v.g., síndrome premenstrual y desorden disfórico de fase luteínica tardía), desórdenes psicóticos (entre los que se incluyen esquizofrenia, desórdenes esquizoafectivos y esquizofreniformes), desorden afectivo estacional, desórdenes del sueño (tales como narcolepsia y enuresis), desórdenes específicos del crecimiento, síndrome de "poop out" (finalización prematura) de la inhibición selectiva de la recaptación de la serotonina (SSRI, siglas en inglés de Selective Serotonin Reuptake Inhibition), y desórdenes tipo TICs (*e.g.*, Enfermedad de Tourette).

Tal como se hace con la (S,S) reboxetina, la reboxetina racémica también puede usarse para tratar humanos que sufran de cefaleas propias de la migraña, particularmente para reducir su frecuencia, duración, intensidad, y ó complicaciones que resulten de tales cefaleas causadas por la migraña. Por otra parte, la reboxetina racémica puede usarse para prevenir cefaleas causadas por migraña.

Adicionalmente, la reboxetina racémica puede usarse para el tratamiento de la incontinencia (v.g., incontinencia por estrés, incontinencia genuina por estrés, e incontinencia mezclada). La incontinencia urinaria por estrés es un síntoma que describe una pérdida involuntaria de orina al efectuar cualquier actividad que eleve la presión intra-abdominal tales como toser o estornudar. La incontinencia por estrés es también un signo clínico, observado por parte de un profesional de la salud como un chorro de orina que se escapa del meato uretral (abierto) cuando el paciente tose ó realiza algún esfuerzo. La incontinencia genuina por estrés es el diagnóstico patológico de un esfínter uretral incompetente, valorada a través de una prueba urodinámica. La incontinencia mezclada es la incontinencia por estrés combinada con la incontinencia caracterizada por la urgencia. Esta última forma parte del complejo de síntomas de la vejiga sobrellenada (Overactive Bladder). La retención puede deberse a obstrucción en el flujo de salida (v.g., alta presión uretral), deficiente contractilidad del detrusor (músculo de la vejiga) o carencia de coordinación entre la contracción del detrusor y la relajación de la uretra.

La forma racemato de la reboxetina es bien tolerada y exhibe un amplio rango de seguridad. La reboxetina racémica puede administrarse a un individuo en una cantidad en un rango entre aprox. 2 y aprox. 20 miligramos diarios por paciente (mg/día), y preferiblemente entre aprox. 4 - 10 mg/día, y con mayor preferencia aprox. 6 - 10 mg/día. Dependiendo de la formulación y del desorden que en particular sufra el individuo, la dosis total diaria puede administrarse en pequeñas cantidades hasta dos veces por día. La reboxetina típicamente se

administra por vía oral, por ejemplo, en forma de tabletas, pero puede administrarse por vía parenteral, transdérmica, rectal, ó vaginal.

Un método preferido de administración de la reboxetina racémica es la dosificación oral en un régimen de una ó dos veces por día. Puede también administrarse en dosificaciones de aprox. 2, 4, 6, 8, 10, ó 12 mg/día, ó en fracciones de estas. Por ejemplo, las administraciones apropiadas podrían ser de aprox. 4 mg en la mañana y aprox. 2 ó aprox. 4 mg en la tarde ó en la noche. En algunos pacientes, la dosificación ideal podría ser de aprox. 3 - 5 mg en la mañana y aprox. 3 - 5 mg en la tarde. Un médico o psiquiatra con suficiente experiencia puede determinar el nivel preciso de dosificación. La dosis ideal rutinariamente se determina con base en una evaluación de los estudios clínicos y las necesidades específicas de los pacientes.

De acuerdo con la presente invención, la reboxetina racémica también puede administrarse a manera de la base libre ó de una sal de ésta farmacéuticamente aceptable. Las frases "sales farmacéuticamente aceptable" ó "sal farmacéuticamente aceptable de esta" se refieren a las sales preparadas a partir ácidos ó bases farmacéuticamente aceptables, entre los que se incluyen los ácidos ó bases orgánicos e inorgánicos descritos anteriormente con respecto a las sales de (S,S) reboxetina ópticamente pura. Una sal farmacéutica preferida de la reboxetina es el metanosulfonato (v.g., mesilato), la cual se prepara utilizando ácido metanosulfónico.

El tratamiento ó prevención de los desórdenes antes mencionados involucra la administración de reboxetina en una manera y forma que de como resultado una reducción en los síntomas de la enfermedad o desorden. Típicamente, los síntomas exhibidos por niños, adolescentes, y adultos son similares entre sí. Por consiguiente, y tal como previamente se anotó, los métodos de la presente invención son eficaces en el tratamiento de pacientes niños, adolescentes, y adultos.

EJEMPLO

Este ejemplo demuestra la potencia y selectividad farmacológica superiores de una composición acorde con la presente invención. Más específicamente, este ejemplo demuestra la superior selectividad farmacológica y potencia de la (S,S) reboxetina frente a su estereoisómero (R,R) y frente a la reboxetina racémica.

Se decapitaron ratas Sprague-Dawley con pesos entre aprox. 250 - 300 gramos (g), y se removi6 inmediatamente el tejido cortical. Las cortezas se homogeneizaron en nueve volúmenes de medio, cada uno con un contenido de sacarosa 0,32 molar (M) utilizando un mango rotatorio. El homogenado obtenido se centrifugó a aprox. 1000 x g durante aprox. 10 minutos a aprox. 4°C. Se recolectó el sobrenadante y luego se centrifugó a aprox. 20,000 x g durante aprox. 20 minutos a una temperatura de aprox. 4°C. El pellet de proteínas resultante de los pasos de centrifugación se volvió a suspender en un buffer Hepes de Kreb lo cual dio como resultado una concentración de proteínas de aprox. 2 mg/mL de buffer. El buffer se mantuvo a un pH de aprox. 7,0 y contenía 20 mM de Hepes; 4,16 mM de NaHCO₃; 0,44 mM de KH₂PO₄; 0,63 mM de NaH₂PO₄; 127 mM de NaCl; 5,36 mM de KCl; 1,26 mM de CaCl₂; y 0,98 mM de MgCl₂.

La suspensión de proteína/buffer se introdujo en 166 tubos de ensayo de forma que se agregaron desde aprox. 30 µg (10⁻⁶ gramos) hasta aprox. 150 µg de la proteína a cada uno de los 166 tubos de ensayo (v.g., 80 ensayos por cada ensayo con los transmisores). Se determinó el ligamiento a los sitios de recaptación de la serotonina y norepinefrina, en la forma descrita a continuación. La captación de sinaptos6mica de ³H-norpinefrina se determinó así: aprox. 1,4 nanomolar de [³H]citalopram y aprox. 1,9 nM de [³H]nisoxetina se usaron para marcar los sitios de recaptación de la serotonina y de la norepinefrina, respectivamente. El ligamiento no específico se definió mediante el uso de 100 micromolar

(μM) de fluoxetina (para el caso de la serotonina) y 10 μM de desipramina (para el caso de la norepinefrina). La incubación en el volumen total del ensayo de aprox. 500 microlitros (μL) se llevó a cabo durante aprox. 60 minutos (para el caso de la serotonina) y durante 120 minutos (para el caso de la norepinefrina). Ambas incubaciones se llevaron a cabo a aprox. 25°C, y se terminaron con una rápida filtración a través de un cosechador de células de 48 orificios usando filtros GFB (pre-empapados con aprox. 0,5 PEI durante aprox. 4 horas), y se lavaron luego con 3 x 5 ml de tris-HCl 200 mM enfriado en hielo, pH 7,0. Los filtros perforados se colocaron en miniviales de 7 ml y se sometieron a ensayo de radioactividad por conteo de centelleo en líquido.

La capacidad de la reboxetina (v.g., mezcla racémica de (R,R) y (S,S) reboxetina), (R,R) reboxetina, y (S,S) reboxetina para ligarse a los sitios de recaptación de la serotonina y de la norepinefrina se evaluó mediante ensayos de ligamiento usando los dos radioligandos: [^3H]citalopram y [^3H]nisoxetina. La concentración del compuesto de prueba requerida para inhibir el 50% del ligamiento específico en los dos sitios de recaptación (valores CI_{50}) se determinó por el análisis de regresión no lineal de los mínimos cuadrados. Se realizó la correspondiente conversión de los valores CI_{50} a valores K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff presentada a continuación:

$$K_i = \text{CI}_{50} / (1 + ([L] / [K_d \text{ de } L])),$$

en donde [L] es la concentración del radioligando utilizado, en nM, y K_d es la afinidad por el ligamiento de L en nM. Véase Y.C. Cheng y W.H. Prusoff, "Relationship Between the Inhibitory Constant (K_i) and the Concentración of Inhibitor Which Causes 50% Inhibición (CI_{50}) of an Enzymatic Reaction," Biochemical Pharmacology, vol. 22, pp. 3099-3108 (1973).

Los valores de K_i calculados de acuerdo a la ecuación de Cheng-Prusoff se muestran en la tabla siguiente:

Tabla

| Compuesto | Recaptación de Norepinefrina
(K_i nM) | Recaptación de Serotonina
(K_i nM) | Selectividad de K_i de Serotonina/Norepinefrina |
|------------------|---|--|---|
| (S,S) Reboxetina | $0,23 \pm 0,06$ | 2937 ± 246 | 12 770 |
| (R,R) Reboxetina | $7,0 \pm 1,7$ | 104 ± 43 | 15 |
| Reboxetina | $1,6 \pm 0,6$ | 129 ± 13 | 81 |

Los datos demuestran que la (S,S) reboxetina es aproximadamente unas cinco – ocho veces más potente que la reboxetina racemato en cuanto a la inhibición de la recaptación de la norepinefrina. Por otra parte, la reboxetina racémica posee una selectividad 81 veces a favor de la inhibición de la recaptación de la norepinefrina frente a la inhibición de la recaptación de la serotonina. Inesperadamente, la selectividad enantiómerica de los estereoisómeros (S,S) y (R,R) de la reboxetina con en cuanto a la inhibición de la recaptación de la norepinefrina y de la serotonina es completamente diferente. El enantiómero (S,S) es muy pobre respecto a la inhibición de la recaptación de la serotonina (v.g., un K_i alto) y, por lo tanto, tiene una selectividad sorprendentemente alta por los sitios de recaptación de la norepinefrina. En particular, la selectividad por la serotonina versus norepinefrina se incrementa desde 81 (para el racemato) hasta 12 770 para una (S,S) reboxetina ópticamente pura.

En consecuencia, la administración de una dosis terapéutica de (S,S) reboxetina inhibe eficazmente la recaptación de la norepinefrina, pero la recaptación de la serotonina esencialmente no se ve afectada. Igualmente, existe un incremento adicional en cuanto la separación entre la acción sobre los sitios de recaptación de la norepinefrina y en otros receptores. Como consecuencia, no se manifiestan los efectos secundarios adversos

asociados con la inhibición de la recaptación de la serotonina y el bloqueo en otros receptores.

Sorprendentemente, este efecto no se observa con la (R,R) reboxetina, sino que sucede todo lo contrario. La (R,R) reboxetina es un inhibidor más débil frente a la (S,S) reboxetina con respecto a la recaptación de la norepinefrina, v.g., la afinidad (K_i) por la (R,R) reboxetina es de 7 nM mientras que el valor K_i de la (S,S) reboxetina es 0,23 nM. Por otra parte, la (R,R) reboxetina es mucho más eficaz en cuanto a la inhibición de la captación de serotonina que la (S,S) reboxetina, v.g., el K_i de la (R,R) reboxetina es de 104 nM, mientras que el K_i de la (S,S) reboxetina es de 2937 nM. En consecuencia, la (R,R) reboxetina posee una baja selectividad en cuanto a la inhibición de la recaptación de la norepinefrina versus inhibición de la recaptación de la serotonina.

La sorprendente alta potencia del enantiómero (S,S) frente a la reboxetina racémica y frente a la (R,R) reboxetina proporciona al médico tratante la capacidad de prescribir una dosificación eficaz de un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina, v.g., (S,S) reboxetina, que es aprox. desde 10% hasta aprox. 20% la dosis diaria actual utilizada con la reboxetina (racemato) para lograr el mismo grado de inhibición de la recaptación en el sitio de la norepinefrina. Además, la selectividad sorprendentemente alta por la inhibición exhibida por una (S,S) reboxetina ópticamente pura, esencialmente limita la inhibición de la recaptación de la norepinefrina, reduciendo de esta manera los efectos secundarios adversos asociados con la inhibición en sitios de recaptación de la serotonina y el bloqueo en otros receptores.

La anterior descripción detallada se suministró atendiendo únicamente propósitos de claridad y entendimiento de la invención, y no debe pretenderse que a partir de dicha descripción surjan limitaciones innecesarias, en la medida en que ciertas modificaciones que caigan dentro del alcance de la presente invención, pueden ser evidentes para aquellos medianamente expertos en este campo de la industria.

Reivindicaciones

1. Una preparación de un medicamento a partir de una composición que comprende un compuesto que tiene una selectividad farmacológica de serotonina (K_i)/norepinefrina (K_i) de aproximadamente por lo menos 5 000 útil para tratar ó prevenir por lo menos una condición patológica del sistema nervioso seleccionada del grupo conformado por un desorden del tipo de adicción y síndrome de abstinencia, un desorden del tipo de desajustes, un desorden mental y de aprendizaje asociados con la edad, anorexia nerviosa, apatía, un desorden del tipo de déficit de atención causado por condiciones médicas generales, desorden de hiperactividad acompañado por déficit de atención, desorden bipolar, bulimia nerviosa, síndrome de fatiga crónica, estrés agudo o crónico, dolor crónico, desórdenes de la conducta, desorden ciclotímico, depresión, desorden distímico, fibromialgia y otros desórdenes somatoformes, desorden de ansiedad generalizada, incontinencia, un desorden por inhalación, un desorden por intoxicación, manía, cefaleas propias de la migraña, obesidad, desórdenes compulsivo-obsesivos y desórdenes de espectro relacionado, desorden por desafío oposicional, desorden pánico, neuropatía periférica, desorden por estrés postraumático, desorden disfórico premenstrual, un desorden psicótico, desorden afectivo estacional, un desorden del sueño, fobia social, un desorden específico del crecimiento, síndrome de "poop out" (finalización prematura) de la inhibición selectiva de la recaptación de la serotonina (SSRI), y desórdenes del tipo de TICs.

2. Una preparación de un medicamento a partir de una composición que comprende reboxetina racémica útil para tratar ó prevenir por lo menos un desorden del sistema nervioso seleccionado del grupo conformado por un desorden del tipo de desajuste, un desorden mental y de aprendizaje asociado con la edad, anorexia nerviosa, apatía, un desorden del tipo de déficit de atención debido a condiciones médicas generales, desorden bipolar, bulimia nerviosa, síndrome de fatiga crónica,

estrés agudo o crónico, dolor crónico, desorden ciclotímico, desorden distímico, fibromialgia y otros desórdenes somatoformes, incontinencia, manía, cefaleas causadas por migraña, obesidad, neuropatía periférica, desorden por estrés postraumático, desorden disfórico premenstrual, un desorden psicótico, desorden afectivo estacional, un desorden del sueño, desórdenes específicos del crecimiento, síndrome de "poop out" de la SSRI, y desórdenes del tipo de TICs.

Nota

los fotos

46 Tarjetas archivo propietarios
47 " " " temático.

fueron retirados para archivar.
Ago 10 del 2.000.



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

| | |
|--|--|
| (21) No. SOLICITUD: | (51) INT. CL.: |
| (22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 04-07-2000 | (71) SOLICITANTE: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY |
| (30) PRIORIDAD: | Erik H.F. Wong, Saeeduddin Ahmed, Robert Clyde Marshall, Robert McArthur, Duncan P. Taylor, Lars Birgeron y Pasquale Cetera. |
| (31) No. DE SOLICITUD: 60/141,968; 60/144,131
60/158,256 y 60/170,381 | (72) INVENTOR/ES: |
| (32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 01-07-99; 16-07-99
06-10-99 y 13-12-99 | |
| (33) PAÍS: US | (74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA |

(54) TÍTULO: **"INHIBIDORES ALTAMENTE SELECTIVOS DE LA RECAPTACION DE LA NOREPINEFRINAY METODOS DE USO DE LOS MISMOS"**

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Una preparación de un medicamento a partir de una composición que comprende un compuesto que tiene una selectividad farmacológica de serotonina (K_i)/norepinefrina (K_i) de aproximadamente por lo menos 5 000 útil para tratar ó prevenir por lo menos una condición patológica del sistema nervioso seleccionada del grupo conformado por un desorden del tipo de adicción y síndrome de abstinencia, un desorden del tipo de desajustes, un desorden mental y de aprendizaje asociados con la edad, anorexia nerviosa, apatía, un desorden del tipo de déficit de atención causado por condiciones médicas generales, desorden de hiperactividad acompañado por déficit de atención, desorden bipolar, bulimia nerviosa, síndrome de fatiga crónica, estrés agudo o crónico, dolor crónico, desórdenes de la conducta, desorden ciclotímico, depresión, desorden distímico, fibromialgia y otros desórdenes somatoformes, desorden de ansiedad generalizada, incontinencia, un desorden por inhalación, un desorden por intoxicación, manía, cefaleas propias de la migraña, obesidad, desórdenes compulsivo-obsesivos y desórdenes de espectro relacionado, desorden por desafío oposicional, desorden pánico, neuropatía periférica, desorden por estrés postraumático, desorden disfórico premenstrual, un desorden psicótico, desorden afectivo estacional, un desorden del sueño, fobia social, un desorden específico del crecimiento, síndrome de "poop out" (finalización prematura) de la inhibición selectiva de la recaptación de la serotonina (SSRI), y desórdenes del tipo de TICs.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (6)
- Reivindicaciones (13)
- Resumen (5)
- Comprobante de Pago (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 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

1993
Firma Responsable

Fecha: _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-49691

Fecha: 5 de Julio del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 29 de noviembre de 1996,
del folio 88676 al folio 88681 del
libro de Protocolo No 305, obra el poder
No 17.109 conferido por PHARMACIA &
UPJOHN COMPANY

domiciliado(a) en Kalamazoo, Michigan. E.U.A.

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE
ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir si

Revisado _____

430
2000-07-05

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-49691

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 Paris.
- 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 Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

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

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., 5 de Julio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

430
2000-08-10

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC1287
00 049.691
A 61K 31/535 // 31/075

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

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

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

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

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOSOBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,

Agosto 10 del 2000

EXAMINADOR TECNICO

202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

| | |
|------------------|-------------------------|
| CONCEPTO TECNICO | 1287 |
| EXPEDIENTE | 00 049.691 |
| IPC | A 61 K 31/535 // 31/075 |

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

1. La reivindicación 1 no define concretamente cuál es el compuesto que hace nueva a la preparación inventada. Debe mencionarse este, mediante su propio nombre químico y no mediante la expresión: "un compuesto que tiene una selectividad farmacológica de serotonina (Ki)/norepinefrina (Ki) de aproximadamente por lo menos 5000 ..." dentro de la cual podrían ubicarse muchos compuestos pero que no están definidos con precisión. Hacer claridad al respecto porque las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas.
2. La estructura química del compuesto característico que hace nueva a la invención debe aparecer dentro del capítulo reivindicatorio.
3. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

| | | |
|--|------------------------------------|---|
| EXAMINADOR TECNICO
DE PATENTES 202007 | JEFE DIVISIÓN
NUEVAS CREACIONES | Santa Fe de Bogotá,
D.C.
Agosto 10 del 2000 |
|--|------------------------------------|---|

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-49691

AUTO 2311

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor JOSE ANTONIO LLOREDA, como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

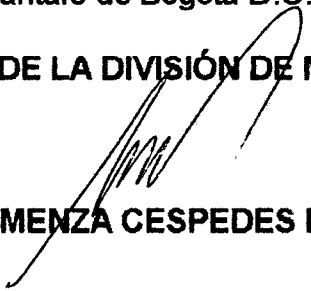
ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los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

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 15 AGO. 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 17 AGO 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.


VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ☐ NO ☐

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA