

CAVELIER

AB GADOS

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

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

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

101⁹⁶
Radicación: 0092734 00000003 Folios: 39
Fecha (AMD): 2001-05-16 17:13:11
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

Referencia : Expediente No. 00.092. 734

Solicitante : H. LUNDBECK A/S

Asunto : Solicitud de patente para:
"COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA
RECAPTACION DE SEROTONINA E IRINDALONA"

Fecha de la solicitud : 5 de diciembre de 2000

TRAMITE:02 - EVENTO:01 - ACTUACION:444

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número 0902, notificado por fijación en lista del 29 de marzo de 2001.

2. Mediante el oficio número 0902 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1. Documento de cesión del derecho a la patente. Presento junto con este escrito el documento de cesión de los inventores al solicitante debidamente legalizado, junto con su traducción.

2.2. En la descripción. Presento con este memorial un nuevo capítulo descriptivo totalmente legible, como lo sugiere el señor examinador.

2.3. En las reivindicaciones. Presento con este escrito un nuevo pliego reivindicatorio totalmente legible para mayor entendimiento.

Le solicito se sirva aceptar este nuevo capítulo reivindicatorio en sustitución del presentado originalmente.

Finalmente, solicito a Usted muy comedidamente que si el examinador encuentra alguna discrepancia con respecto a alguna de las anteriores explicaciones, éstas sean informadas junto con el examen de fondo y no constituyan impedimento substancial para el buen desarrollo de esta solicitud de patente.

2.4. Copia Certificada. Me permito informarle que la copia certificada de la solicitud de patente americana número 60/169,245 del 6 de diciembre de 1999 junto con su respectiva traducción de sus reivindicaciones y carátula, en la cual se basa la reivindicación de la prioridad fue presentada junto con mi memorial 00092734 00000001 del día 15 de febrero de 2001.

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

Bogotá, 16 MAYO 2001
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

VCR
COLO 03003-801-006-9
JJC-ID-56

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª N° 75-38

BOGOTÁ, S - COLOMBIA

RIUS PUBLICUS CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)

Klaus Peter Bøgesø

Thomas Ivo Franciscus Hubert Cremers

domiciliado (s) en

1) Horsholm Park 16 2tv, DK-2970

Horsholm, Dinamarca

2) J.A. Feithstr. 5A, NL-9725 AL Groningen,

Holanda

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

COMBINACION DE UN INHIBIDOR DE LA

RECAPTACION DE SEROTONINA E IRINDALONA

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

H. Lundbeck A/S

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Dinamarca

domiciliada en Ottilavej 9, DK-2500 Valby-

Copenhagen, Dinamarca

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Klaus Peter Bøgesø

Thomas Ivo Franciscus Hubert Cremers

of

1) Horsholm Park 16 2tv, DK-2970 Horsholm, Denmark

2) J.A. Feithstr. 5A, NL-9725 AL Groningen,

The Netherlands

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

The combination of serotonin reuptake inhibitor and irindaloré

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

H. Lundbeck A/S

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Denmark

domiciled in Ottilavej 9, DK-2500 Valby-

Copenhagen, Denmark

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Grundafn. 012998 05 0001.2101 60100-00457/2001

30.01.2001 RA 300,00 K

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

Firma

Klaus Peter Bøgesø

Signature

Thomas Ivo Franciscus Hubert Cremers

CAVELIER ABOGADOS
WPPDRE-343

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2008 APR 27 15:37

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

428024

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Impuesto de Timbre US\$ 4.00
Derechos Consulares US\$ 15.00

CONSULADO DE COLOMBIA
LA HAYA

No. 120

La Haya, 19 de Enero de 2007.
El suscrito Cónsul de Colombia:

CERTIFICA

que el señor R. C. Buñiga

que autoriza el presente documento, ejercía
legalmente, en la fecha allí expresada, las
funciones de Oficial Auténtica-
ción Ministerial Relaciones
Exteriores de Holanda

y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que usa y acos-

tumbra en sus actos oficiales.
El Cónsul no asume responsabilidad alguna
por el contenido del documento.

Carlos E. Ospina
CARLOS E. OSPINA CRUZ
Cónsul de Colombia
La Haya

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

A los ____ días del mes de ____ de 19 ____

On this ____ day of ____ 19 ____

ante mí, Notario Público de ____

before me, a Notary Public of ____

compareció(eron) personalmente ____

personally appeared ____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has(have) legal capacity to execute it.

____ Notario Público ____ Notary Public

Gezien voor legalisatie van de handtekening van dhr/mw P.N. de laaf

's-Gravenhage, 16 JAN 2001



Leges f 20,=

De Minister van
Buitenlandse Zaken
voor deze,

R.C. Buffinga



Seen for legalisation of the signature, set on the other side of this document, of mister Thomas Ivo Franciscus Hubert Cremers, born at Heerlen on the sixth of April nineteen hundred and seventy two, by me, mr. Meinette Petra Venema, substitute of mr. Margaretha Geertje Bossinade-Smits, notary in the municipality of Groningen, The Netherlands, on this twelfth day of January two thousand one.

[Handwritten signature]

Seen for legalisation of the signature of mr. M.P. Venema
substitute
notary public in and for the city of Groningen

sworn-translator in the

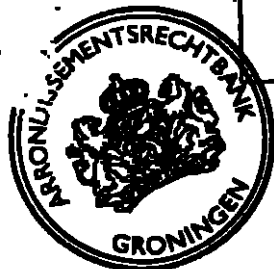
language

by me, mr. F.M. Wieland

Chairman/Chairman in function

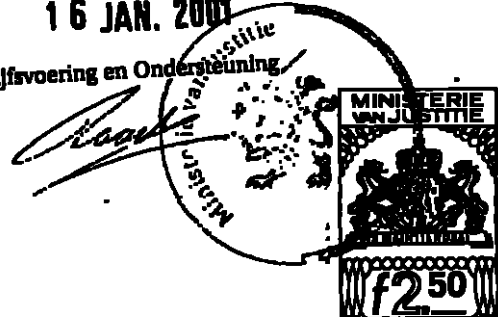
of the District Court at Groningen, this the 15th of January 2001

[Handwritten signature]



Gezien voor legalisatie van de handtekening van mr. F.M. Wieland
President van de Arrondissementsrechtbank te Groningen
's-Gravenhage
De Minister van Justitie,
namens de minister,
het hoofd van de directie Bedrijfsvoering en Ondersteuning
Bestuursdepartement,
voor deze,

16 JAN. 2001



NOTA: LA AUTENTICACION CONSULAR ES NECESARIA.

**MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES**

Carlos

324709

Aspirante

**CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS**

**NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO**

2000 APR 25 A H: 26

**JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.**

19 DE ABRIL DE 2000

19 DE ABRIL DE 2000

19 DE ABRIL DE 2000

19 DE ABRIL DE 2000

104
100

I the undersigned Ilse Greby, Notary Public of Copenhagen, Denmark hereby certify that Mr.

Klaus Peter Bøgess

has signed this document in my presence.

The identity was proved to me by his passport.

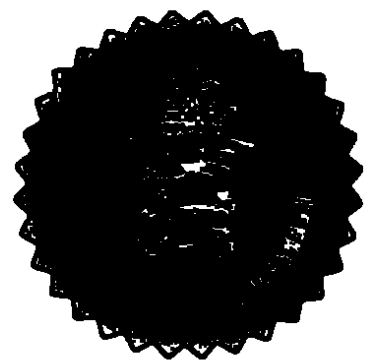
There were no obvious amendments or additions to the document, with the exception of those denoted by my signature (initials).

Witness my hand and seal.

Notariate of Copenhagen, Denmark, January 30th, 2001.

Ilse Greby
Ilse Greby

Notary Public of Copenhagen



THE TRUE SIGNATURE OF
ILSE GREBY
IS HEREBY CERTIFIED. 22 MRS. 2001
COPENHAGEN,
FOR THE MINISTER FOR FOREIGN AFFAIRS.

B.A.

Vibeke Lykke Jacobsen
VIBEKE LYKKE JACOBSEN

705
101

CONSULADO DE COLOMBIA

No. 12/2001

El suscrito, Encargado de Funciones Consulares en Copenhague, Dinamarca,
vistos los documentos presentados por los interesados,

C E R T I F I C A

Que la Sra. **VIBEKE LYKKE JACOBSEN** quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como **FUNCIONARIO DE AUTENTICACIONES DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE DINAMARCA**, cuya firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

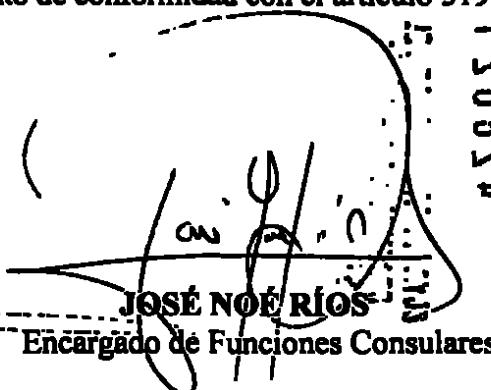
Que la firma **H. LUNDBECK A/S.** existe legalmente y que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes, tal como lo expresa lo escrito por **EL NOTARIO PUBLICO DE COPENHAGUE, DINAMARCA, Sra. ILSE GREBY.**

Que el Sr. **KLAUS PETER BØGESØ** está autorizado para firmar el documento de acuerdo a lo expresado en el mismo por el mismo Notario Público de Copenhague, Dinamarca.

El Encargado de Funciones Consulares 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 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Marzo 23 del 2001.


JOSÉ NOÉ RÍOS
Encargado de Funciones Consulares

158051
22/03/2001 10:00 AM
CONSULADO DE COLOMBIA
COPENHAGUE



Pagado : Impuesto de Timbre USD. 7.00
Derechos consulares USD. 100.00

H. Lundbeck
5 6060 03003-809-006-9

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 APR 27 P 12:41

JEFE DE LEGACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

428027

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

106
102

Traducción oficial No. 01/0391 del holandés al español de los sellos y autenticaciones en holandés que aparecen en un contrato de cesión de patentes firmado entre Klaus Peter Bogeso y Thomas Ivo Franciscus Hubert Cremers por una parte y H. Lundbeck A/S por otra parte.

(Al reverso del documento):

(Aparece, en idioma inglés, la legalización de la firma del señor Thomas Ivo Franciscus Hubert Cremers, firmada por el Dr. M.P. Venema, notario en Groningen).

Sello: Dr. M.G. Bossinade-Smits - notario en Groningen

(Aparece, en idioma inglés, la legalización de la firma del Dr. M.P. Venema, notario en Groningen, por el Juzgado del Distrito de Groningen).

Sello: Juzgado del Distrito - Groningen

**autoadhesivo: Visto para la legalización de la firma del Dr. F.M. Wieland,
Presidente del Juzgado del Distrito de Groningen.**

La Haya, 16 de enero de 2001

El Ministro de Justicia, por el Ministro,

Jefe de la Dirección de Administración y Apoyo,

Departamento administrativo, por él, (Firma ilegible)

sello: Ministerio de Justicia

estampilla: Ministerio de Justicia - valor F2,50

sello: Visto para la legalización de la firma de(l) (la) señor(a) P.N.A. de Raad.

La Haya, 16 de enero de 2001

El Ministro de Relaciones Exteriores, por él, (Firma ilegible) - R.C. Buffinga

sello: Ministerio de Relaciones Exteriores - 4672 - derechos de expedición f 20,=.

MAIJA HEMPENILS
Traductora e Interpret Oficial
Res. 266/1997 Min. Justicia

MAIJA HEMPENILS
Traductora e Interpret
Res. 266/1997 Min. Justicia

(Anexo al documento):

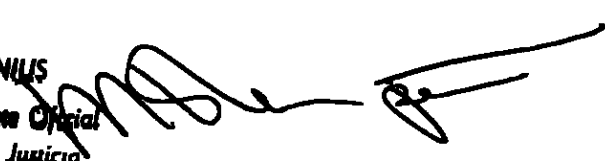
Anexo al documento aparece el sello del Consulado de Colombia en La Haya en el cual está debidamente autenticada y sellada la firma del señor R.C. Buffinga, funcionario de autenticaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores de los Países Bajos, el día 18 de enero de 2001 bajo el número 128. También aparece la constancia de la cancelación de los derechos consulares por un valor de US\$22,-. La firma del Cónsul a su vez está debidamente autenticada y sellada ante la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, primero el día 25 de abril de 2001 bajo el número 324209 y luego el día 27 de abril de 2001 bajo el número 428024.

(Anexo al documento aparece, en idioma inglés, una certificación del Dr. Ilse Greby, notario en Copenhague, Dinamarca, legalizando la firma del señor Klaus Peter Bogeso. También aparece, en idioma inglés, la legalización de la firma del notario Dr. Ilse Greby, por parte del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, así como la certificación No. 12/2001 del Consulado de Colombia en Copenhague, Dinamarca, legalizando la firma del funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca y certificando que la compañía H. LUNDBECK A/S existe legalmente bajo las leyes de Dinamarca y certificando que el señor Klaus Peter Bogeso está autorizado para firmar el documento anexo. La firma del Encargado de Funciones Consulares del Consulado de Colombia en Dinamarca a su vez está debidamente autenticada y sellada ante la oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, el día 27 de abril de 2001 bajo el número 428027.) ✓

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA.

Santafé de Bogotá, D.C., 11 de mayo de 2001.

MALJA HEMPENIUS
Traductora e Interprete Oficial
Res. 2667/89 Min. Justicia



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAY 14 11:26

JEFE DE RELACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Ana
326614

COPIA FIRMADA A PARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR *Heleperis*

IDENTIFICADA CON C.C. No.(s) _____

ES(SON) AUTENTICA(S) _____

SANTAFE DE BOGOTA, 14 MAYO 2001



**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 defecto 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 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 pindolol, en Trends Pharmacol. Sci, 1993, 14 p 262-263. La idea de Artigas se basa en los experimentos de microdiálisis intra 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 SSRIs en los auto-receptores somatodendríticos que controlan la liberación (5-HT_{1A}) limitan la liberación de 5-HT en las áreas terminales, 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

140
106

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 de receptor de 5-HT_{1A} (Invernizzi et al., Brain Res, 1992, 584, p 322 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, produciría 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).

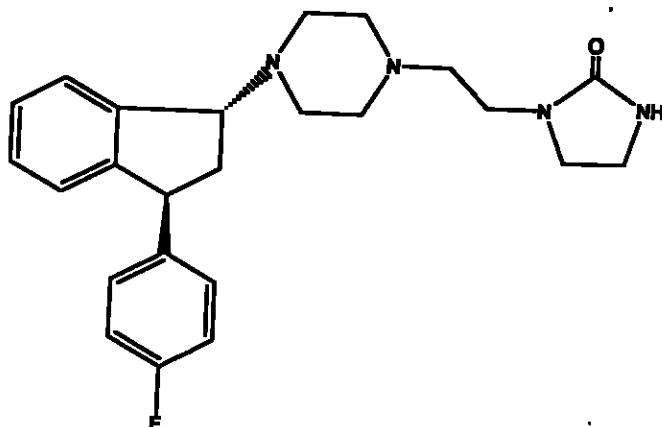
Otro método para aumentar el 5-HT terminal sería mediante el bloqueo del auto-receptor de 5-HT_{1B}. Los experimentos de microdiálisis realizados en ratas han demostrado, por cierto, que el aumento en el 5-HT del hipocampo con citalopram se

44
107

potencia con GMC 2-29, un antagonista experimental del receptor de 5-HT_{1B}.

También se han presentado muchas solicitudes de patente relacionadas con la combinación de un SSRI y un antagonista de 5-HT_{1B} 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 un fármaco 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 irindanola o una sal aceptable para uso farmacéutico para la preparación de una composición farmacéutica que se utilizará en combinación

142,108

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

143
109

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 del un SRI o un compuesto que provoque una elevación en el nivel de 5-HT extracelular.

En una realización adicional, la invención se refiere al uso de irindanola o una sal aceptable para el 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.

144
110

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. En particular, dichas composiciones farmacéuticas pueden contener los ingredientes activos dentro de la misma forma de dosis individual, por ejemplo, tableta individuales o 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 cualquiera 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 cognoscitivos, trastornos en el control de los impulsos, trastorno de la hiperactividad con problemas de atención y abuso de drogas, en particular la depresión.

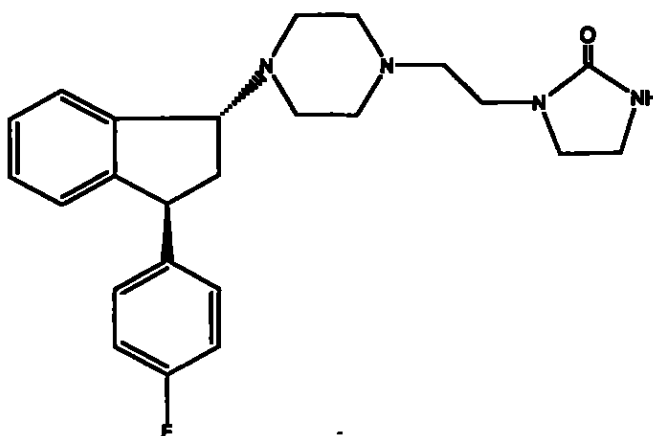
Como se mencionó anteriormente, el trastorno de la ansiedad incluye el trastorno de la ansiedad en general, la ansiedad causada por pánico, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de estrés posterior al trauma o el trastorno de la ansiedad social.

117
113

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 incluye 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, Arnt 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 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,

120
116

befuralina, fezolamina, femoxetina, clomipramina, cianoimipramina, litoxetina, cerclamina, seproxetina, WY 27587, WY 27866, imeldina, ifoxetina, tiplucarbina, viqualina, milnacipran, bazinaprina. YM 922. S 33005, F 98214-TA, OPC 14523, alaproclato, cianodotrepina, trimipramina, quinupramina, diotepina, amoxapina, nitroxazepina McN 5652, McN 5707, 01 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 farmacológico.

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,

124
117

floxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, nefazodona, imipramin, femoxelina 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 inhibidor 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 de oxalato, fluoxetina, sertralina y paroxetina en la forma de clorhidrato y fluvoxamina en la forma de maleato.

122
118

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 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.

123
119

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,

124
120

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 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

128
121

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 el 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 Microdiálisis en ratas conscientes

Tratamiento y drogas

126
122

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 ($21 \pm 2^{\circ}\text{C}$) y humedad ($55 \pm 5\%$) regulares con alimento y agua de la canilla disponible *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 Sevorane (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
6. Paroxetina (10 mg/kg/día) + irindalona (5 mg/kg/día),
14 días

127
123

Experimentos de cirugía y microdiálisis

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 esterotáxica cánulas guía intracerebrales (CMA/12) en el hipocampo, ubicando la punta de la sonda de diálisis en el hipocampo ventral (coordenadas: 5,6 mm posterior a bregma, lateral -4, 8 mm, 4,0 mm ventral a dura) (Paxinos y Watson, 1986, *The Rat Brain in Sterotaxic 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 microdiálisis (CMA/12), 05 mm de diámetro, 3 mm de longitud) a través de la cánula guía. Se inicio perfusión de la sonda de microdiálisis 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

128
124

separaron los indoles por cromatografía líquida de fase reversa (ODS 150 x 3 mm, 3 μ m) mediante el uso de una fase móvil que consiste de 50mM de NaH_2PO_4 , 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 220 Mv (Coulochem II, ESA).

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).

129,125

El tratamiento con paroxetina durante 14 días aumento en forma significativa los niveles de 5-HT extracelular si se compara con el tratamiento con vehículo ($P < 0.05$ grupo 4 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 potencializador 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 el SRI e irindalona (potencial agregado).

130
126

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 de 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

131
127

mantuvieron en un 85-90% de su peso con alimentación libre durante por los 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 ingestión de agua. El tratamiento con vehículo, paroxetina o irindalona aplicados solos no afectaron en forma significativa la ingesta de agua relativa a la línea

132
128

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 e irindalona solos).

Los SRIs fluvoxamina, clomipramina y floxetina han demostrado, todos, reducir la ingesta de agua en el modelo de polidipsia inducida según esquemas. 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

133
129

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 comportamiento 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 plexigás transparentes (paredes externas) y plexigás 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 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

134
130

mantienen los animales, que se encuentran 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:

Experimento 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

135
131

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 minibombardadores)	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

136
132**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 agua 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.

137133

REIVINDICACIONES

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

138
134

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 premenstrual, desórdenes cognitivos, desórdenes de control de impulsos, desorden de hiperactividad deficitario de atención.

139
135**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/erh-11



2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 140

Radicación no 00-92734

Concepto Técnico no 1507

Clasificación Internacional de Patentes: A61K31/496,31/4166

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI [☒] NO [☐] Contiene un resumen de la invención (Art.26-a).
- SI [☒] NO [☐] Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI [☒] NO [☐] Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI [☒] NO [☐] NO ES APLICABLE [☐] Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI [☒] NO [☐] Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI [☐] NO [☐] NO ES APLICABLE [☒] Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI [☐] NO [☐] NO ES APLICABLE [☒] Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI [☐] NO [☒] La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI [☒] NO [☐] La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI [☒] NO [☐] **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

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

- Anexa copia certificada por la autoridad competente mediante la cual reivindica la prioridad con número 80/129,245 de Diciembre 6 de 1999..Folios 57-90.
- Anexa la traducción del capítulo reivindicatorio. Folio 91-100.
- Anexa copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgada por el inventor al solicitante. Folios 103-107. *anexo*
- Anexa nuevo capítulo reivindicatorio solicitado en el primer examen de forma. Folios 108-139.

EXAMINADOR TÉCNICO
202044

Bogotá D. C., Octubre 25 de 2002.



Folio 141

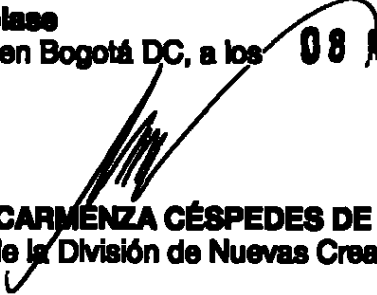
2020
Bogotá DC

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	00-92734
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	418
	Oficio No.	1998
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, a los **08 NOV. 2002**


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

Nº 525

202044