



00 92734

LI
4T

Radicación 0092734
Fecha (A-D) 2000-12-03 17:13:30

Trámite 1 02 FUENTES D 1 REGISTRO 411 PRESENTAC
NÚMERO DE REGISTRO DE MARCA CANCELADA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Folios: 53

TRAMITE 02 EVENT 01 ACTUACIÓN 411

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

Dirección

9, Ottilavej, DK-2500

Ciudad

Copenhague

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio

Carrera 4 No 72-35 Piso 4º

Ciudad

Bogotá, Colombia

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1- Klaus Peter BØGESØ

2- Thomas Ivo Franciscus HUBERT CRÉMERS

Identificación

1- Hørsholm Park 16, 2tv, DK-2970 Hørsholm, Dinamarca

Dirección

2- J.A. Felthstr 5A, NL-9725 AL Groningen, Holanda

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

**COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA RECAPTACION
DE SEROTONINA E IRINDALONA**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

Fecha

No. Solicitud

US

06 de diciembre 1999

60/169 245

Convención de París

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

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

Colo 03003-801-006-9

UIC/mm-14-44

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

AGIK 31/496, 31/4166

- 3 -

2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende irindalona y un inhibidor de recaptación serotonina, o cualquier otro compuesto, el cual causa una elevación en el nivel de serotonina extracelular, para el tratamiento de la depresión y otros desordenes afectivos.

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 <i>por v/r de \$ 608.000. =</i> | ☒ |
| 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: | ☐ |
| 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

Combinación de un inhibidor de la recaptación de serotonina e Irindalona

La presente invención se refiere al uso de una combinación de irindalona y un inhibidor de la recaptación de serotonina (SRI), o cualquier otro compuesto, que provoca una elevación en el nivel de serotonina extracelular, para el tratamiento de la depresión y otros trastornos afectivos.

Antecedentes

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (de aquí en adelante denominados SSRIs) se han convertido en las terapias preferidas en el tratamiento de la depresión, ciertas formas de ansiedad y fobias sociales, porque son efectivos, bien tolerados y tienen un perfil de seguridad favorable si se los compara con los antidepresivos tricíclicos clásicos.

Sin embargo, los estudios clínicos sobre la depresión y los trastornos en la ansiedad indican que la falta de respuesta hacia los SSRIs es sustancial, y alcanza el 30%. Otro factor, que con frecuencia se ignora, en el tratamiento con antidepresivos es la conformidad, la cual tiene un efecto profundo en la motivación del paciente para continuar la farmacoterapia.

En primera instancia se encuentra la demora en el efecto terapéutico de los SSRIs. En algunas ocasiones los síntomas aún empeoran durante las primeras semanas de tratamiento. En segunda instancia, la disfunción sexual es un efecto colateral común a todos los SSRIs. Sin mencionar estos problemas, es muy poco probable que ocurra un progreso real en la farmacoterapia de la depresión y los trastornos en la ansiedad.

Con el fin de hacer frente al problema de la falta de respuesta, en algunas ocasiones los psiquiatras hacen uso de estrategias de aumento. El aumento de la terapia con antidepresivos puede lograrse a través de la co-administración de estabilizadores del estado de ánimo como carbonato de litio o triyodotironina o mediante el uso de electroshock.

En 1993, Artigas et al., describieron una estrategia de aumento con plndolol, en *Trends Pharmacol. Sci*, 1993, 14, p 262-263. La idea de Artigas se basa en los experimentos de microdiálisis intracerebral realizados en animales. En realidad, los estudios neuroquímicos posteriores que se basan en la hipótesis de la desensibilización, realizados por Blier y sus ayudantes, afirmaron que la demora en el efecto terapéutico de los antidepresivos está relacionado con una desensibilización gradual de los auto-receptores de 5-HT (Blier et al., *J. Clin. Psychopharmacol.* 1987, 7 suppl. 6, 24S - 35S). Un punto clave en su hipótesis es el hecho de que los efectos de los SSRIs en los auto-receptores somatodendríticos que controlan la liberación (5-HT_{1A}) limitan la liberación de 5-HT en las áreas terminales y, por lo tanto, el efecto de la inhibición de la recaptación de 5-HT en aquellas regiones. Esto está respaldado por experimentos de microdiálisis realizados en ratas, que muestran que el aumento en el 5-HT extracelular obtenido por una sola dosis de un SSRI se ve aumentado por la co-administración de un antagonista del receptor de 5-HT_{1A} (Invernizzi et al., *Brain Res*, 1992, 584, p 322 - 324 y Hjorth, S., *J. Neurochem*, 1993, 60, p 776 - 779).

Se ha evaluado el efecto de la administración combinada de un compuesto que inhibe la recaptación de serotonina y un antagonista del receptor de 5-HT_{1A} en gran cantidad de estudios (Innis, R. B. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 1987, 143, p. 1095 - 204 y Gartside, S. E., *Br. J. Pharmacol.*, 1995, 115, p 1064 - 1070, Blier, P. et al., *Trends in Pharmacol. Science*, 1994, 15, 220). En estos estudios se descubrió que los antagonistas del receptor de 5-HT_{1A} abolirían el freno inicial en la neurotransmisión por 5-HT inducida por los inhibidores de recaptación de la serotonina y, por lo tanto, producirían un aumento inmediato en la transmisión de 5-HT y un rápido inicio de la acción terapéutica.

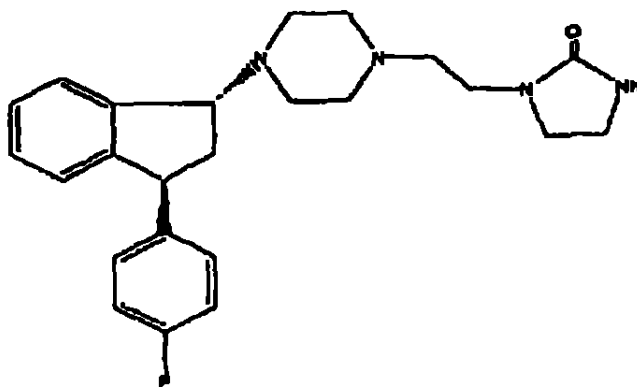
Se han presentado muchas solicitudes de patentes relacionadas con el uso de una combinación de un antagonista de 5-HT_{1A} y un inhibidor de la recaptación

de serotonina para el tratamiento de la depresión (Ver por ejemplo, EP-A2-687 472 y EP-A2-714 663).

Otro método para aumentar el 5-HT terminal sería mediante el bloqueo del auto-receptor de 5-HT_{1A}. Los experimentos de microdiálisis realizados en ratas han demostrado, por cierto, que el aumento en el 5-HT del hipocampo con citalopram se potencia con GMC 2-29, un antagonista experimental del receptor de 5-HT_{1A}.

También se han presentado muchas solicitudes de patente relacionadas con la combinación de un SSRI y un antagonista de 5-HT_{1A} o un agonista parcial (WO 97/27141, WO 96/28141, WO 96/03400, EP-A-701819 y WO 99/13877).

Se ha descubierto de un modo sorprendente que la irindalona que tiene la fórmula general



o sus sales aceptables para uso farmacéutico pueden utilizarse para aumentar y suministrar un comienzo más rápido del efecto terapéutico de los inhibidores de recaptación de la serotonina.

La invención

La presente invención, por lo tanto, suministra:

La presente invención se refiere al uso de irindalona o una sal aceptable para uso farmacéutico para la preparación de una composición farmacéutica que se utilizará en combinación con un inhibidor de recaptación de serotonina o

cualquier otro compuesto, que provoque una elevación en el nivel de la serotonina extracelular.

En particular, la presente invención se refiere al uso de irindalona su sal aceptable para uso farmacéutico para la preparación de una composición farmacéutica útil para el aumento y/o el suministro de un rápido comienzo del efecto terapéutico del inhibidor de recaptación de la serotonina o cualquier otro compuesto, que provoque una elevación en el nivel de la serotonina extracelular.

Más particularmente, la presente invención se refiere al uso, como se mencionó anteriormente, de irindalona, o su sal aceptable para uso farmacéutico, para el tratamiento de la depresión, trastornos de la ansiedad, y otros trastornos afectivos, trastornos en la alimentación como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos en el control de los impulsos, trastorno de la hiperactividad por problemas de atención y abuso de drogas, en particular la depresión con un inhibidor de la recaptación de la serotonina o cualquier otro compuesto, que provoque una elevación en el nivel de la serotonina extracelular.

Los trastornos de la ansiedad que se mencionaron anteriormente incluyen el trastorno de la ansiedad en general, la ansiedad causada por pánico, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de estrés posterior al trauma o el trastorno de la ansiedad social.

Según se lo utiliza aquí, el término aumento cubre la mejoría del efecto terapéutico y/o el potenciamiento del efecto terapéutico de un SRI o un compuesto que provoca una elevación en el nivel de 5-HT extracelular.

En una realización adicional, la invención se refiere al uso de irindalona o una sal aceptable para uso farmacéutico y un compuesto, que es un inhibidor de la recaptación de serotonina, o un compuesto, que provoca una elevación en el nivel de serotonina extracelular, para la preparación de una composición

farmacéutica o un equipo para el tratamiento de enfermedades o trastornos como respuesta al efecto terapéutico de un inhibidor de la recaptación de serotonina, o cualquier otro compuesto, que provoca una elevación en el nivel de la serotonina extracelular.

Las enfermedades que surgen como respuesta a un inhibidor de la recaptación de serotonina incluyen la depresión, trastornos de la ansiedad, y otros trastornos afectivos, trastornos en la alimentación como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos en el control de los impulsos, trastorno de la hiperactividad por problemas de atención y abuso de drogas, en particular la depresión.

El término trastornos de la ansiedad es del modo que se definió anteriormente.

En una realización, la presente invención se refiere al uso de irindalona o una sal aceptable para uso farmacéutico para la preparación de una composición farmacéutica, del modo que se mencionó anteriormente, que se adapta para la administración simultánea de los ingredientes activos. En particular, dichas composiciones farmacéuticas pueden contener los ingredientes activos dentro de la misma forma de dosis unitaria, por ejemplo, en la misma tableta o cápsula. Estas formas de dosis unitaria pueden contener los ingredientes activos como una mezcla homogénea o en compartimientos separados de la forma de dosis unitaria.

En otra realización, la presente invención se refiere al uso de irindalona o una sal aceptable para uso farmacéutico para la preparación de una composición farmacéutica, del modo que se mencionó anteriormente, que se adapta para la administración secuencial de los ingredientes activos. En particular, dichas composiciones farmacéuticas pueden contener los ingredientes activos dentro de la misma forma de dosis individual, por ejemplo, tableta individuales cápsulas

que contienen cualquiera de los ingredientes activos. Estas formas de dosis individuales pueden incluirse en el mismo recipiente o envase, por ejemplo un blister.

Según se lo utiliza aquí, el término equipo se refiere a una composición farmacéutica que contiene cada uno de los ingredientes activos, aunque en formas individuales de dosificación unitaria.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica o un equipo que comprende irindalona o una sal aceptable para uso farmacéutico y un compuesto, que es un inhibidor de recaptación de la serotonina, o cualquier otro compuesto, que provoca una elevación en el 5-HT extracelular, y, en forma opcional, vehículos o diluyentes aceptables para uso farmacéutico.

La composición farmacéutica o equipo puede adaptarse para administración simultánea de los ingredientes activos o para la administración secuencial de los ingredientes activos, como se describió con anterioridad.

Finalmente, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos en respuesta a un inhibidor de recaptación de la serotonina o cualquier otro compuesto, que provoca una elevación en el nivel de serotonina extracelular, que comprende la administración de irindalona o una sal aceptable para uso farmacéutico y un inhibidor de recaptación de la serotonina, que provoca una elevación en el nivel de serotonina extracelular, a un individuo que necesite dicho tratamiento.

En particular, la presente invención se refiere a un método para aumentar y/o suministrar un comienzo más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de recaptación de la serotonina o cualquier otro compuesto, que provoca una elevación en el nivel de serotonina extracelular, que comprende la administración de irindalona o una sal aceptable para uso farmacéutico a un individuo que deba tratarse o someterse a tratamiento con el inhibidor de recaptación de la serotonina

o cualquier otro compuesto, que provoca una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

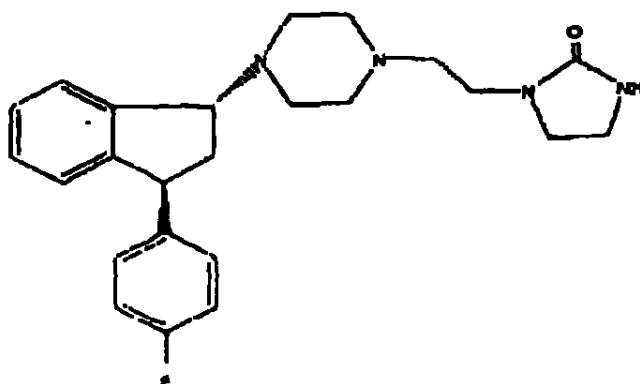
Los individuos, que pueden beneficiarse a partir del tratamiento con una combinación como la que se describió anteriormente, pueden sufrir de depresión, trastornos de la ansiedad, y otros trastornos afectivos, trastornos en la alimentación como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos en el control de los impulsos, trastorno de la hiperactividad por problemas de atención y abuso de drogas, en particular la depresión.

Como se mencionó anteriormente, el trastorno de la ansiedad incluye el trastorno de la ansiedad en general, la ansiedad causada por pánico, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de estrés posterior al trauma o el trastorno de la ansiedad social.

La irindalona y el inhibidor de recaptación de la serotonina pueden administrarse en forma simultánea como se describió con anterioridad.

En forma alternativa, los ingredientes activos pueden administrarse en forma secuencial, por ejemplo, en dos formas de dosis unitarias individuales como se describió anteriormente.

La irindalona y sus sales aceptables para uso farmacéutico que tienen la fórmula general



se incluyen en la EP-B1-183 349. Los compuestos que se reivindican en ella se describen como útiles para el tratamiento de la hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares, como también de la ansiedad.

La irindalona también se describió como un potente agonista de 5-HT₂ periférico sin afinidad, o con escasa afinidad, por los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B} (Hyttel et al., *Drug Dev. Res.* 1988b, 15, 389 - 404, Amt et al., *Drug Dev. Res.* 1989, 16, 59 - 70 y Bøgesø et al., *Schizophrenia, Alfred Benzon Symposium* 38, 1995, p. 361 - 374).

De un modo sorprendente, se ha descubierto recientemente que la co-administración de Irindalona y un inhibidor de recaptación de la serotonina produce un aumento significativo en el nivel de serotonina en las áreas terminales, según las mediciones realizadas en los experimentos con microdiálisis, si se compara con la administración del inhibidor de recaptación de serotonina solo. La administración de irindalona sola no provoca un aumento en los niveles de serotonina, según lo indican las mediciones de los experimentos por microdiálisis. Como se mencionó anteriormente, los inhibidores de recaptación de serotonina muestran un comienzo demorado de la acción. Aún en aquellos que responden a los SSRIs, son necesarias varias semanas de tratamiento para lograr un alivio de los síntomas. Los estudios realizados en animales han demostrado que la irindalona puede suministrar un comienzo rápido del efecto terapéutico de los inhibidores de recaptación de la serotonina.

También se ha descubierto que la irindalona potencia el potencial ansiolítico de los inhibidores de recaptación de la serotonina.

El uso de una combinación de irindalona y un inhibidor de recaptación de la serotonina pueden reducir en gran medida la cantidad de inhibidor de recaptación de serotonina necesario para tratar la depresión y otros trastornos afectivos y puede, por lo tanto, reducir los efectos colaterales causados por el inhibidor de

recaptación de la serotonina. En particular, la combinación de una cantidad reducida de SRI e irindalona pueden reducir el riesgo de disfunción sexual y perturbaciones en el sueño inducidas por los SSRI.

La co-administración de irindalona y un inhibidor de recaptación de la serotonina puede, además, ser útil para el tratamiento de la depresión refractaria, es decir, la depresión, que no puede tratarse en forma apropiada mediante la administración de un inhibidor de recaptación de la serotonina solo. Típicamente, la irindalona sola puede utilizarse como una terapia complementaria para el aumento de la respuesta a los SRIs en pacientes en los cuales no se ha logrado por lo menos un 40-60% de reducción en los síntomas durante las primeras 6 semanas de tratamiento con un SRI.

En la literatura se describieron muchos antidepresivos con efecto de inhibidor de recaptación de la serotonina. Cualquier compuesto farmacológicamente activo, que en forma principal o parcial logre su efecto terapéutico mediante la inhibición la recaptación de la serotonina en el CNS, puede beneficiarse a partir del aumento con irindalona.

La siguiente lista contiene un número de inhibidores de recaptación de la serotonina, que pueden recibir beneficios del aumento con irindalona: citalopram, escitalopram, fluoxetina, R-fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, N-óxido de imipramina, desipramina, pirandamina, dazepinil, nefopam, befuralina, fezolamina, femoxetina, clomipramina, cianoimipramina, litoxetina, cerclamina, seproxetina, WY 27587, WY 27866, imeldina, ifoxetina, tifulcarbina, viqualina, milnacipran, bazineprina, YM 922, S 33005, F 98214-TA, OPC 14523, alaproclato, cianodoteprina, trimipramina, quinupramina, dotiepina, amoxapina, nitroxazepina, McN 5652, McN 5707, O1 77, Org 6582, Org 6997, Org 6906, amitriptilina, N-óxido de amitriptilina, nortriptilina, CL 255.663, pirlindol, Indatralina, LY 113.921,

LY 214.281, CGP 6085 A, RU 25.591, napamezol, diclofesina, trazodona, EMD 68.843, BMY 42.569, NS 2389, serocloremina, nitroquipazina, ademetionina, sibutramina y clovoxamina. Los compuestos mencionados pueden utilizarse en la forma de la base o su sal de adición ácida aceptable para uso farmacéutico.

Otros compuestos terapéuticos, que pueden beneficiarse del aumento con Irindalona, incluyen los compuestos que provocan una elevación en el nivel extracelular de 5-HT en la disociación sináptica, aunque no son inhibidores de recaptación de la serotonina. Uno de estos compuestos es la tianeptina.

La lista anterior de inhibidores de recaptación de la serotonina y otros compuestos, que causan un aumento en el nivel intracelular de serotonina, puede no construirse como en forma taxativa.

Los SRIs, que se prefieren en particular de acuerdo con la presente invención, incluyen citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, nefazodona, Imipramin, femoxetina y clomipramina.

El término inhibidor selectivo de recaptación de la serotonina (SSRI) se refiere a un inhibidor de los transportadores de monoamina que tienen un efecto inhibitor más fuerte en el transportador de serotonina que los transportadores de noradrenalina y dopamina.

Los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRIs) se encuentran dentro de los inhibidores de recaptación de serotonina preferidos que se utilizan de acuerdo con la presente invención. En particular, los SSRIs preferidos de acuerdo con la invención son citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina o paroxetina.

Los ingredientes activos de acuerdo con la invención, es decir, Irindalona y el SRI o un compuesto que provoque un aumento en los niveles extracelulares de serotonina, pueden utilizarse en la forma de base libre o en la forma de una sal de

adición ácida aceptable para uso farmacéutico, donde la última se obtiene por reacción de la forma de base con un ácido apropiado.

El citalopram se utiliza, de preferencia, en forma de hidrobromuro o como la base, escitalopram en la forma del oxalato, fluoxetina, sertralina y paroxetina en la forma de clorhidrato y fluvoxamina en la forma de maleato.

La irindalona se utiliza, de preferencia, en la forma de sal de tartrato.

Como se mencionó anteriormente, la combinación de Irindalona con un inhibidor de recaptación de la serotonina muestra, de un modo inesperado, un efecto sinérgico en el sistema nervioso central (CNS). Como consecuencia, el tratamiento combinado que utiliza irindalona y dosis más bajas del inhibidor de recaptación de la serotonina que las utilizadas normalmente en la monoterapia, puede ser efectivo, y se pueden reducir o evitar en su totalidad los efectos colaterales asociados con las cantidades mayores de inhibidor de recaptación de serotonina utilizado en la monoterapia.

De un modo adicional, el tratamiento combinado con irindalona, con el uso de una dosis normal de inhibidor de recaptación de la serotonina tiene la ventaja de que se puede obtener un efecto efectivo sobre el CNS en la gran cantidad de pacientes que no responden a la monoterapia convencional con SSRIs.

La cantidad de irindalona utilizada en la terapia de combinación puede variar desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 150 mg/día, en particular desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100 mg/día, y más particularmente desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 50 mg/ día y aún más particularmente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 mg/día.

Los inhibidores de recaptación de la serotonina, incluyendo los SSRIs mencionados anteriormente en forma específica, difieren, tanto en el peso molecular como en su actividad. Como consecuencia, la cantidad de inhibidor de

recaptación de serotonina utilizada en el tratamiento combinado depende de la naturaleza de dicho inhibidor de recaptación de serotonina. En una realización de la invención, el inhibidor de recaptación de serotonina o el compuesto que provoca un aumento en el nivel de 5-HT extracelular, se administra en dosis bajas que las requeridas cuando el compuesto se utiliza solo. En una realización, el inhibidor de recaptación de la serotonina o el compuesto que provoca un aumento en el nivel de 5-HT extracelular, se administra en dosis normales.

Para preparar las composiciones de esta invención, se combina una cantidad apropiada del(los) ingrediente(s) activo(s), en forma de sal o forma de base, en una mezcla con un vehículo aceptable para uso farmacéutico, que puede tomar una amplia variedad de formas, lo que depende de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas, según se desea, se encuentran en forma de aplicación unitaria de la dosis para administración oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosis oral, se puede emplear cualquier medio usual de uso farmacéutico, como por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares, en el caso de las preparaciones líquidas de aplicación oral como las suspensiones, los jarabes elixires y soluciones; o vehículos sólidos como féculas, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegradores y similares en el caso de los polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido a su fácil administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma de dosis unitaria de aplicación oral más ventajosa, en cuyo caso, obviamente, se emplean los vehículos farmacéuticos sólidos.

Resulta especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas con anterioridad en formas de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. Según se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, forma de dosificación unitaria se refiere a las

/X

unidades físicamente individuales apropiadas como dosis unitarias, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, asociado con el vehículo farmacéutico requerido. Dentro de los ejemplos de dichas formas de dosificación unitaria se encuentran las tabletas (incluyendo las tabletas recubiertas o con ranura), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y todas las que se desprenden de estas.

La Irindalona puede administrarse antes, durante o después de la administración del inhibidor de recaptación de serotonina siempre que el tiempo entre la administración de la Irindalona y la administración del inhibidor de recaptación de serotonina resulte tal que permita que los ingredientes actúen en forma sinérgica en el CNS. Cuando se prevé la administración simultánea de Irindalona y un inhibidor de recaptación de serotonina, puede resultar de particular conveniencia una composición que contiene tanto un inhibidor de recaptación de serotonina e Irindalona. O, se puede administrar en forma separada la Irindalona y el inhibidor de recaptación de serotonina en la forma de composiciones apropiadas. Las composiciones pueden prepararse del modo que se describió anteriormente.

La presente invención, además, comprende productos que contienen Irindalona y un inhibidor de recaptación de serotonina como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencia en un tratamiento psiquiátrico con drogas. Dichos productos pueden comprender, por ejemplo, un equipo que comprende formas individuales de dosificación unitaria que contienen Irindalona y formas individuales de dosificación unitaria que contienen un inhibidor de recaptación de serotonina, todas incluidas dentro del mismo recipiente o envase, por ejemplo, un blister.

Las preparaciones mencionadas anteriormente para administración simultánea o secuencial pueden contener, en lugar de un inhibidor de recaptación de serotonina, otro compuesto que provoque una elevación en el nivel de 5-HT extracelular.

Experimentos

Experimentos con Microdialisis en ratas conscientes

Tratamiento y drogas

Se utilizaron ratas de Sprague-Dawley macho, con un peso inicial de 250 - 300 g. Se albergaron los animales bajo un ciclo de luz / oscuridad de 12 horas bajo condiciones controladas de temperatura interior (21 ± 2 °C) y humedad ($55 \pm 5\%$) regulares con alimento y agua de la canilla disponibles *ad libitum*. Para los tratamientos con mini bombeadores osmóticos se utilizaron Alzet, 2ML2 y 2ML4 (Alza Corporation, Palo Alto, Estados Unidos de Norteamérica). Los bombeadores se llenaron bajo condiciones asépticas y se implantaron en forma subcutánea bajo anestesia Sevoflurane (Abbott Laboratories, Chicago, Estados Unidos de Norteamérica).

Inyecciones Simples:

Se inyectó paroxetina e irindalona sola o en forma conjunta en dosis de 5 mg /kg y 1 mg/kg, respectivamente.

Tratamiento combinado con paroxetina e irindalona en 5-HT extracelular luego de tratamientos agudo (2 días) y crónico (14 días) con mini bombeadores:

Grupos:

1. Vehículo, 2 días
2. Paroxetina (10 mg/kg/día), 2 días
3. Paroxetina (10 mg/kg/día) + irindalona (5 mg/kg/día), 2 días
4. Vehículo, 14 días
5. Paroxetina (10 mg/kg/día), 14 días

16

6. Paroxetina (10 mg/kg/día) + irindalona (5 mg/kg/día), 14 días

Experimentos de cirugía y microdialisis

Se realizó la cirugía tal como se describió con anterioridad (Mørk, *Eur. Neuropharmacol.*, 1998, 8, p. 267 - 272). En resumen, se anestesió a los animales con hipnorm / dormicum (2 mg/kg) y se implantaron en forma estereotáctica cánulas guía intracerebrales (CMA/12) en el hipocampo, ubicando la punta de la sonda de dialisis en el hipocampo ventral (coordinadas: 5,6 mm posterior a bregma, lateral -4,8 mm, 4,0 mm ventral a dura) (Paxinos y Watson, 1986, *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, Academic Press, Inc., San Diego, Estados Unidos de Norteamérica). Se dejó que las ratas se recuperen de la cirugía durante por lo menos dos días, colocadas individualmente en jaulas.

En el día del experimento, se insertó una sonda para microdialisis (CMA/12, 0,5 mm de diámetro, 3 mm de longitud) a través de la cánula guía. Se inició perfusión de la sonda de microdialisis con solución de Ringer filtrada (145 mM de NaCl, 3 mM de KCl, 1 mM de MgCl₂, 1,2 mM de CaCl₂) apenas después de la inserción de la sonda en el cerebro y se continuó durante la duración del experimento con un flujo constante de 1 µl/minuto. Luego de los experimentos, se sacrificó a las ratas por decapitación, se congelaron sus cerebros y se cortaron (20 µm) y se verificó la posición de las sondas.

Análisis de 5-HT dializado

Se analizó la concentración de 5-HT en los dializados corticales por medio de HPLC con detección electroquímica. Se separaron los indoles por cromatografía líquida de fase reversa (ODS 150 x 3 mm, 3 µm) mediante el uso de una fase móvil que consiste de 50 mM de NaH₂PO₄, 40 mg/l de EDTA, 90 mg de ácido octansulfónico sódico, y 9% de acetonitrilo (pH 3,5) con una velocidad de flujo de 0,5 ml/min. Se logró la detección electroquímica mediante el uso de un detector voltamétrico; potencia fija a 220 mV (Coulchem II, ESA).

17

Resultados:

Una sola inyección de paroxetina aumentó el 5-HT extracelular en el hipocampo ventral en un 200% (los niveles previos a la inyección eran normales en un 100%). La inyección de irindalona en el mismo momento que paroxetina aumentó de un modo significativo el efecto de la paroxetina (300%) (los niveles previos a la inyección eran normales en un 100%) ($P < 0.05$). La irindalona aplicada sola no afectó el nivel extracelular de 5-HT.

Luego de dos días de tratamiento, el 5-HT extracelular aumentó en forma significativa en el hipocampo ventral (295%) en animales tratados con la combinación de paroxetina e irindalona, si se compara con los niveles aplicados en los animales que recibieron vehículo (normalizados al 100%) y los animales tratados con paroxetina sola (138%) ($P < 0.05$, grupo 3 contra grupo 1 y 2 - no hubo diferencia significativa entre el grupo 1 y el grupo 2).

El tratamiento con paroxetina durante 14 días aumentó en forma significativa los niveles de 5-HT extracelular si se compara con el tratamiento con vehículo ($P < 0.05$, grupo 5 contra grupo 4). Sin embargo, luego de 14 días de tratamiento combinado con paroxetina e irindalona, el 5-HT extracelular fue significativamente más elevado que el observado en el grupo tratado con paroxetina ($P < 0.05$, grupo 6 contra grupo 5).

Luego de 14 días de tratamiento con paroxetina sola, un cambio en la dosis de irindalona (1 mg/kg, s.c.) aumentó de un modo significativo el nivel de 5-HT extracelular (270%); los niveles de 5-HT anteriores al cambio se normalizaron al 100% ($P < 0.001$). La irindalona no mostró ningún efecto en los animales tratados con vehículo.

Tanto el citalopram como la paroxetina han demostrado aumentar los niveles de la línea basal de 5-HT extracelular luego de 14 días de tratamiento. El efecto de la combinación de paroxetina e irindalona se observa luego de 2 días de

tratamiento. Estos resultados muestran que la combinación de paroxetina e irindalona suministra un comienzo rápido de acción y que el efecto potenciador de la paroxetina sobre la irindalona en el aumento inducido por la paroxetina en el 5-HT extracelular es persistente luego de la administración en forma crónica.

Por eso, se puede obtener una mayor eficacia con el tratamiento combinado con SRI e irindalona (potencial agregado).

Polidipsia Inducida según programa

Antecedentes:

En el paradigma de polidipsia inducida según programa, se entrenan ratas con restricción de alimentos para obtener una recompensa de alimentos en una cámara operante para la prueba, la recompensa de alimentos se entrega según un esquema fijo y las ratas muestran movimientos, o control del estrés, estrategias entre la entrega de las píldoras de alimento. En el modelo actual, los animales tienen acceso libre al agua y las ratas beben significativamente más de lo que podría esperarse en un animal normal durante el tiempo que dura la prueba. Se han demostrado los efectos anti-estrés de la administración crónica de los inhibidores de recaptación de la serotonina: fluoxetina, clomipramina y fluvoxamina han demostrado, cada una en particular, reducir la ingesta de agua inducida según el programa, sus efectos se observan solamente luego de la administración crónica (1-3 semanas; Woods et al., *Psychopharmacology* 1993, 112, 195 - 198). Además, se ha demostrado los antagonistas de receptor de 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B}, WAY 100.635 y GR 1279345, respectivamente, aumentan el comienzo de la acción de la fluoxetina SSRI (Hogg y Amt, *Society for Neuroscience*, 2000 vol 26, resumen No 721.16).

Materiales y métodos:

Se mantuvo a las ratas, macho wistar WU, de Møllegaard, Dinamarca) con una dieta restringida en alimentos y se mantuvieron en un 85-90% de su peso con

alimentación libre durante por lo menos 7 días anteriores al inicio de la prueba. Se entrenó a los animales (4-5 veces por semana) en una cámara operante según un esquema fijo (1 píldora cada 30 segundos) durante 30 minutos por cada sesión. Se dejó libre acceso al agua, se midió la ingesta de agua para cada sesión. Luego de tres semanas de entrenamiento, la ingesta de agua era estable (aproximadamente 12 ml/rata/30 min) y se ubicó a los animales en forma aleatoria en grupos de tratamiento.

En el presente experimento se sometió a prueba a los animales en el primer día con administración de vehículo (todos los animales) y en los días 2 y 3 con uno de los siguientes tratamientos:

1. vehículo (paroxetina) + vehículo (irindalona)
2. vehículo (paroxetina) + 5 mg/kg de irindalona
3. 20 mg/kg de paroxetina + vehículo (irindalona)
4. 20 mg/kg de paroxetina + 5 mg/kg de irindalona

Todos los tratamientos fueron administrados por vía oral 60 minutos antes del comienzo de las sesiones de la prueba.

Se calculó la ingesta de agua como % los niveles de la línea basal (pretratamiento).

Resultados

Los tratamientos con vehículo aplicados el primer día de prueba no afectaron la ingesta de agua. El tratamiento con vehículo, paroxetina o irindalona aplicados solos no afectaron en forma significativa la ingesta de agua relativa a la línea basal o los animales tratados con vehículo; la irindalona redujo la ingesta de agua en aproximadamente un 8% y la paroxetina en aproximadamente un 12% relativa a día uno.

La combinación de paroxetina e irindalona redujo la ingesta de agua. Se observó un efecto significativo luego de la primera administración de los

compuestos por los cuales el consumo de agua se redujo al 50% de los niveles de la línea basal ($P < 0,05$ contra los controles tratados con vehículo, paroxetina e irindalona solos).

Los SRIs fluvoxamina, clomipramina y fluoxetina han demostrado, todos, reducir la ingesta de agua en el modelo de polidipsia inducida según esquema. El comienzo de la acción de los SSRI solo se observa luego de 1-3 semanas, reflejando la situación clínica. El efecto de la combinación de paroxetina e irindalona se observa luego de un día de tratamiento, lo que sugiere que esta combinación tendría un comienzo rápido del efecto en la clínica.

Modelo de la caja de luz / oscuridad en el ratón

Materiales y métodos:

Se obtuvieron ratones NMRI machos adultos de Møllegaard y se albergaron en jaulas en grupos (10 por cada jaula) en un ciclo de luz invertida (ciclo de 12 horas, las luces se encienden a las 18:00) durante 3 semanas antes de la prueba o del comienzo del tratamiento. La caja para la prueba, de dos compartimientos, se describe en Sánchez et al., *Pharmacology & Toxicology* 1995, 77, 71-78. La caja para la prueba tiene la parte superior abierta y está dividida en un compartimiento negro y un compartimiento blanco (relación de 2:3) por una división que es negra en el lado que enfrenta el compartimiento negro y blanca del lado que queda del compartimiento blanco. La cámara blanca está realizada con plexiglás blanco, a excepción de los 7,5 cm que se encuentran más abajo. Esta parte está realizada con plexiglás transparentes (paredes externas) y plexiglás negro (división). El piso del compartimiento blanco está dividido en 9 campos y el compartimiento está iluminado por medio de una lámpara electrónica Schott KL 1500 que emite luz fría (560 Lux). La caja negra está realizada con plexiglás negro y el piso de este compartimiento está dividido en 6 campos. La abertura en la división entre los dos compartimientos mide 7,5 x 7,5 cm.

El sistema de prueba fue automatizado totalmente por medio de dos hileras de 11 fuentes y fotocélulas de luz infrarroja en dirección transversal y una hilera de 16 fotocélulas en dirección transversal (hilera inferior). La hilera inferior de fotocélulas (2 cm por encima del piso de la jaula) detecta la actividad horizontal (cruces, entradas y tiempo de permanencia en cada uno de los compartimientos), mientras que la hilera superior de fotocélulas (5 cm por encima del piso de la jaula) detecta la actividad de levantamientos.

Las cajas blanca y negra se colocan en una habitación oscura. Se transportan los ratones a la habitación donde se mantienen los animales, que se encuentra adyacente a la habitación de la prueba, 18 horas antes de la misma.

La prueba se llevó a cabo de la siguiente manera: Se colocó al ratón en el centro del compartimiento blanco bien iluminado, enfrentando la abertura que se dirige al compartimiento negro y se lo dejó explorar libremente el aparato durante un periodo total de 5 minutos. Se utilizaron los haces de luz para evaluar la actividad alrededor de la caja de la prueba y, de un modo crítico, el tiempo durante el cual los animales exploraron las secciones de luz y oscuridad de la misma.

Tratamiento:

Experimentos de interacción aguda:

Se asignó a los animales en forma aleatoria a los siguientes grupos:

1. Vehículo (paroxetina) + vehículo (irindalona)
2. paroxetina (5 mg/kg) + vehículo (irindalona)
3. paroxetina (vehículo) + irindalona (0,31 mg/kg)
4. paroxetina (vehículo) + irindalona (1,3 mg/kg)
5. paroxetina (5 mg/kg) + irindalona (0,31 mg/kg)
6. paroxetina (5 mg/kg) + irindalona (1,3 mg/kg)

Resultado - Interacción aguda:

22

Los animales en el grupo 1 pasaron un promedio de 127 segundos (de un máximo de 300 s) en la sección luminosa de la caja. El tratamiento con paroxetina (grupo 2) aumentó este tiempo a 143 s, lo que no fue significativo. Los animales tratados solo con irindalona (grupos 3 y 4) tuvieron tiempos promedio en la luz de 140 s y 148 s para las dosis de 0,31 y 1,3 mg/kg, respectivamente; lo cual no es significativo. Los ratones tratados con la combinación de paroxetina e irindalona pasaron un promedio de 162 s (grupo 5) y 174 s (grupo 6) en la luz. El grupo 5 fue significativamente diferente al grupo 1 ($P < 0,05$) mientras que el grupo 6 fue significativamente diferente al grupo 1, grupo 2 y grupo 4 ($P < 0,05$).

Por lo tanto, los animales tratados con la combinación de irindalona y paroxetina demuestran ser menos ansiosos que aquellos tratados con cualquiera de los componentes administrados solos. Se ha observado un efecto similar con el uso de citalopram como el SSRI elegido.

Tratamiento: Estudios crónicos

Los animales fueron tratados en forma crónica con un SSRI y en forma aguda con irindalona de acuerdo con el siguiente esquema:

Grupo	Tratamiento crónico (28 días s. c. con mini bombeadores)	Tratamiento agudo (s. c. 30 minutos antes de la prueba)
1	Vehículo	Vehículo
2	5 mg/kg/día	Vehículo
3	10 mg/kg/día	Vehículo
4	20 mg/kg/día	Vehículo
5	Vehículo	1,3 mg/kg
6	5 mg/kg/día	1,3 mg/kg
7	10 mg/kg/día	1,3 mg/kg
8	20 mg/kg/día	1,3 mg/kg

Resultados:

Los animales tratados con dos vehículos tuvieron un tiempo promedio de permanencia en la luz de 123 ± 16 s. El tratamiento con paroxetina no cambió en forma significativa el nivel de exploración en la luz (grupo 2, 132 ± 10 s; grupo 3, 140 ± 12 s; grupo 4, 157 ± 10 s; no significativo). De un modo similar, la irindalona sola (grupo 5) no mostró ningún efecto (tiempo promedio de permanencia en la luz 142 ± 20 s; no significativo). Los animales tratados con la combinación de paroxetina e irindalona tienen los siguientes tiempos de permanencia en la luz: grupo 6, 143 ± 11 s; grupo 7, 203 ± 22 s ($P < 0,05$ contra los grupos 1 y 3) y grupo 8, 206 ± 10 s ($P < 0,05$ contra los grupos 1, 4 y 5).

Por lo tanto, los animales tratados con la combinación de paroxetina crónica e irindalona aguda demostraron ser menos ansiosos que aquellos tratados con cada uno de los compuestos por separado. También se obtuvo un resultado similar con el uso de citalopram como el SSRI elegido.

Por lo tanto, la irindalona aumentó el potencial ansiolítico de la paroxetina, lo que sugiere una mejor eficacia para el tratamiento combinado que la paroxetina sola. El beneficio se observó luego del tratamiento agudo y, de un modo más importante, del tratamiento crónico, con paroxetina, lo que sugiere el potencial de la irindalona como una terapia "adicional" para potenciar la eficacia de los SSRI.

24

7

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. El uso de Irindalona o una sal aceptable para uso farmacéutico para la preparación de una composición farmacéutica que se utilizara en combinación con un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto, que causa una elevación en el nivel de serotonina extracelular.
2. El uso de irindalona o una sal aceptable para uso farmacéutico para la preparación de una composición farmacéutica útil para aumentar y/o suministrar un comienzo más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto, que causa una elevación en el nivel de serotonina extracelular.
3. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 en el cual el inhibidor de recaptación de serotonina o el compuesto, que provoca una elevación en el nivel de serotonina extracelular, se utiliza en el tratamiento de la depresión, trastornos de la ansiedad, y otros trastornos afectivos, trastornos en la alimentación como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos en el control de los impulsos, trastorno de la hiperactividad por problemas de atención y abuso de drogas.
4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3 en el cual el inhibidor de recaptación de serotonina o el compuesto, que provoca una elevación en el nivel de serotonina extracelular, se utiliza en el tratamiento de los trastornos de la ansiedad, que incluyen el trastorno de la ansiedad en general, la ansiedad causada por pánico, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de estrés posterior al trauma o el trastorno de la ansiedad social.

5. El uso de acuerdo con la reivindicación 3 en el cual el inhibidor de recaptación de serotonina o el compuesto, que provoca una elevación en el nivel de serotonina extracelular, se utiliza en el tratamiento de la depresión.

6. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 en el cual se utiliza la sal de tartrato de la irindalona.

7. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 en el cual el inhibidor de recaptación de serotonina se selecciona de citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, femoxetina, clomipramina o las sales de cualquiera de estos compuestos aceptables para uso farmacéutico.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7 en el cual el inhibidor de recaptación de serotonina es un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina.

9. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 en el cual el inhibidor de recaptación de serotonina se selecciona de citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, y paroxetina o las sales de cualquiera de estos compuestos aceptables para uso farmacéutico.

10. El uso de irindalona o su sal aceptable para uso farmacéutico y un compuesto, que es un inhibidor de recaptación de serotonina, o cualquier otro compuesto que provoca un aumento en el nivel de serotonina extracelular, para la preparación de una composición farmacéutica o un equipo para el tratamiento de enfermedades o trastornos en respuesta al efecto terapéutico del inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto que provoca un aumento en el nivel de serotonina extracelular.

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10 para la preparación de una composición farmacéutica o un equipo útil para el tratamiento de la depresión, trastorno de la ansiedad, y otros trastornos afectivos, trastornos en la alimentación como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome

premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos en el control de los impulsos, trastorno de la hiperactividad por problemas de atención y abuso de drogas.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11 para la preparación de una composición farmacéutica o un equipo útil para el tratamiento de los trastornos de la ansiedad, que incluyen el trastorno de la ansiedad en general, la ansiedad causada por pánico, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de estrés posterior al trauma o el trastorno de la ansiedad social.

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 11 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la depresión.

14. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 13 en el cual la irindalona se utiliza en la forma de una sal de tartrato.

15. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 14 en el cual el inhibidor de recaptación de serotonina se selecciona de citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina o una sal de cualquiera de estos compuestos aceptable para uso farmacéutico.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15 en el cual el inhibidor de recaptación de serotonina es un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina.

17. El uso de acuerdo con la reivindicación 16 en el cual el inhibidor de recaptación de serotonina se selecciona de citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, y paroxetina o las sales de cualquiera de estos compuestos aceptables para uso farmacéutico.

18. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 10-17 en el cual la composición farmacéutica preparada se adapta para la administración simultánea de los ingredientes activos.

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 18 en el cual los ingredientes activos se incluyen en la misma forma de dosificación unitaria.
20. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 10-17 en el cual la composición farmacéutica preparada se adapta para la administración secuencial de los ingredientes activos.
21. El uso de acuerdo con la reivindicación 18 en el cual los ingredientes activos se incluyen en formas de dosificación individual.
22. Una composición farmacéutica o un equipo que contiene irindalona o una sal aceptable para uso farmacéutico y un compuesto, que es un inhibidor de recaptación de serotonina, o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en el nivel de serotonina extracelular, y, en forma opcional, vehículos o diluyentes aceptables para uso farmacéutico.
23. Una composición farmacéutica o equipo de acuerdo con la reivindicación 22, que contiene Irindalona en forma de su sal tartarato.
24. Una composición farmacéutica o un equipo de acuerdo con las reivindicaciones 22 a 23, que contiene Irindalona, caracterizados porque el inhibidor de recaptación de serotonina se selecciona de citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina o una sal de cualquiera de estos compuestos aceptable para uso farmacéutico.
25. La composición farmacéutica o el equipo de acuerdo con la reivindicación 24 en la cual el inhibidor de recaptación de serotonina es un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina.
26. La composición farmacéutica o el equipo de acuerdo con la reivindicación 25 en la cual el inhibidor de recaptación de serotonina se selecciona de citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, y paroxetina o las sales de cualquiera de estos compuestos aceptables para uso farmacéutico.

27. La composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 22 a 26 en la cual la composición farmacéutica preparada se adapta para la administración simultánea de los ingredientes activos.

28. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27 en la cual los ingredientes activos se incluyen en la misma forma de dosificación unitaria.

29. La composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 22 a 26 en la cual la composición farmacéutica preparada se adapta para la administración secuencial de los ingredientes activos.

30. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29 en la cual los ingredientes activos se incluyen en formas de dosificación individual.

31. Un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos en respuesta a un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto que provoca una elevación en el nivel de serotonina extracelular, que comprende la administración de Irindalona o una sal aceptable para uso farmacéutico y un inhibidor de recaptación de serotonina, o un compuesto que provoca una elevación en el nivel de serotonina extracelular, a un individuo que necesite dicho tratamiento.

32. Un método para aumentar y/o suministrar un comienzo más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto que provoca una elevación en el nivel de serotonina extracelular, que comprende la administración de Irindalona o una sal aceptable para uso farmacéutico a un individuo que deba someterse a tratamiento, o se encuentre en tratamiento, con el inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto que provoca una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

33. Un método de acuerdo con las reivindicaciones 31 a 32 donde el individuo sufre de depresión, trastornos de la ansiedad, y otros trastornos afectivos, trastornos en la alimentación como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia,

síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos en el control de los impulsos, trastorno de la hiperactividad por problemas de atención y abuso de drogas.

34. El método de acuerdo con la reivindicación 33 donde el individuo sufre de trastornos de la ansiedad, que incluyen el trastorno de la ansiedad en general, la ansiedad causada por pánico, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de estrés posterior al trauma o el trastorno de la ansiedad social.

35. El método de acuerdo con la reivindicación 33 en el cual el individuo sufre de depresión.

36. El método de acuerdo con las reivindicaciones 31 a 33 en el cual la irindalona se utiliza en la forma de sal de tartrato.

37. El método de acuerdo con las reivindicaciones 31 a 33 en el cual el inhibidor de recaptación de serotonina se selecciona de citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina o una sal de cualquiera de estos compuestos aceptable para uso farmacéutico.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 37 en el cual el inhibidor de recaptación de serotonina es un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina.

39. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 38 en la cual el inhibidor de recaptación de serotonina se selecciona de citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, y paroxetina o las sales de cualquiera de estos compuestos aceptables para uso farmacéutico.

40. El método de acuerdo con las reivindicaciones 31 - 39 en el cual el ingrediente activo se administra en forma simultánea.

41. El método de acuerdo con la reivindicación 40 en el cual los ingredientes activos se incluyen en la misma forma de dosificación unitaria.

Received Event (Event Succeeded)

Date: 01/12/00

Time: 04:07 a.m.

01/12/2000 11:08

NO. 621 081

H. Lundbeck A/S

8 Odensevej DK-2800 Valby
Copenhagen Denmark

Tel: +45 3632 1311
Fax: +45 3644 4322

E-mail: hr@lundbeck.com
www.lundbeck.com



COURIER'S MAIL TO: 57 1 347 3611

CAVALIER ABOGADOS
Edificio Siskel
Carrera 4a, No 72-35
Bogotá
COLOMBIA

Fax to No 57 1 217 9211

Total No. of pages: ~~34~~ 16 (16 - 30 of the translation
+ 1 cover page)

on 30 November 2000

Our ref: 346 CO/LEN/HBT
Your ref: COLO 03003-801-006-9

Dear Sirs

New Patent Application in the name of H. LUNDBECK A/S entitled: "The Combination of Serotonin Reuptake Inhibitor and Irindalone".

Further to our instruction letter of 22 November 2000 we hereby forward the Spanish translation regarding the above case.

We kindly ask you to acknowledge safe receipt of this letter.

Yours faithfully

Helle Bleggholm Thomsen
Corporate Patents

Resultados:

Una sola inyección de paroxetina aumentó el 5-HT extracelular en el hipocampo ventral en un 200% (los niveles previos a la inyección eran normales en un 100%). La inyección de irindalona en el mismo momento que paroxetina aumentó de un modo significativo el efecto de la paroxetina (300%) (los niveles previos a la inyección eran normales en un 100%) ($P < 0,05$). La irindalona aplicada sola no afectó el nivel extracelular de 5-HT.

Luego de dos días de tratamiento, el 5-HT extracelular aumentó en forma significativa en el hipocampo ventral (295%) en animales tratados con la combinación de paroxetina e irindalona, si se compara con los niveles aplicados en los animales que recibieron vehículo (normalizados al 100%) y los animales tratados con paroxetina sola (138%) ($P < 0,05$, grupo 3 contra grupo 1 y 2 - no hubo diferencia significativa entre el grupo 1 y el grupo 2).

El tratamiento con paroxetina durante 14 días aumentó en forma significativa los niveles de 5-HT extracelular si se compara con el tratamiento con vehículo ($P < 0,05$, grupo 5 contra grupo 4). Sin embargo, luego de 14 días de tratamiento combinado con paroxetina e irindalona, el 5-HT extracelular fue significativamente más elevado que el observado en el grupo tratado con paroxetina ($P < 0,05$, grupo 6 contra grupo 5).

Luego de 14 días de tratamiento con paroxetina sola, un cambio en la dosis de irindalona (1 mg/kg, s.c.) aumentó de un modo significativo el nivel de 5-HT extracelular (270%); los niveles de 5-HT anteriores al cambio se normalizaron al 100% ($P < 0,001$). La irindalona no mostró ningún efecto en los animales tratados con vehículo.

Tanto el citalopram como la paroxetina han demostrado aumentar los niveles de la línea basal de 5-HT extracelular luego de 14 días de tratamiento. El efecto de la combinación de paroxetina e irindalona se observa luego de 2 días de

tratamiento. Estos resultados muestran que la combinación de paroxetina e irindalona suministra un comienzo rápido de acción y que el efecto potenciador de la paroxetina sobre la irindalona en el aumento inducido por la paroxetina en el 5-HT extracelular es persistente luego de la administración en forma crónica.

Por eso, se puede obtener una mayor eficacia con el tratamiento combinado con SRI e irindalona (potencial agregado).

Polidipsia inducida según programa

Antecedentes:

En el paradigma de polidipsia inducida según programa, se entrenan ratas con restricción de alimentos para obtener una recompensa de alimentos en una cámara operante para la prueba, la recompensa de alimentos se entrega según un esquema fijo y las ratas muestran movimientos, o control del estrés, estrategias entre la entrega de las píldoras de alimento. En el modelo actual, los animales tienen acceso libre al agua y las ratas beben significativamente más de lo que podría esperarse en un animal normal durante el tiempo que dura la prueba. Se han demostrado los efectos anti-estrés de la administración crónica de los inhibidores de recaptación de la serotonina: fluoxetina, clomipramina y fluvoxamina han demostrado, cada una en particular, reducir la ingesta de agua inducida según el programa, sus efectos se observan solamente luego de la administración crónica (1-3 semanas; Woods et al., *Psychopharmacology* 1993, 112, 195 - 198). Además, se ha demostrado los antagonistas de receptor de 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B}. WAY 100.635 y GR 1279345, respectivamente, aumentan el comienzo de la acción de la fluoxetina SSRI (Hogg y Arnt, *Society for Neuroscience*, 2000 vol 26, resumen No 721.16).

Materiales y métodos:

Se mantuvo a las ratas, macho wistar WU, de Møllegaard, Dinamarca) con una dieta restringida en alimentos y se mantuvieron en un 85-90% de su peso con

alimentación libre durante por lo menos 7 días anteriores al inicio de la prueba.

Se entrenó a los animales (4-5 veces por semana) en una cámara operante según un esquema fijo (1 píldora cada 30 segundos) durante 30 minutos por cada sesión. Se dejó libre acceso al agua, se midió la ingesta de agua para cada sesión. Luego de tres semanas de entrenamiento, la ingesta de agua era estable (aproximadamente 12 ml/rata/30 min) y se ubicó a los animales en forma aleatoria en grupos de tratamiento.

En el presente experimento se sometió a prueba a los animales en el primer día con administración de vehículo (todos los animales) y en los días 2 y 3 con uno de los siguientes tratamientos:

1. vehículo (paroxetina) + vehículo (irindalona)
2. vehículo (paroxetina) + 5 mg/kg de irindalona
3. 20 mg/kg de paroxetina + vehículo (irindalona)
4. 20 mg/kg de paroxetina + 5 mg/kg de irindalona

Todos los tratamientos fueron administrados por vía oral 60 minutos antes del comienzo de las sesiones de la prueba.

Se calculó la ingesta de agua como % los niveles de la línea basal (pretratamiento).

Resultados

Los tratamientos con vehículo aplicados el primer día de prueba no afectaron la ingesta de agua. El tratamiento con vehículo, paroxetina o irindalona aplicados solos no afectaron en forma significativa la ingesta de agua relativa a la línea basal o los animales tratados con vehículo; la irindalona redujo la ingesta de agua en aproximadamente un 8% y la paroxetina en aproximadamente un 12% relativa al día uno.

La combinación de paroxetina e irindalona redujo la ingesta de agua. Se observó un efecto significativo luego de la primera administración de los

compuestos por los cuales el consumo de agua se redujo al 50% de los niveles de la línea basal ($P < 0,05$ contra los controles tratados con vehículo, paroxetina o irindalona solos).

Los SRIs fluvoxamina, clomipramina y fluoxetina han demostrado, todos, reducir la ingesta de agua en el modelo de polidipsia inducida según esquema. El comienzo de la acción de los SSRIs solo se observa luego de 1-3 semanas, reflejando la situación clínica. El efecto de la combinación de paroxetina e irindalona se observa luego de un día de tratamiento, lo que sugiere que esta combinación tendría un comienzo rápido del efecto en la clínica.

Modelo de la caja de luz / oscuridad en el ratón

Materiales y métodos:

Se obtuvieron ratones NMRI machos adultos de Møllegaard y se albergaron en jaulas en grupos (10 por cada jaula) en un ciclo de luz invertida (ciclo de 12 horas, las luces se encienden a las 18:00) durante 3 semanas antes de la prueba o del comienzo del tratamiento. La caja para la prueba, de dos compartimientos, se describe en Sánchez et al., *Pharmacology & Toxicology* 1995, 77, 71-78. La caja para la prueba tiene la parte superior abierta y está dividida en un compartimiento negro y un compartimiento blanco (relación de 2:3) por una división que es negra en el lado que enfrenta el compartimiento negro y blanca del lado que queda del compartimiento blanco. La cámara blanca está realizada con plexiglás blanco, a excepción de los 7,5 cm que se encuentran más abajo. Esta parte está realizada con plexiglás transparentes (paredes externas) y plexiglás negro (división). El piso del compartimiento blanco está dividido en 9 campos y el compartimiento está iluminado por medio de una lámpara electrónica Schott KL 1500 que emite luz fría (560 Lux). La caja negra está realizada con plexiglás negro y el piso de este compartimiento está dividido en 6 campos. La abertura en la división entre los dos compartimientos mide 1,5 x 7,5 cm.

El sistema de prueba fue automatizado totalmente por medio de dos hileras de 11 fuentes y fotocélulas de luz infrarroja en dirección transversal y una hilera de 18 fotocélulas en dirección transversal (hilera inferior). La hilera inferior de fotocélulas (2 cm por encima del piso de la jaula) detecta la actividad horizontal (cruces, entradas y tiempo de permanencia en cada uno de los compartimientos), mientras que la hilera superior de fotocélulas (5 cm por encima del piso de la jaula) detecta la actividad de levantamientos.

Las cajas blanca y negra se colocan en una habitación oscura. Se transportan los ratones a la habitación donde se mantienen los animales, que se encuentra adyacente a la habitación de la prueba, 18 horas antes de la misma.

La prueba se llevó a cabo de la siguiente manera: Se colocó al ratón en el centro del compartimiento blanco bien iluminado, enfrentando la abertura que se dirige al compartimiento negro y se lo dejó explorar libremente el aparato durante un período total de 5 minutos. Se utilizaron los haces de luz para evaluar la actividad alrededor de la caja de la prueba y, de un modo crítico, el tiempo durante el cual los animales exploraron las secciones de luz y oscuridad de la misma.

Tratamiento:

Experimentos de interacción aguda:

Se asignó a los animales en forma aleatoria a los siguientes grupos:

1. Vehículo (paroxetina) + vehículo (irindalona)
2. paroxetina (5 mg/kg) + vehículo (irindalona)
3. paroxetina (vehículo) + Irindalona (0,31 mg/kg)
4. paroxetina (vehículo) + irindalona (1,3 mg/kg)
5. paroxetina (5 mg/kg) + irindalona (0,31 mg/kg)
6. paroxetina (5 mg/kg) + irindalona (1,3 mg/kg)

Resultado - interacción aguda:

Los animales en el grupo 1 pasaron un promedio de 127 segundos (de un máximo de 300 s) en la sección luminosa de la caja. El tratamiento con paroxetina (grupo 2) aumentó este tiempo a 143 s, lo que no fue significativo. Los animales tratados solo con irindalona (grupos 3 y 4) tuvieron tiempos promedio en la luz de 140 s y 148 s para las dosis de 0,31 y 1,3 mg/kg, respectivamente; lo cual no es significativo. Los ratones tratados con la combinación de paroxetina e irindalona pasaron un promedio de 162 s (grupo 5) y 174 s (grupo 6) en la luz. El grupo 5 fue significativamente diferente al grupo 1 ($P < 0,05$) mientras que el grupo 6 fue significativamente diferente al grupo 1, grupo 2 y grupo 4 ($P < 0,05$).

Por lo tanto, los animales tratados con la combinación de irindalona y paroxetina demuestran ser menos ansiosos que aquellos tratados con cualquiera de los componentes administrados solos. Se ha observado un efecto similar con el uso de citalopram como el SSRI elegido.

Tratamiento: Estudios crónicos

Los animales fueron tratados en forma crónica con un SSRI y en forma aguda con irindalona de acuerdo con el siguiente esquema:

Grupo	Tratamiento crónico (28 días s. c. con mini bombeadores)	Tratamiento agudo (s. c. 30 minutos antes de la prueba)
1	Vehículo	Vehículo
2	6 mg/kg/día	Vehículo
3	10 mg/kg/día	Vehículo
4	20 mg/kg/día	Vehículo
5	Vehículo	1,3 mg/kg
6	5 mg/kg/día	1,3 mg/kg
7	10 mg/kg/día	1,3 mg/kg
8	20 mg/kg/día	1,3 mg/kg

Resultados:

Los animales tratados con dos vehículos tuvieron un tiempo promedio de permanencia en la luz de 123 ± 18 s. El tratamiento con paroxetina no cambió en forma significativa el nivel de exploración en la luz (grupo 2, 132 ± 10 s; grupo 3, 140 ± 12 s; grupo 4, 157 ± 10 s; no significativo). De un modo similar, la irindalona sola (grupo 5) no mostró ningún efecto (tiempo promedio de permanencia en la luz 142 ± 20 s; no significativo). Los animales tratados con la combinación de paroxetina e irindalona tienen los siguientes tiempos de permanencia en la luz: grupo 6, 143 ± 11 s; grupo 7, 203 ± 22 s ($P < 0,05$ contra los grupos 1 y 3) y grupo 8, 206 ± 10 s ($P < 0,05$ contra los grupos 1, 4 y 5).

Por lo tanto, los animales tratados con la combinación de paroxetina crónica e irindalona aguda demostraron ser menos ansiosos que aquellos tratados con cada uno de los compuestos por separado. También se obtuvo un resultado similar con el uso de citalopram como el SSRI elegido.

Por lo tanto, la irindalona aumentó el potencial ansiolítico de la paroxetina, lo que sugiere una mejor eficacia para el tratamiento combinado que la paroxetina sola. El beneficio se observó luego del tratamiento agudo y, de un modo más importante, del tratamiento crónico, con paroxetina, lo que sugiere el potencial de la irindalona como una terapia "adicional" para potenciar la eficacia de los SSRIs.

REIVINDICACIONES

39
38

1. Una composición farmacéutica o kit que comprende irindalona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un compuesto, el cual es inhibidor de recaptación de serotonina, u otro compuesto el cual causa una elevación en el nivel extracelular de serotonina, y opcionalmente unos portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
2. Una composición farmacéutica o kit de acuerdo a la reivindicación 1 que contiene irindalona en la forma de una sal de tartrato de la misma.
3. La composición farmacéutica o kit de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 2 caracterizada en que el inhibidor de recaptación de serotonina se selecciona de citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, femoxatina y clomipramina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de esos compuestos.
4. La composición farmacéutica o kit de acuerdo a la reivindicación 3 donde el inhibidor de recaptación de serotonina es un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina.
5. La composición farmacéutica o kit de acuerdo a la reivindicación 4 donde el inhibidor selectivo de recaptación de serotonina es citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina y paroxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

6. La composición farmacéutica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 5 el cual está adaptado para administración simultánea de los ingredientes activos.
7. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 6 donde los ingredientes activos están contenidos en la misma unidad de forma de dosis.
8. La composición farmacéutica o kit de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 5 el cual está adaptado para la administración secuencial de los ingredientes activos.
9. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 8 donde los ingredientes activos están contenidos en formas de dosis discretas.
10. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1 usada para el tratamiento de la depresión, desórdenes de ansiedad y otros desórdenes afectivos, desórdenes alimenticios como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premestrua, desórdenes cognitivos, desórdenes de control de impulsos, desorden de hiperactividad deficitario de atención.

X/40

RESUMEN

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende irindalona y un inhibidor de recaptación serotonina, o cualquier otro compuesto, el cual causa una elevación en el nivel de serotonina extracelular, para el tratamiento de la depresión y otros desordenes afectivos.

COLO 03003-801-006-9

JJC-ID-43

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

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, and to that effect authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative-contentious and judicial, as well as before Arbitration Courts 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; its 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 Court 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 _____ Firma

John Meidahl Petersen

Patent Department

CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

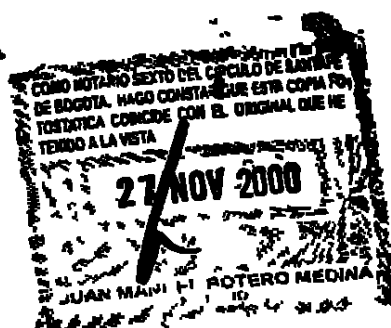
164033 06 0001.2101 12.06.98 RA
60100-02364/98 200.00 K

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 dárselo. 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

43
42

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

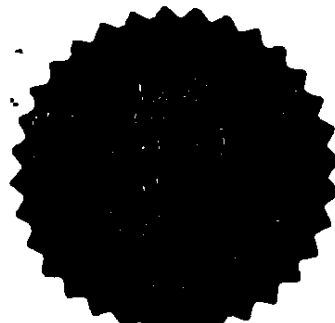
H LUNBECK A/S,

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

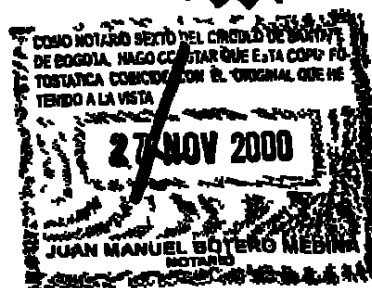


Derechos 200,- DKK

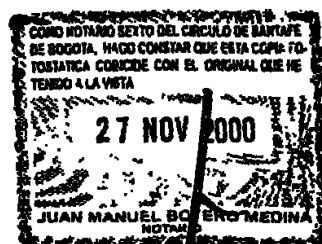


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE SE LECE DE
ILSE GREBY
COPENHAGUE EL 10 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

[Signature]
FERNANDO A. FERNANDEZ



Notary Public of Colombia
Derechos



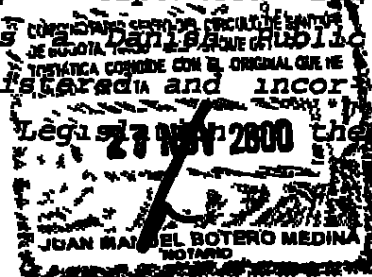


43

The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

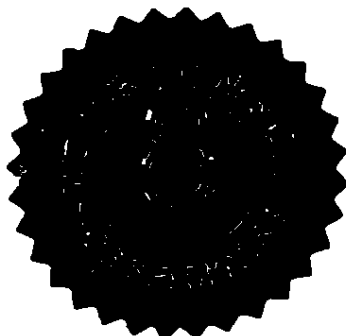
"H LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

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 and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist



TIT
1212 SED-CHIST

18 MAI 1998

ENGELSTADT

CONSULADO DE COLOMBIA

44

No 33-98

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

C E R T I F I C A

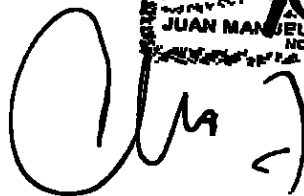
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado

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 presente documento.

"Se pagaran en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 510 del Estatuto tributario "

Copenhague, Junio 23 de 1 998



CARLOS ARTURO MORALES
Consul de Colombia



Pagado Impuesto Timbre USD 6 00
Derechos Consulares USD 100 00

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

EXCELENCIA
SEÑOR DELEGADO

Quito, 27 de Julio del 2000

SEÑOR DELEGADO N° 13 DEL CIRCULO DE SANTAFE
DE BREDOIS, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA POR
TOTALIDAD CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA

27 NOV 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO

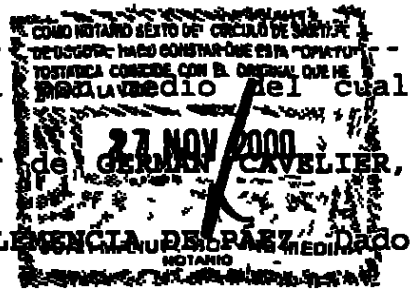
46
45

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
H LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENTE DE RAZZ, Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca (firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes



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

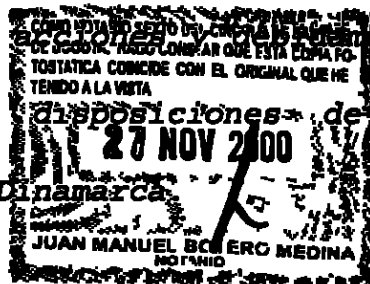
ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y
atestigua que

"H LUNDBECK A/S"
Ottilliavej 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 legalmente
registrada y constituida bajo las disposiciones de la
Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.
(Aparece copia de sello de oblea)



Copenhague, mayo 11, 1998
(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

X8
47

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

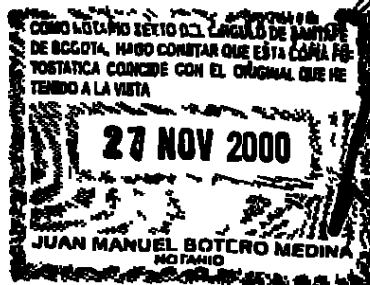
Santafé de Bogotá, D C , julio 8 de 1998

COLO 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUN 14 PM 12 18

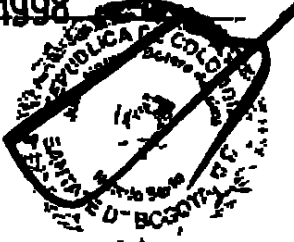
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D C



Jaime A Garavito B
JAIME A GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Nº 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

054833
SIN FIRMAR APARECER EN
DOCUMENTO DEEMPLA
LAS FUNCIONES INDICAR

BUENA, TASCURIA QUELUSI
René A. Gorrito
COMISIÓN DE FISCALIZACIÓN
SANTA DE LA, C.A.
14 JUL 1998


NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE SANTA DE LA, C.A.
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA POR
FOTOSTÁTICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA
27 NOV 2000
JUAN MANUEL BOTERO M. INA
NOTARIO

CAVELIER

AB GADOS

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

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No 72 31
BOGOTA 8 COLOMBIA

TELEFONO (57)(1) 347 3611
TELEFAX (57)(1) 217 9211 (57)(1) 310 4993

48

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 sustitucion conforme al articulo 66 delCodigo de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento

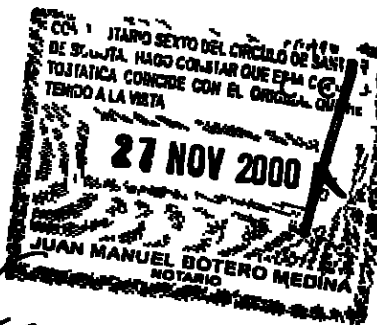
Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T P A No 832

No 2 877 924 de Bogota



Acepto



EMILIO FERRERO

T P A No 31 929

C C No 438 019 de Usaquen

2e-780-2

14 AGO 1998

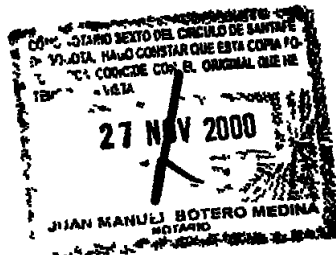
[Handwritten signature]

2897424
438019

832-31429

Se consigna de firma esta diligencia

[Handwritten signature]



[Handwritten signature]

Folios 50 y 51
Targatos
[Handwritten mark]

49

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00392734
Fecha (USD): 2000-12-05 17:13:28
Trasite : C22 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2863 DIVISION: DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 53

NIT : 800176689-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 71,570
FECHA : NOVIEMBRE 20 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2825220	16,327,000.00

***** C O N C E P T O *****

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

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

50 59

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Descripción de la invención []
- Dibujos de ser estos pertinentes []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas 53 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

192
Firma Responsable

Fecha: _____



51
55

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado sustituto

REFERENCIA:	Radicación No.	00-92734
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0902
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Para efectos de entendimiento, y posterior digitalización de la solicitud es importante que los documentos aportados se encuentren legibles, por lo tanto se sugiere aportar un nuevo capítulo descriptivo y reivindicatorio.

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 MAR. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia