

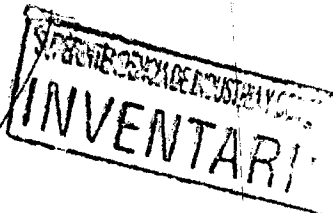


CSA442432

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

00-51031

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO ; TRATAMIENTO DE DESORDENES NEUROTICOS

NUEVO TITULO: "Composiciones de Escitalopram Usados
en el Tratamiento de Desórdenes Neuroóticos". ← Folio 49

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/34, 31/275

71. SOLICITANTE : H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO : Copenhague, DINAMARCA

74. APODERADO : EMILIO FERRERO
código No. 1092

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

SS



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

H. LUNDBECK A/S

No. de identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Dinamarca

Departamento o Estado

DK-2500

Dirección

Copenhague

Ciudad

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio

Carrera 4 N° 72-35 Piso 4°

Ciudad

BOGOTA, COLOMBIA

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es)

1- Connie SANCHEZ
2- Sandra HOGG

Identificación

Dirección

1- Osterager 58, DL-2600 Glostrup, Dinamarca.
2- Thorvaldsensvej 19 st tv, 1871 Frederiksberg C, Dinamarca.

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

TRATAMIENTO DE DESORDENES NEUROTICOS

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

(33) País

Fecha

No. Solicitud

DA.

8 de Julio de 1999

1999 00991

Convención de París.

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

COLO: 03003-801-004-4

ATM/mrm-Id-37

CLASIFICACION INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

El presente invento se refiere a una composición farmacéutica que es útil en el tratamiento de desórdenes neuróticos incluyendo estados de ansiedad, en particular desórdenes de ansiedad generalizada y desórdenes de ansiedad social, desorden de tensión post-traumática, desorden compulsivo obsesivo y ataques de pánico, que comprende escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☒ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: PA 1999 00991 (8/7/1999) | ☒ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción simple | ☒ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |

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

FIRMA



NOMBRE EMILIO FERRERO

CC. 438.019 de Usaquén

T.P.No. 31.929

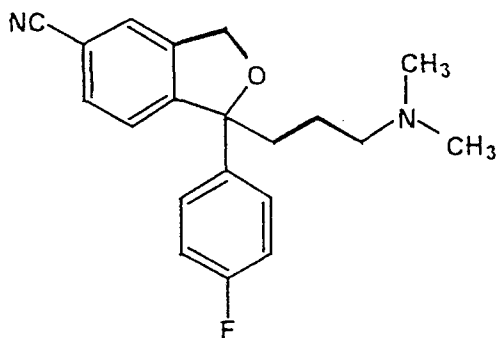
TRATAMIENTO DE DESORDENES NEUROTICOS

Campo de la Invención

La presente invención se refiere al uso del compuesto escitalopram (nombre-INN), que es el enantiómero S de la droga antidepresiva bien conocida citalopram, es decir (S)-1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de medicamentos para el tratamiento de desórdenes neuróticos, incluyendo estados de ansiedad y ataques de pánico.

Antecedentes de la Invención

El citalopram es una droga antidepresiva bien conocida que está en el mercado desde hace varios años y que tiene la estructura siguiente:



Formula I

Es un inhibidor de reabsorción de serotonina selectivo de acción central (5-hidroxitriptamina; 5-HT), que por consiguiente tiene actividades antidepresivas. La actividad antidepresiva del compuesto ha sido mencionada en varias publicaciones, por ejemplo en J. Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat, 1982, 6, 277-295 y A. Gravem, Acta Psychiatr, Scand., 1987, 75, 478-486, y es comercializada actualmente para el tratamiento de la

depresión y desórdenes de pánico. Se han demostrado además que este compuesto muestra efectos en el tratamiento de la demencia de los desórdenes cerebrovasculares, Patente Europea EP-A 474580.

El escitalopram y un método para su preparación han sido descriptos en la patente Norteamericana N° 4.943.590. La selectividad estereo del citalopram, es decir, la inhibición de la reabsorción de 5-HT en el enantiómero S, y por consiguiente el efecto antidepresor de dicho enantiómero también han sido descriptos. El S-citalopram está actualmente en desarrollo como antidepresivo.

Los estudios han demostrado que los pacientes que sufren de desórdenes neuróticos que incluyen desórdenes de ansiedad, especialmente ansiedad generalizada y ataques de pánico, en particular asociados con agorafobia, tienen un deterioro de la calidad de vida que es comparable o mayor que la incapacidad que se encuentra en pacientes que sufren de alcoholismo, esquizofrenia, o desórdenes de la personalidad. Además, los tratamientos corrientes no son siempre eficaces o causan efectos secundarios inaceptables.

Por consiguiente, existe la necesidad de descubrir terapias alternativas útiles en el tratamiento de desórdenes neuróticos.

El escitalopram ha demostrado que tiene potentes efectos en modelos de desórdenes neuróticos tales como efecto ansiolítico y un efecto prominente en el tratamiento de ataque de pánico y desórdenes compulsivos u obsesivos.

Descripción de la Invención

De acuerdo con la presente invención, se provee un nuevo uso de escitalopram, es decir para la preparación de un medicamento que es útil en el tratamiento de desórdenes neuróticos.

A través de toda esta memoria y reivindicaciones el término desórdenes neuróticos se usa para designar un grupo

de desórdenes mentales que incluyen estados de ansiedad, en particular desórdenes de ansiedad generalizados y desorden de ansiedad social, desórdenes de tensiones post-traumáticas, desórdenes obsesivos compulsivos y ataques de pánico.

Los términos desorden de ansiedad generalizado, desorden de ansiedad social, desorden de tensión post-traumática y desorden compulsivo obsesivo, son tal como se definen en DSM IV.

La frase "ataques de pánico" contempla el tratamiento de cualquier enfermedad que está asociada con ataques de pánico que incluyen desórdenes de pánico, fobias específicas, fobia social y agorafobia en la cual se producen los ataques de pánico. Estos desórdenes se definen además en el DMS IV. El ataque de pánico es un período discreto en el cual se produce un repentino inicio de intensa aprehensión, miedo o terror, asociado a menudo con sentimientos de desastres inminentes. Durante el ataque, están presentes síntomas tales como palpitaciones, sudor, temblores, sensaciones de falta de aliento, sentimientos de shock, clara incomodidad en el pecho, náuseas, mareos, sentimientos de irre realidad, temor de perder el control o de volverse loco, miedo a morir, parestesias, y escalofríos o sofocaciones.

Los desórdenes de pánico se caracterizan por ataques de pánico recurrentes inesperados cerca de los cuales existe una persistente preocupación. La agorafobia es una ansiedad en la que se considera que sería muy difícil evitar lugares o situaciones en las cuales el escape resultaría muy difícil o en las que no se dispondría de ayuda en caso de un ataque de pánico. La fobia específica y la fobia social (que conjuntamente se definen como simple fobia) se caracterizan por un temor marcado y persistente que es excesivo e irrazonable, producido por la presencia o anticipación de un objeto o situación específica (vuelos, alturas, animales, ver sangre, etc) o situaciones de actuación social.

Los desórdenes en los cuales ocurren los ataques de pánico se diferencian entre sí por la predecibilidad de que

ocurran los ataques, por ejemplo en un desorden de pánico los ataques son impredecibles y no están asociados con ningún acontecimiento en particular mientras que en las fobias específicas los ataques son desencadenados por estímulos específicos.

La frase "tratamiento de desorden de pánico" se refiere a una reducción de una cantidad o la prevención de ataques y/o alivio de la gravedad de los ataques. De manera similar, el tratamiento de desórdenes de ansiedad generalizados, desórdenes de ansiedad social, desorden de tensión post-traumática y desórdenes compulsivos obsesivos incluyen el tratamiento o prevención de estas enfermedades o el alivio de los síntomas de las mismas.

Por consiguiente de acuerdo con la invención puede usarse escitalopram como base del compuesto como sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo en forma de un anhidrato y hidrato de dicha sal. Las sales del compuesto que se usa en la invención están formadas por ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, en particular el oxalato.

El escitalopram ha demostrado prominentes efectos diferentes de los efectos del racemato en el ensayo de "Inhibición de vocalización ultrasónica inducida por shock en la pata en ratas adultas", el ensayo de "Mice Black and White Test" y en el ensayo de polidipsia. Estos modelos son modelos convencionales en animales para el efecto ansiolítico y para el efecto de los ataques de pánico y para los desórdenes obsesivos compulsivos respectivamente.

De acuerdo con la invención, el escitalopram o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden administrarse de cualquier manera apropiada, por ejemplo por vía oral o parenteral, y pueden presentar en cualquier forma apropiada para dicha administración, por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, polvos, jarabes o soluciones o dispersiones para inyección. Preferiblemente y de acuerdo con el propósito de la presente invención, el compuesto de la invención se

administra en forma de una entidad farmacéutica sólida, convenientemente en forma de una tableta o cápsula o en forma de una suspensión, solución o dispersión para inyección.

Los métodos para la preparación de las preparaciones farmacéuticas sólidas son bien conocidas en el arte. Pueden prepararse por lo tanto tabletas mezclando los ingredientes activos con coadyuvantes y/o diluyentes ordinarios y comprimir subsiguientemente la mezcla en una máquina formadora de tabletas conveniente. Ejemplos de coadyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, lactosa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Cualquier otro coadyuvante o aditivo tal como colorantes, saborizantes, preservantes, etc., puede usarse también con la condición de que sea compatible con los ingredientes activos.

El compuesto de la invención se administra convenientemente por vía oral en dosis unitarias tales como tabletas o cápsulas que contienen el ingrediente activo en una dosis de desde aproximadamente 1,0 mg a 50 mg, preferiblemente 5 mg/día a 40 mg/día, y aún más preferiblemente 10 mg/día a 20 mg/día.

El oxalato de escitalopram puede prepararse tal como se describió en la patente Norteamericana N° 4.943.590 y la base de otras sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse a partir del mismo mediante procedimientos convencionales.

Las sales de adición de ácido de acuerdo con la invención pueden obtenerse por tratamiento de escitalopram con el ácido en un solvente inerte seguido de precipitación, aislación y opcionalmente recristalización mediante métodos conocidos y si se desea mediante micronización del producto cristalino mediante un proceso conveniente de molienda en húmedo o en seco u otro proceso conveniente o la preparación de partículas a partir de un proceso de emulsificación con solvente.

Ensayos Farmacológicos

Se ensayó escitalopram en modelos de ensayo bien reconocidos y confiables para determinar los efectos sobre los desórdenes neuróticos. Se incluyó racemato de citalopram con propósitos comparativos.

Ensayo de Vocalización inducido por shock en las patas en ratas adultas

El ensayo de vocalización inducido por shock en las patas en ratas adultas (descrito en forma detallada por Sánchez C., Efecto de droga serotoninérgica en vocalización ultrasónica inducida por shock en las patas en ratas macho adultas *Behv. Pharmacol.* 1993; 4:267-277) es un ensayo para determinar los efectos ansiolíticos y anti-pánico.

Procedimiento Experimental

Ratas macho (Wistar WU, Charles River, Alemania) con un peso de 150-175 g al comienzo del estudio.

Resumiendo, se usaron jaulas para ensayo de (22 cm x 22 cm x 22 cm) preparadas con Perspex gris y equipadas con un piso de reja metálica. Los shocks en las patas fueron suministrados con un aparato para producir shock de dos polos y un micrófono sensible a los ultrasonidos en un rango de 20-30 kHz colocado en el centro de la reja de la jaula de ensayo. Los ultrasonidos fueron enviados desde el micrófono hasta un pre-amplificados y convertidos a partir de señales de AC a señales DC en un rectificadas de señales. Se registró el tiempo acumulado, en el cual el voltaje de la señal rectificada fue superior al voltaje de un nivel de un umbral previamente determinado.

Veinticuatro horas antes de la primera sesión de ensayo se cebaron los animales. Se colocó una rata en cada jaula de ensayo y recibió, inmediatamente a continuación, cuatro

schoks en las patas y escapables de 1,0 mA cada uno de una duración de 10 segundos y con un intervalo entre cada shock de 5 segundos. Los animales se dejaron permanecer en la jaula de ensayo durante 6 minutos después del último shock. En los días del ensayo, se les administró droga o solución salina 30 minutos antes del ensayo. Las ratas recibieron cuatro schoks en las patas inescapable de 1,9 mA de una duración de 10 segundos. El intervalo entre schoks fue de 5 segundos. El registro de la vocalización ultrasónica se inició 1 minuto después del último shock y duró 5 minutos. El tiempo total que insumió la vocalización fue registrado. Después de un período de descanso de 1 semana se usaron las ratas en una nueva sesión de ensayo. Se usaron las ratas por un total de 7-8 semanas. En cada sesión de ensayo los grupos de animales fueron distribuidos al azar para el tratamiento con solución salina o droga de ensayo. Cada grupo de tratamiento consistió en ocho animales, y se incluyeron en cada sesión una con solución salina y 2-4 grupos tratados con droga. Cada droga se ensayó por lo menos en dos experimentos separados con dosis superpuestas.

Resultados

Los experimentos demostraron que el efecto máximo fue de una inhibición de 60-70% para el racemato de citalopram mientras que escitalopram fue capaz de inhibir la vocalización completamente.

Ensayo de Caja Black and White

Este es un ensayo para determinar los efectos ansiolíticos. El modelo de ensayo ha sido descrito adicionalmente en Sánchez, C, (1995) Pharmacol. Toxicol. 77, 71-78.

Procedimiento de Ensayo

Ratas macho (cepa Lundbeck, Charles River, Alemania) con un peso de 30-35 g fueron alojados en grupos de cuatro en jaulas en macrolon de tipo II con un ciclo invertido de 12 horas de luz/oscuridad (luz desde las 7 p.m.). Los ratones fueron adaptados al ciclo de luz/oscuridad durante por lo menos 3 semanas antes del ensayo. La temperatura ambiente ($21 \pm 2^\circ\text{C}$), humedad relativa ($55 \pm 5\%$) e intercambio de aire (16 veces por hora), fueron automáticamente controlados. Los animales tuvieron acceso libre a los granos de alimento comercial y al agua.

La caja de ensayo usada fue diseñada tal como ha sido descrito por Sánchez (1995) (*supra*). Resumiendo, la caja de ensayo (45 cm x 27 cm x 27 cm) estaba abierta en la parte superior y estaba dividida en dos compartimientos (relación 2:3), con una división que era de color negro en uno de los lados que estaba enfrentado con el compartimiento negro y blanca del otro lado enfrentado con el compartimiento blanco. La cámara más pequeña estaba constituida por perspex negro. La cámara más grande estaba fabricada con perspex blanco excepto para los 7,5 cm inferiores. Esta parte estaba constituida por perspex transparente (paredes externas), y con perspex negro (división). El compartimiento blanco estaba conectado con el compartimiento negro mediante una abertura de 7,5 cm x 7,5 cm en la división. El piso del compartimiento blanco estaba dividida en 9 campos, y el piso del negro estaba dividido en seis campos. El compartimiento blanco estaba iluminado mediante una lámpara electrónica Schott KL 1500 que emitía una luz fría que correspondía a una intensidad lumínica de 560 Lux. El sistema de ensayo para los ratones estaba totalmente automatizado mediante 2 hileras de 11 fuentes de luz infrarroja y fotocélula en la dirección transversal y una hilera de 16 en la dirección longitudinal (hilera inferior). La hilera inferior de fotocélulas (2 cm por arriba del piso de la jaula), detectó una actividad locomotriz horizontal (cruces, entradas, y tiempo en cada

compartimiento) mientras que la hilera de fotocélulas superior (5 cm por arriba del piso de la jaula) detectó una actividad posterior. Los datos acumulados para los intervalos de 1 minuto fueron registrados a partir de cuatro ensayos efectuados simultáneamente y almacenados en una base de datos Paradox.

Las cajas de ensayo se colocaron en un ambiente oscuro y tranquilo. Los ratones fueron transportados al habitáculo de ensayo en un contenedor oscuro aproximadamente 2 horas antes del ensayo. El habitáculo de ensayo estaba separado en dos partes mediante una cortina negra. El tratamiento con droga se efectuó en una parte del habitáculo usando un mínimo de luz roja. Después de la administración de las dosis los ratones se colocaron individualmente en jaulas de macrolon de tipo II hasta el momento del ensayo. El tiempo de tratamiento fue de 30 minutos. Las cajas de ensayo se colocaron en la otra parte del habitáculo. El ensayo se inició colocando el ratón en el centro del compartimiento blanco brillantemente iluminado enfrentado a la abertura que daba al compartimiento negro. La duración del ensayo fue de 5 minutos y se verificaron la cantidad de elevaciones y cruces de línea entre los cuadros tanto en el compartimiento negro como en el blanco, la cantidad de entradas en el compartimiento negro y el tiempo de permanencia en el compartimiento blanco.

Resultados

El escitalopram mostró prominentes efectos en este modelo.

Polidipsia inducida por programación

Las ratas privadas de alimento expuestas a un procedimiento en el cual el alimento es suministrado intermitentemente deben grandes cantidades de agua si se les da la oportunidad de hacerlo. Este fenómeno de comportamiento

se denomina polidipsia inducida por programación y puede considerarse una excesiva expresión de un comportamiento normal. La polidipsia inducida por programación se considera un modelo de desorden obsesivo-compulsivo (Woods et al. 1993).

Procedimiento de Ensayo

Ratas macho (Mellegard) se alojaron en pares y mantuvieron con una dieta de alimento restringido (80% del peso normal del cuerpo) durante 2 semanas antes de comenzar el ensayo y a través de toda la duración del ensayo. Para inducir polidipsia las ratas se colocaron en cámaras de ensayo donde en un dispensador de gránulos suministró automáticamente un gránulo de alimento de 60 mg cada 60 segundos. Se dejó agua disponible durante todo el tiempo en la cámara de ensayo. Las ratas fueron sometidas a ensayo 4-5 veces por semana, después de 3-4 semanas de tratamiento. 70% de las ratas debían >10 ml en sesiones de 30 minutos de ensayo.

Una vez que las ratas alcanzaban un nivel fijo de sed podrían ser sometidas a ensayo. Se les administraba citalopram (40 mg/kg) o Lu 26-054 (20 mg/kg) por vía oral 60 minutos antes del ensayo y a las 10:00 en los días sin ensayo. La ingestión de agua se presentó como porcentaje del nivel de pre-dosificación (línea de base).

Resultados:

El escitalopram produjo una significativa reducción de la ingestión de agua mientras que el citalopram no tuvo ningún efecto.

Todos estos estudios muestran que el escitalopram tiene potentes efectos anti-neuróticos de la enfermedad en particular efectos ansiolíticos y efectos sobre los ataques de pánico y los desórdenes obsesivos-compulsivos.

Folios 50: nuevo Cap. Reiv.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Composición farmacéutica [útil en el tratamiento de desórdenes neuróticos] que comprende escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la composición es para la administración en forma de dosis unitaria.

3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque la dosis unitaria contiene el ingrediente activo en una cantidad de desde 1,0 mg a 50 mg, preferiblemente 5 mg/día a 40 mg/día, más preferiblemente 10 mg/día a 20 mg/día.

4. Composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque es utilizada para el tratamiento de desórdenes ansiedad generalizados.

5. Composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque es utilizada para el tratamiento de desórdenes de ansiedad social.

6. Composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la composición es utilizada para el tratamiento de desórdenes de tensión post-traumática.

7. Composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la composición es utilizada para el tratamiento de desórdenes compulsivos obsesivos.

8. Composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la composición es para el tratamiento de ataque de pánico.

9. Composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque la composición es para el tratamiento de desórdenes de pánico.

10. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque la composición es utilizada para el tratamiento de fobias específicas.

11. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque la composición es utilizada para el tratamiento de fobias sociales.

12. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada porque la composición es utilizada para el tratamiento de agorafobia.

RESUMEN

Se provee una composición farmacéutica que es útil en el tratamiento de desórdenes neuróticos incluyendo estados de ansiedad, en particular desórdenes de ansiedad generalizada y desórdenes de ansiedad social, desorden de tensión post-traumática, desorden compulsivo obsesivo y ataques de pánico, que comprende escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

COLO 03003-801-004-4

ATM/ID-9

240 CO
For patents, utility models, industrial designs,
trademarks, commercial names, trade emblems,
slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños
industriales, marcas de fábrica, nombres
comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
H. LUNDBECK A/S

of/domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

03003
06049

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; the renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or judicial cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy _____
11 June 1998

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen

Signature
John Meidahl Petersen
Patent Department

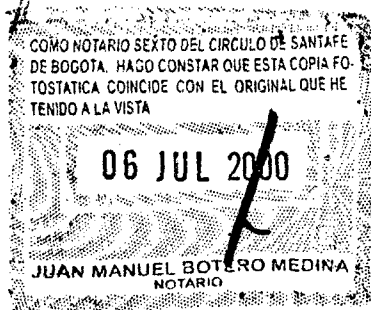
Firma

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público

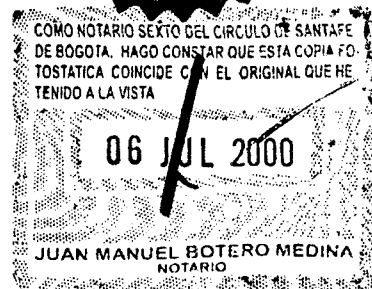


Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE
ILSE GREBY
COPENHAGUE, EL 18 JUNI 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

Engel Regaart
ENGEL REGAART

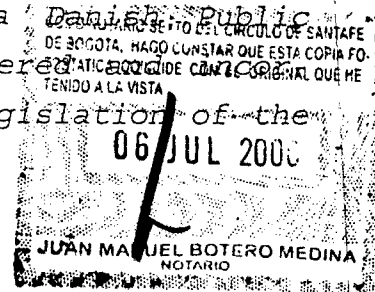




The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

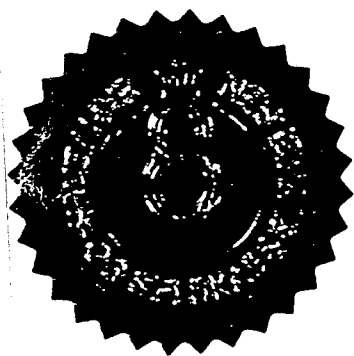
"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a *Danish Public*
Company, limited by shares, and duly registered
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist
Pia Sødequist



THE TRUE SIGNATURE OF

Pia Sødequist

FOR THE DIRECTOR OF FOREIGN AFFAIRS.

18 MAY 1998

FOR THE DIRECTOR OF FOREIGN AFFAIRS.

E.A.

Engelhardt
ENGELHART

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

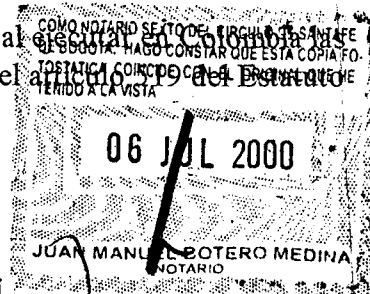
Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

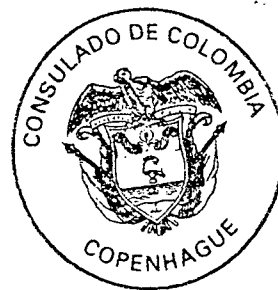
"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 319 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia



Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



19

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por me
H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMAN CAVELIER,
GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ. Dado
y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.
(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

COLEGIO NOTARIO SERVIDOR DEL CÍRCULO DE SANTIAGO
REPOSITA CADA VEINTICINCO DIAS
TUS DATOS COINCIDEN CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA
06 JUL 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague, Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el 19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

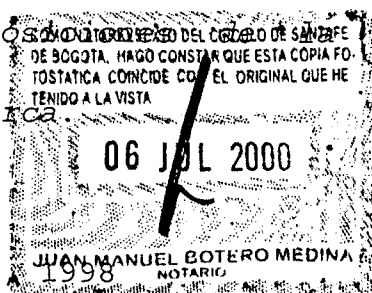
*La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y
atestigua que*

*"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca*

*del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el
14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472
en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida
con responsabilidad limitada, existe legalmente como una
Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente
registrada y constituida bajo las disposiciones de la
Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.*

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11
(firmado)
Pia Sødequist



EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE, DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague, Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard, el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0

WPCL3003- ID # 19

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 14 PM 12:18

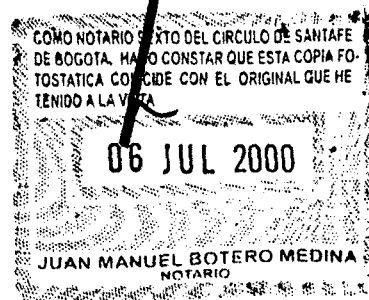
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

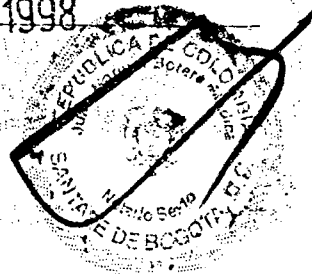
054833

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMADO(S) DE:
Juan P. Gorarito
COINCIDE(N) CON LA FIRM(A) REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA.
14 JUL 1998



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 JUL 2008
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

22

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

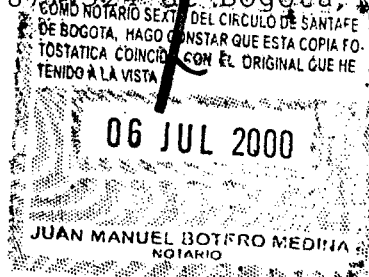
Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá,



Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

de los folios 23 y 24 con firmas de 2020/24.
A agosto 31/2000A

NOTARIA SEPTIMO DEL CIRCULO DE SANTAFE
RECONOCIMIENTO Y PRESERVAZIONE DE PERSONAS
Bogotá, D. C. 14 AGO. 1998
A D. M. PABLO MENDEZ BARAJAS S.
IDENTIFICACION EN LA OFICINA DEL CIRCULO DE SANTAFE
Compendio de...

[Handwritten signature]
2897424
438019

832 - 31429

Yo, el/la Sr(a) en Dago y declaro(aron) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia.

CÓMO NOTARIO SEPTIMO DEL CIRCULO DE SANTAFE
HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO
TOSTANTE COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
06 JUL 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
[Circular stamp]

25



**EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

(21) No.SOLICITUD:	(51) INT.CL:	C07D 121/000
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN:	(71) SOLICITANTE:	
	H. LUNDBECK A/S	
(30) PRIORIDAD: SI		
(31) No.DE SOLICITUD: 1999 00991	(72) INVENTOR(ES):	1- Connie SANCHEZ 2- Sandra HOGG
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 8 - VII-1999		
(33) PAÍS: DA.	(74) APODERADO:	EMILIO FERRERO

(54) TÍTULO: **TRATAMIENTO DE DESORDENES NEUROTICOS**

(57) RESUMEN:

REIVINDICACION

1. Composición farmacéutica útil en el tratamiento de desórdenes neuróticos, que comprende escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

NOTA. FAVOR NO PUBLICAR ANTES DE LOS 18 MESES A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACION DE LA SOLICITUD.



Kongeriget Danmark

Patent application No.: PA 1999 00991

Date of filing: 08 July 1999

Applicant: H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby

This is to certify the correctness of the following information:

The attached photocopy is a true copy of the following document:

- The specification and claims as filed with the application on the filing date indicated above.



**Patent- og
Varemærkestyrelsen**
Erhvervsministeriet



TAASTRUP 15 June 2000

Lizzi Vester

Lizzi Vester
Head of Section

08/07/1999 12:28

NO. 685

D03

H. Lundbeck A/S



Modtaget PD

08 JULI 1999

280 DK

TREATMENT OF GENERAL ANXIETY DISORDER OR PANIC ATTACKS

**H. Lundbeck A/S
Valby, Copenhagen**

29

1

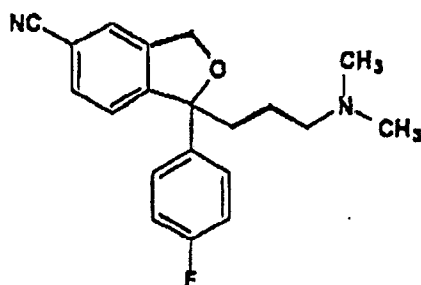
TREATMENT OF GENERAL ANXIETY DISORDER OR PANIC ATTACKS

Field of invention

- 5 The present invention relates to the use of the S-enantiomer of the well known antidepressant drug citalopram, i.e. (S)-1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of medicaments for the treatment of anxiety or panic attacks.

10 Background of the Invention

Citalopram is a well known antidepressant drug that has now been on the market for some years and has the following structure:



Formula I

15

- It is a selective, centrally acting serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) reuptake inhibitor, accordingly having antidepressant activities. The antidepressant activity of the compound has been reported in several publications, eg. J. Hyttel, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*, 1982, 6, 277-295 and A. Gravem, *Acta Psychiatr. Scand.*, 1987, 75, 478-486. The compound has further been disclosed to show effects in the treatment of dementia and cerebrovascular disorders, EP-A 474580.

- 25 The (S)-enantiomer of citalopram ((+)-citalopram) and a method for its preparation is disclosed in US Patent No 4,943,590. The stereo selectivity of citalopram, i.e. the 5-HT-reuptake inhibition in the S-enantiomer, and accordingly the antidepressant effects of said enantiomer are also disclosed. S-citalopram is now in development as an antidepressant.

- Studies have shown that patients suffering from generalised anxiety and panic attacks, in particular in association with agoraphobia, have a quality of life impairment comparable with or greater than the disability found in patients with alcoholism, schizophrenia or personality

30

29

2

disorders. Furthermore, current treatments are not always effective or cause unacceptable side-effects.

Consequently, there is a need for alternative therapies useful in the treatment of general
5 anxiety disorder and disorders associated with panic attacks.

S-citalopram has now been found to show superior anxiolytic effect and improved effect in the treatment of panic attacks as compared to citalopram racemate

10 It has now, surprisingly, been found that the compound of the invention shows a beneficial effect in the treatment of panic attacks.

Description of the Invention

15 According to the present invention, a novel use of the (S)-enantiomer of citalopram, namely for the preparation of a medicament useful in the treatment of generalised anxiety disorder or panic attacks is provided.

The term generalised anxiety disorder (GAD) is as defined in DSM IV.

20

The phrase "treatment of panic attacks" contemplates treatment of any disease which is associated with panic attacks including panic disorder, specific phobias, social phobia and agoraphobia in which panic attacks occur. These disorders are further defined in the DSM IV. A panic attack is a discrete period in which there is a sudden onset of intense
25 apprehension, fearfulness or terror, often associated with feelings of impending doom. During the attack symptoms such as palpitations, sweating, trembling, sensations of shortness of breath, feeling of choking, chest pain or discomfort, nausea, feeling dizzy, feelings of unreality, fear of losing control or going crazy, fear of dying, paresthesias and chills or hot flushes are present.

30

Panic disorders are characterised by recurrent unexpected panic attacks about which there is a persistent concern. Agoraphobia is anxiety about, or avoidance of, places or situations from which escape might be difficult or in which help may not be available in the event of a

30

3

panic attack. Specific phobia and social phobia (together formerly simple phobia) are characterised by marked and persistent fear that is excessive or unreasonable, cued by the presence or anticipation of a specific object or situation (flying, heights, animals, seeing blood etc.) or social performance situations.

5

The disorders in which panic attacks occur are differentiated from each other by the predictability of the occurrence of the attacks, for example, in panic disorder the attacks are unpredictable and not associated with any particular event, whereas in specific phobia the attacks are triggered by specific stimuli.

10

The phrase "treatment of panic disorder" means a reduction in the number or prevention of attacks and/or relief of the severity of the attacks. Similarly the term "treatment of generalised anxiety disorder" includes treatment or prevention of the disease, and relief of the symptoms thereof.

15

According to the invention the (S)-enantiomer of citalopram may be used as the base of the compound or as a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof or as an anhydrate or hydrate of such salt. The salts of the compound used in the invention are salts formed with non-toxic organic or inorganic acids.

20

The (S)-enantiomer of citalopram has been found to show effects different from and superior to those of the racemate in the "Inhibition of footshock-induced ultrasonic vocalisation in adult rats" - test, which is a standard animal model for anxiolytic effect or effect on panic attacks.

25

According to the invention, the (S)-enantiomer of citalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be administered in any suitable way e.g. orally or parenterally, and it may be presented in any suitable form for such administration, e.g. in the form of tablets, capsules, powders, syrups or solutions or dispersions for injection. Preferably, and in accordance with the purpose of the present invention, the compound of the invention is administered in the form of a solid pharmaceutical entity, suitably as a tablet or a capsule or in the form of a suspension, solution or dispersion for injection.

30

6

31

4

Methods for the preparation of solid pharmaceutical preparations are well known in the art. Tablets may thus be prepared by mixing the active ingredients with ordinary adjuvants and/or diluents and subsequently compressing the mixture in a convenient tableting machine. Examples of adjuvants or diluents comprise: corn starch, lactose, talcum,
5 magnesium stearate, gelatine, lactose, gums, and the like. Any other adjuvant or additive such as colourings, aroma, preservatives, etc. may also be used provided that they are compatible with the active ingredients.

The compound of the invention is most conveniently administered orally in unit dosage
10 forms such as tablets or capsules, containing the active ingredient in dosis of from about 0.1 mg to 100 mg, preferably 5 mg/day to 40 mg/day, preferably 10 mg/day to 20 mg/day, most preferably 0.1 mg/day to 1.0 mg/day.

The S-enantiomer of citalopram can be prepared as described US Patent No 4,943,590 and
15 the base and other pharmaceutically acceptable salts may be obtained therefrom by standard procedures.

Thus the acid addition salts used according to the invention may be obtained by treatment of (S)-citalopram with the acid in an inert solvent followed by precipitation, isolation and
20 optionally re-crystallisation by known methods and if desired micronisation of the crystalline product by wet or dry milling or another convenient process, or preparation of particles from a solvent-emulsification process.

Pharmacological Tests

25

The anxiolytic effect of (S)-citalopram and the citalopram racemate was tested in the footshock- induced vocalisation test in adult rats (described in detail in Sánchez C., Effect of serotonergic drugs on footshock-induced ultrasonic vocalization in adult male rats. Behav. Pharmacol. 1993; 4:267-277).

30

32

Experimental Procedure

Male rats (Wistar WU, Charles River, Germany), weighing 150-175 g at the beginning of the study were used.

5

Briefly, test cages (22 cm x 22 cm x 22 cm) made of grey Perspex and equipped with a metal grid floor were used. Footshocks were delivered from a two pole shocker and a microphone sensitive to ultrasounds in the range of 20-30 kHz was placed in the centre of the lid of the test cage. The ultrasounds were sent from the microphone to a preamplifier and converted
10 from AC signals to DC signals in a signal rectifier. The accumulated time, in which the voltage of the rectified signal was larger than the voltage of a previously determined threshold level, was recorded.

Twenty-four hours before the first test session the animals were primed. A rat was placed in
15 each test cage and received immediately thereafter four 1.0 mA inescapable footshocks each of a duration of 10 sec and with an intershock interval of 5 sec. The animals were left in the test cage for 6 min after the last shock. On test days drug or saline was given 30 min before test. The rats received four 1.0 mA inescapable footshocks each of a duration of 10 sec. The intershock interval was 5 sec. Recording of ultrasonic vocalisation started 1 min after the
20 last shock and lasted for 5 min. The total time spent on vocalisation was recorded. After a wash-out period of one week the rats were used in a new test session. The rats were used for a total 7-8 weeks. At each test session the animal groups were randomly allocated to treatment with saline or test drug. Each treatment group consisted of 8 animals, one saline and 2-4 drug treated groups were included at each session. Each drug was tested at least in
25 two separate experiments with overlapping doses.

Results

The experiments showed that the maximum effect was 60-70% inhibition for the racemate
30 whereas the (S)-enantiomer was able to inhibit vocalisation completely.

33

6

This shows that the racemate has more "partial" effects in such studies whereas (S)-citalopram is a more full antagonist and accordingly the (S)-enantiomer has more potent and better anxiolytic effects and effects on panic attacks than the racemate.

Claims

1. Use of the (S)-enantiomer of citalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament useful in the treatment of generalised anxiety disorder or
5 panic attacks.
2. The use according to Claim 1, characterised in, that the medicament is for administration as a unit dose.
- 10 3. The use according to Claim 1 or 2, characterised in, that the unit dose is containing the active ingredient in an amount from 0.1 mg to 100 mg, preferably 5 mg/day to 40 mg/day, preferably 10 mg/day to 20 mg/day, most preferably 0.1 mg/day to 1.0 mg/day.
- 15 4. Use of any of Claims 1 to 3, characterised in, that the medicament is for the treatment of generalised anxiety disorder
5. Use of any of Claims 1 to 3, characterised in, that the medicament is for the treatment of panic attacks.
- 20 6. Use of any of Claim 5, characterised in, that the medicament is for the treatment of panic disorder.
7. Use of any of Claim 5, characterised in, that the medicament is for the treatment of specific phobias.
- 25 8. Use of any of Claim 5, characterised in, that the medicament is for the treatment of social phobia.
9. Use of any of Claim 5, characterised in, that the medicament is for the treatment of agoraphobia.
- 30

ms

TRADUCCION: Se traduce la carátula y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente danesa N° PA 1999 00991 escrita en Inglés para el invento denominado: **TRATAMIENTO DE DESORDENES DE ANSIEDAD GENERAL Y ATAQUES DE PANICO.**

**ESCUDO DE ARMAS
REINO DE DINAMARCA**

Solicitud de patente No.	PA 1999 00991
Fecha de Presentación:	8 de Marzo de 1999
Solicitante:	H. Lundbeck A/S Ottiliavej 9 DK-2500 Valby

Esto es para certificar la validez de la siguiente información:
La fotocopia adjunta es una copia verdadera del siguiente documento:

- Las especificaciones y reivindicaciones tal como se presentaron con la solicitud de la fecha arriba indicada.

Dirección de Patentes
Fecha: Taastrup. 15 de junio 2000
Firmado Por: Lizzi Vester
Jefe de Sección
Sello de la Oficina de Patentes.

Sello de Oblea

REIVINDICACIONES

1. Uso de el enántiomer S de citalopram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de desórdenes de ansiedad generalizada o ataques de pánico.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado en que el medicamento es para la administración en forma de dosis unitaria.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado en que la dosis unitaria contiene el ingrediente activo en una cantidad de desde 0,1 mg a 100 mg, preferiblemente 5 mg/día a 40 mg/día, más preferiblemente 10 mg/día a 20 mg/día, más preferiblemente 0,1 mg/día a 1.0 mg/día.

4. Uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que el medicamento es para el tratamiento de desórdenes ansiedad generalizados.

5. Uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que es para el tratamiento de desórdenes de ataques de pánico.

6. Uso de la reivindicación 5, caracterizado en que el medicamento es para el tratamiento de desórdenes de pánico.

7. Uso de la reivindicación 5, caracterizado en que el medicamento es para el tratamiento fobias específicas.

8. Uso de la reivindicación 5, caracterizada en que el medicamento es para el tratamiento de la composición es para el tratamiento de fobias sociales.

9. Uso de la reivindicación 5, caracterizada en que el medicamento es para el tratamiento de agorafobia.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00051031 00000000

Folios: 38

Fecha (AMD): 2000-07-07 16:42:22

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

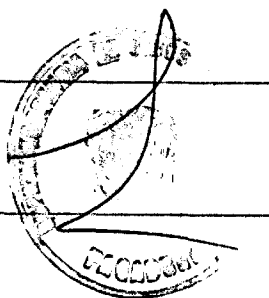
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TIPO DE	TIPO DE	TIPO DE	TIPO DE	TIPO DE	TIPO DE	TIPO DE
TIPO DE	TIPO DE	TIPO DE	TIPO DE	TIPO DE	TIPO DE	TIPO DE

TIPO DE

TIPO DE

TIPO DE



Colo 0.00.- 2000-07-07

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

REQUISITOS MINIMOS PARA ADI Radicacion : 00051031 00000000 Folios: 38
Fecha (AMD): 2000-07-07 16:42:22
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [4]

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

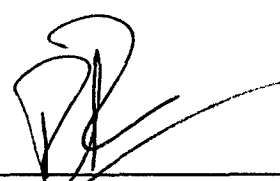
INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

2430
2000-07-10

EXPEDIENTE 00-51031

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 [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI [x] | 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 [x] | 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 [x] | NO [] | EXTEMPORANEAMENTE [] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris. |
| SI [X] | 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 [X] | 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 [X] | NO [] | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

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

Santafé de Bogotá, D.C., 10 de Julio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación n°

CONCEPTO TÉCNICO N° 1461

IPC: A61K³¹/34, 31/275

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

- | | |
|---|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☒ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

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

Santa Fe de Bogotá, D.C., 31 de agosto 2000 .

202012

372
2000-08-31

1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO NI 1461

Radicación nº 00-51031

IPC: A61K 31/34, 31/275

- -La reivindicación 1 no es clara, porque se encabeza como una composición farmacéutica la cual no esta definida como tal.
- -La reivindicación 12 no es clara, porque se refiere a una composición farmacéutica la cual no esta definida como tal, los términos "forma de dosis unitaria..." no son suficientes para definir una composición específica e inequívoca como esta conformada realmente la "composición".
- -Las reivindicaciones 5 a 12 no definen ninguna composición, ya que se define la composición en términos de enfermedades a tratar.

202012

Santa Fe de Bogotá D.C., 31 de agosto de 2000.

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-51031

AUTO 2372

430
2000-09-07

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

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

ARTICULO SEGUNDO: De acuerdo con lo previsto en los artículos 60 y 61 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena y en concordancia con lo establecido en los artículos 12 y 13 del Decreto 117 de 1994, requiérsele 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 complemento o aclare 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 05 SEP 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,


ANX CARMENZA CESPEDÉS DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 07 SET. 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ☐ NO ☐

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA