

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03104811 00000002

Folios: 32

Fecha (AMD): 2004-10-12 16:57:53

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 329 COMPLEMEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Doctor,

JAIRO RUBIO ESCOBAR

Superintendente de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 03-104811

Asunto : Remisión de información a la solicitud de patente de Invención titulada "EL USO DE ESCITALOPRAM ENANTIOMERICAMENTE PURO".

Solicitante: **H. LUNDBECK A/S.**

Yo, Luis Fernando Rincón Cuellar, abogado con tarjeta profesional N° 113438 del consejo superior de la judicatura, en mi condición de apoderado de la sociedad PROCAPS S.A. conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que por orden expresa de mi representada, con el animo de colaborar con esa Entidad en la decisión que sobre la patentabilidad de la solicitud de la referencia se tomará, me permito solicitarle, muy respetuosamente, dar curso a la siguiente información relativa al arte anterior relevante para que sea tomado en cuenta en el estudio de patentabilidad de la solicitud de patente de Invención de la referencia.

1. PETICIÓN.

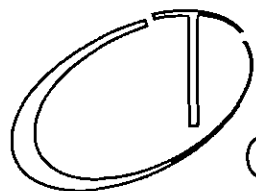
Ruego al Señor Superintendente, **NEGAR**, en los términos de artículo 48 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, la Solicitud de Patente de Invención denominada

"EL USO DE ESCITALOPRAM ENANTIOMERICAMENTE PURO", cuyo solicitante es **H. LUNDBECK A/S**, con base en los siguientes hechos y fundamentos de derecho, relacionados con el incumplimiento de los requisitos fundamentales exigidos para la concesión de Patentes de Invención, según la legislación vigente.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 27 de noviembre de 2003, reivindicando prioridad bajo la solicitud PA200100684 del 1 de MAYO de 2001, bajo presentación de solicitud vía PCT WO02/087566 del 1 de mayo de 2003 y publicada en PCT el 7 de noviembre de 2002 y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 538, bajo NP 17., pág. 287.

2.2. La solicitud colombiana 03-104811 tiene como objeto el uso de escitalopram que comprende menos de 3 % p/p de R-Citalopram para la preparación de una composición farmacéutica, donde se utiliza el escitalopram en forma de sal de oxalato, preferentemente una sal de oxalato cristalina; donde se utiliza escitalopram con un contenido de no más de 2 % p/p de R-citalopram; donde el escitalopram no comprende mas de 1 % p/p; donde la composición farmacéutica es para el tratamiento de la depresión, en especial el trastorno de depresión mayor, trastornos neuróticos trastorno de estros agudo, trastornos de la alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual trastornos cognitivos, trastornos del control de los impulsos, trastorno por hiperactividad y déficit de la atención o drogadicción; donde la composición farmacéutica es para el tratamiento del trastorno de depresión mayor; donde el medicamento es para e tratamiento de un trastorno neurótico; y, donde la composición farmacéutica es para el tratamiento de pacientes que no han podido responder al tratamiento inicial con un ISRS convencional.



2.3. Lo primero que hay que decir es que esta solicitud de patente esta incurso en los impedimentos que consagra el artículo 21 de la Decisión 486 de la CAN, el cual indica: *"los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica de conformidad con el artículo 16 de la presente decisión, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial"*. Esto significa que en Colombia a la fecha no se conceden patente para los segundos usos. El escitalopram como tal es una sustancia activa como droga antidepresiva tratada con anterioridad en el documento EP0347066 (D1) desde diciembre de 1989.

2.4. Por otra parte se está también tratando de reivindicar un método de tratamiento para calmar o para el tratamiento de la depresión, en especial el trastorno de depresión mayor, trastornos neuróticos trastorno de estros agudo, trastornos de la alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual trastornos cognitivos, trastornos del control de los impulsos, trastorno por hiperactividad y déficit de la atención o drogadicción. La decisión 486 de la CAN establece claramente en su artículo número 20: *"No serán patentables: ...d) Los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o animales"*. De aquí se deduce claramente que el objeto de la presente solicitud no puede ser objeto de patente en Colombia.

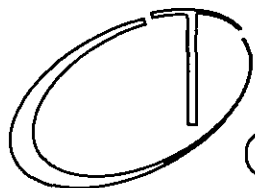
2.5. El artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró en el apartado

interior lo que se está reclamando es un método de tratamiento. Éstos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un resultado mediante el empleo de materias o fuerzas de la naturaleza; y segundo no es repetible ya que usados los medios previstos no se obtiene siempre el mismo resultado. Por lo tanto el objeto de la presente invención no cumple con el requisito de la aplicación industrial.

2.6. Ese mismo artículo 14 se refiere a que las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afectan la novedad de la presente solicitud:

- D1 EP0347066 (1989-12-09)
- D2 WO0103694 (2001-01-18)

2.7. El documento D1 revela dos enantiómeros utilizados como droga antidepresiva tal como el escitalopram y al uso de estos enantiómeros como compuestos antidepresivos así como el posible en el uso como geriátricos o en la cura de obesidad o alcoholismo. En el documento D1 se revela una composición farmacéutica en forma de dosis con el compuesto activo de escitalopram. (Véase reivindicaciones). Adicionalmente el documento relaciona el método de síntesis, según el ejemplo 3. De hecho, en el documento anterior se revelan varias presentaciones farmacéuticas para la administración del escitalopram. A todas luces, este documento anterior revela la misma materia reivindicada en la solicitud objeto de oposición. Por lo tanto, la presente solicitud, a la luz del documento D1, carece del requisito de NOVEDAD, dado que lo que pretende se



encuentra publicado con 11 años antes de la radicación de la prioridad de la solicitud Colombiana.

2.8 El documento D2, revela la preparación de documentos que incluyen el escitalopram para el tratamiento de trastornos neuróticos, ataques de pánico y estados de ansiedad. En este documento se revelan métodos de tratamiento que incluye la administración de una cantidad efectiva de escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable en un paciente que lo necesite en forma dosificada que contiene de 1 a 50 mg diarios para tratar trastornos neuróticos, de ansiedad, estrés, compulsivos obsesivos, ataques de pánico y fobias específicas. De lo divulgado en este documento anterior y la presente solicitud objeto de oposición no se encuentra diferencia alguna, toda vez que lo pretendido comprende el mismo compuesto activo, el mismo uso y el mismo método de dosificación. Por lo tanto, el documento objeto de oposición carece de NOVEDAD con base en el documento D2. Por todo lo anterior se ha demostrado que la presente solicitud no cumple con el requisito de NOVEDAD contemplado en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN.

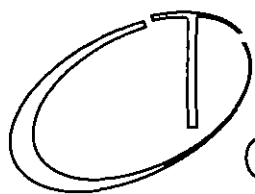
2.9.1. **CARECE DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”*. A la fecha de prioridad, 1 de mayo de 2001, ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior la materia sobre la cual busca protección en el capítulo reivindicatorio con base en los documentos D1 y D2.

2.9.2. CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL La Decisión 486 de la CAN

consagra en su artículo 14 lo siguiente: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.* La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró lo que se está reclamando es un método de tratamiento. Éstos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un resultado mediante el empleo de materias o fuerzas de la naturaleza; y segundo no es repetible ya que usados los medios previstos no se obtiene siempre el mismo resultado. Por lo tanto el objeto de la presente invención no cumple con el requisito de la aplicación industrial.

2.10. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."* La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.11. Por consiguiente, si se concede el registro solicitado se induciría al monopolio de un producto que no cumple con los requisitos primordiales exigidos por la mencionada Decisión 486.

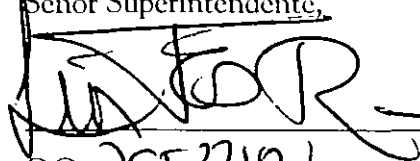


- D2 WO0103694 (2001-01-18)

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas de abogado situadas en la calle 119ª N° 53-99 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,


C.C. 25532186



75

PODER ESPECIAL

Yo, WALTER TANAKA TATEKAWA, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a **LUIS FERNANDO RINCON CUELLAR**, abogado titulado, identificado como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 113438 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 03-104811, de título: "**EL USO DE ESCITALOPRAM ENANTIOMERICAMENTE PURO**" publicada en la gaceta No. N° 538, del 31 marzo de 2004, numero de publicación 17 cuyo solicitante es la sociedad **H. LUNDBECK A/S.**

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 27 días del mes de Septiembre de 2004.


PROCAPS S.A.
WALTER TANAKA TATEKAWA
C.C. N° 16.251.923 de Palmira
Representante Legal

Acepto,


LUIS FERNANDO RINCON CUÉLLAR
C.C. No. 79.532.186
T.P. 113438

27

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL

DECRETO 960 DE 1970 - ART. 58

MARIA DEL S. ROMAN DE ARTETA - NOTARIA SEGUNDA DE BARRANQUILLA

CERTIFICA

En Barranquilla a los 29 días del mes de Sept de 2004 firmaron esta diligencia en su presencia: WALTER LONAKO TATEKOWA

Ponadores de las cédulas

16.251.923



Expedidas en Barranquilla
y declaro que el contenido del presente memorial es cierto
que antecede y es en su totalidad con sus firmas

Confrontados

Quinto

LA NOTARIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA SEGUNDA DEL CIRCULO
DE BARRANQUILLA

2

MARIA DEL S. ROMAN DE ARTETA

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Ante el Notario Once del Circulo de Santa Fe de Bogotá, compareció

Fernando Emcon

Quien exhibió la C.C. No 79.532.786

expedida en 77398

y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente memorial son suyas y que el contenido del mismo es cierto

Memorial dirigido a

Santa Fe de Bogotá, D.C.

17 OCT 2004

Firma del Declarante

HUELLA

Autorizo la anterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA

MONICA E. BAUTISTA N

NOTARIA ONCE(E)

7.11.2004

1676 Copia en Blanco B

ANEXO 1

② EUROPEAN PATENT APPLICATION

⑬ Application number: 89305532.7

⑮ Int. Cl.⁴ C07D 307/87 , A61K 31/34 ,
//C07B57/00,C07C121/80,
C07C143/68

⑭ Date of filing: 01.06.89

⑯ Priority: 14.06.88 GB 8814057

⑰ Date of publication of application:
20.12.89 Bulletin 89/51

⑱ Designated Contracting States:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑴ Applicant: H. LUNDBECK A/S
Ottilavej 7-9
DK-2500 København-Valby(DK)

⑵ Inventor: Boegesoe, Klaus Peter
15, Moelleaaparken
DK-2800 Lyngby(DK)
Inventor: Perregaard, Jens
22, Thyrasvej
DK-3630 Jaegerspris(DK)

⑶ Representative: Wilkinson, Stephen John et al
c/o Stevens, Hewlett & Perkins 5 Quality
Court Chancery Lane
London WC2A 1HZ(GB)

⑷ New enantiomers and their isolation.

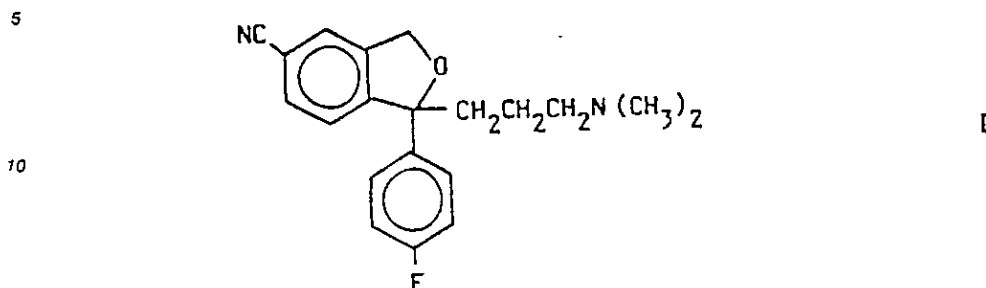
⑸ The novel (+)-enantiomer of 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile as well as acid addition salts thereof are described as valuable antidepressants, generics or in the treatment of obesity and alcoholism.

Novel intermediates and a method for the preparation of the (+)-enantiomer as well as the racemic mixture are described.

EP 0 347 066 A1

NEW ENANTIOMERS AND THEIR ISOLATION

The present invention relates to the two novel enantiomers of the antidepressant drug 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile (citalopram) of the following formula I:



and to the use of these enantiomers as antidepressant compounds as well as the possible use as geriatrics or in the cure of obesity or alcoholism.

This invention also includes pharmaceutically acceptable salts of the enantiomers of compound I formed with non-toxic organic or inorganic acids. Such salts are easily prepared by methods known to the art. The base is reacted with either the calculated amount of organic or inorganic acid in an aqueous miscible solvent, such as acetone or ethanol, with isolation of the salt by concentration and cooling or an excess of the acid in aqueous immiscible solvent, such as ethyl ether, ethyl acetate or dichloromethane, with the desired salt separating directly. Exemplary of such organic salt are those with maleic, fumaric, benzoic, ascorbic, pamoic, succinic, oxalic, salicylic, methanesulfonic, ethanedisulfonic, acetic, propionic, tartaric, citric, gluconic, lactic, malic, mandelic, cinnamic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, p-amino-benzoic, glutamic, benzene sulfonic and theophylline acetic acid, as well as the 8-halotheophyllines, for example 8-bromotheophylline.

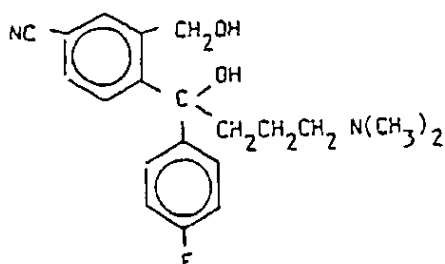
Exemplary of such inorganic salts are those with hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric and nitric acids. Of course, these salts may also be prepared by the conventional method of double decomposition of appropriate salts, which is well-known to the art.

Furthermore it was found that non-hygroscopic acid addition salts might be obtained by conventional freeze drying techniques from water solutions of appropriate salts of the above mentioned kinds.

The invention is also concerned with a method to resolve the racemate of I into the individual isomers.

Citalopram, which has been disclosed in eg. US Patent No. 4,136,193, has proven to be an efficient antidepressant compound in man (Ref.: A. Graven et al., Acta psychiat. Scand., No. 75, p. 478-486 (1987)). All work in the development of this compound has been made with the racemate. Citalopram has been shown pharmacologically to be a very selective inhibitor of 5-HT reuptake. Previous attempts to crystallize diastereomeric salts of citalopram enantiomers have failed.

Surprisingly, it has now proven possible to resolve the intermediate 4-(4-dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-(hydroxybutyl)-3-(hydroxymethyl)benzonitrile, II, into its enantiomers and finally in a stereoselective way to convert these enantiomers to the corresponding citalopram enantiomers. Likewise, monoesters of II formed by optically active carboxylic acids could be separated into the corresponding diastereomers and subsequently converted directly into citalopram enantiomers in a stereoselective ring-closure reaction. The intermediate diol, II, has been disclosed in eg. US Patent No. 4,650,884 as a racemic mixture.



II

The enantiomers of the intermediate of formula II as well as monoesters fall likewise within the scope of the present invention.

Furthermore, it was shown to our surprise that almost the entire 5-HT uptake inhibition resided in the (+)-citalopram enantiomer.

The present invention also includes a new method of synthesizing I from the diol compound II by esterification of the primary alcohol group into a labile ester, which in the presence of a base undergoes spontaneous ringclosure to citalopram or, if enantiomerically pure II is esterified, the corresponding citalopram enantiomer is produced with fully conservation of stereoconfiguration.

According to the invention, II is reacted with:

a) an enantiomerically pure acid derivative as an acid chloride, anhydride or labile ester as eg. exemplified in reaction scheme I by (+)- or (-)- α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetyl chloride. The reaction is preferably performed in an inert organic solvent as eg. toluene, dichloromethane or tetrahydrofuran. A base (triethylamine, N,N-dimethylaniline, pyridin or the like) is added to neutralize liberated HCl. The diastereoisomers are subsequently separated by HPLC or fractional crystallization. The thus purified diastereoisomers are finally separately treated with strong base (eg. alkoxide) in an inert organic solvent as eg. toluene, tetrahydrofuran, or dimethoxyethane yielding the pure citalopram enantiomers respectively. The ringclosure reaction is preferably performed at relatively low temperatures (-20°C to room temperature).

80

REACTION SCHEME I

5

10

15

20

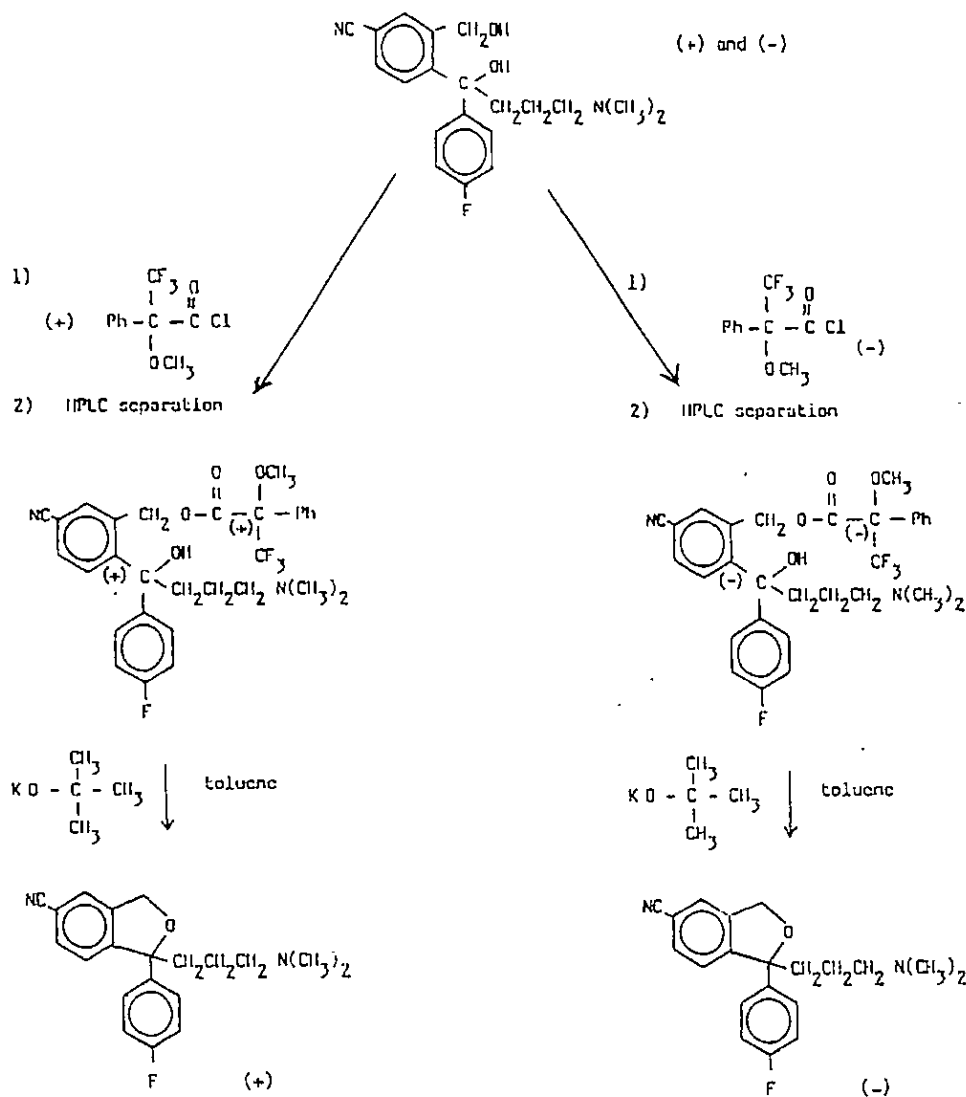
25

30

35

40

45

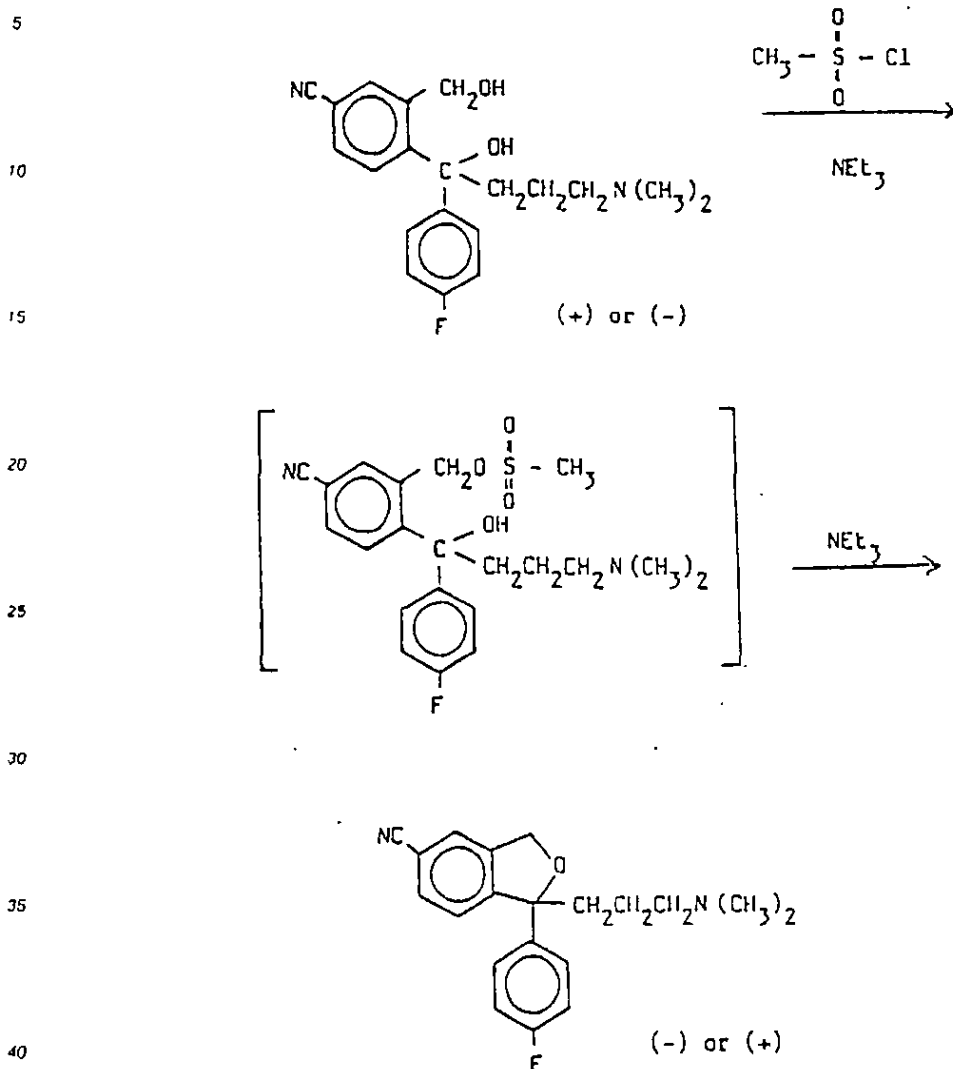


b) the enantiomers of an optically active acid successively affording the pure diastereomeric salts. Optically antipodes of tartaric acid, di-benzoyltartaric acid, di-(p-toloyl)tartaric acid, bisnaphthylphosphoric acid, 10-camphorsulphonic acid and the like are conveniently used.

c) Stereoselective ringclosure of the pure enantiomers of II prepared as in b) is performed via a labile ester as eg. methansulfonyl, p-toluenesulfonyl, 10-camphorsulfonyl, trifluoroacetyl or trifluoromethansulfonyl with simultaneous addition of a base (triethylamine, dimethylaniline or pyridin) in an inert organic solvent at 0°C. The ringclosure reaction is exemplified in reaction scheme II:

17

REACTION SCHEME II



EXAMPLE 1

Resolution by method a)

To 11 g of (+)-1-methoxy- α -trifluoromethylacetic acid dissolved in 25 ml of chloroform were added 50 ml of thionylchloride and a few drops of dimethylformamide. The reaction mixture was refluxed for 2 hours. Excess of thionylchloride was evaporated with toluene leaving the (+)- α -methoxy- α -trifluoromethylacetyl chloride as a liquid. This liquid diluted with 50 ml of dichloromethane was added dropwise to an ice cooled solution of 17 gr of 4-(4-dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile, II, and 8 ml of triethylamine in 150 ml of dichloromethane. The reaction mixture was further stirred for another hour at room temperature, subsequently washed with brine, dried (MgSO_4) and the solvent evaporated below 30°C in vacuo affording 29 gr of the ester as a diastereomeric mixture. By repeated

HPLC purification (eluted with ethyl acetate / tetrahydrofuran 9:1 containing 4% of triethylamine) and by collecting only the 5-10% initial substance in the main peak, 1.1 gr of enantiomerically pure compound was isolated.

The substance thus isolated was dissolved in dry toluene (50 ml) and added to a suspension of 0.3 gr of potassium t-butoxide in 20 ml of toluene at 0°C. The toluene solution was washed with water, dried (MgSO₄) and the solvent evaporated yielding 0.6 gr of (+)-1-(dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile as an oil. $[\alpha]_D^{25} = +11.81^\circ$ (c = 1, CH₃OH) (determined with a substance containing 10% w/w of methanol). The optical purity was determined by ¹H NMR spectroscopy (CDCl₃ as solvent) (Bruker AC-250 MHz instrument) by addition of a 10:1 w/w surplus of the chiral reagent (-)-2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol. Optical purity: 99.6%.

In a totally analogous way the (-)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile was synthesized. $[\alpha]_D^{25} = -12.34^\circ$ (c = 1, CH₃OH) (determined with a substance containing 10% w/w of methanol). Optical purity: 99.9%.

EXAMPLE 2

Resolution by methods b) and c)

To a solution of 85 gr of 4-(4-dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-(hydroxybutyl)-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile, hydrobromide in 500 ml of water were added 200 ml of ice cooled 2 M NaOH solution and 500 ml of ether. The mixture was stirred for 1/2 hour, the ether phase separated, dried (MgSO₄) and the ether evaporated. The remaining oil was dissolved in 400 ml of 2-propanol at 40°C, and 40 gr of (+)-di-p-toloyltartaric acid (as hydrate) were added under vigorous stirring. After a short while crystallization began. After 3 hours of stirring the precipitated salt was filtered off and dried yielding 29.2 gr (55.1%) of (-)-4-(4-dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-(hydroxybutyl)-3-(hydroxymethyl)benzonitrile, hemi (+)-di-p-toloyltartaric acid salt. MP: 134-135°C, $[\alpha]_D^{25} = +10.0^\circ$ (c = 1, CH₃OH). The filtrate is used below.

To an ice cooled solution of 14 gr of the (-)-isomer from above as a base in 300 ml of dry toluene were added 16 ml of triethylamine, and 3.6 ml of methansulfonyl chloride in 20 ml of dry toluene were added dropwise during 10 minutes. The reaction mixture was further stirred for 1/2 hour, washed with brine, dried (MgSO₄) and the solvent evaporated. The title compound was purified by column chromatography affording 8 g of (+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile. $[\alpha]_D^{25} = +12.33^\circ$ (c = 1, CH₃OH).

The oxalic acid salt of the (+)-isomer crystallized from acetone. MP: 147-148°C, $[\alpha]_D^{25} = +12.31^\circ$ (c = 1, CH₃OH).

The pamoic acid salt of the (+)-isomer was prepared in the following manner: To 1.8 g of the base of the (+)-isomer was added 2 g of pamoic acid in 25 ml of MeOH. The mixture was refluxed for an hour and subsequently cooled to room temperature. The precipitate was filtered off yielding 3.0 g of the pamoic acid salt, MP: 264-266°C, $[\alpha]_D^{25} = +13.88^\circ$ (c = 1, dimethylformamide).

A 2:1 addition compound of the (+)-isomer with L(+)-tartaric acid was prepared in the following manner: 4 g of the (+)-isomer as base were dissolved in 100 ml of diethyl ether and extracted into 100 ml of water containing 0.8 g of L(+)-tartaric acid by stirring. The organic phase was separated and discarded. The waterphase was freeze-dried in vacuo (< 0.1 mm Hg) for 18 hours leaving 3.8 g of a white powder of the title compound. This addition compound was stable and not hygroscopic.

In a corresponding manner as above via the (+)-4-(4-dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-(hydroxybutyl)-3-(hydroxymethyl)benzonitrile, hemi (-)-di-(p-toloyl)tartronic acid salt ($[\alpha]_D^{25} = -8.9^\circ$ (c = 1, CH₃OH)) which was converted to the corresponding diol base ($[\alpha]_D^{25} = +61.1^\circ$ (c = 1, CH₃OH)) and finally ringclosure reaction yielded 10 gr of (-)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile. $[\alpha]_D^{25} = -12.1^\circ$ (c = 1, CH₃OH).

The oxalic acid salt of the (-)-isomer crystallized from acetone. MP: 147-148°C, $[\alpha]_D^{25} = -12.08^\circ$ (c = 1, CH₃OH).

EXAMPLE 3

Preparation of citalopram by method c)

To an ice cooled solution of 28 gr of racemic diol base, II, in 500 ml of dichloromethane were added 32 ml of triethylamine, and 7.5 ml of methanesulfonyl chloride in 30 ml of dichloromethane were added dropwise during 2 hour. The reaction mixture was washed with 0.1 M NaOH solution twice, the organic phase separated, dried (MgSO₄) and the solvent evaporated, leaving 21.5 gr of the title (+)-citalopram as a crystalline base. The thus obtained material was dissolved in a mixture of 2-propanol and methanol (2:1) and an equivalent amount of gaseous HBr was introduced. The mixture was left overnight and the precipitated hydrobromide was filtered off. Yield: 26 gr with MP 184-186°C.

The enantiomers from Example 1 were tested for their ability to block 5-HT reuptake in standard and reliable test method. Results are shown in Table 1 in comparison with the racemic mixture of citalopram.

5-HTP-POTENTIATION

The test evaluates the ability of the substance to potentiate the effect of 5-HTP, which results in development of 5-HT syndrome (Christensen, Fjalland, Pedersen, Danneskiold-Samsøe and Svendsen; European J. Pharmacol. 41, 153-162, 1977).

Procedure

Each treatment group consists of 3 mice, and two groups are treated with the highest test dose. A control group only treated with 5-HTP is included and a group treated with citalopram 10 mg/kg and a 5-HTP is used as a reference for full 5-HT syndrome

The route of administration

30 minutes after the administration of the test substance, the other groups are given 5-HTP (100 mg/kg) i.v. (injection time 5-10 sec.). After this 5-HTP dose normal, untreated mice remain unaffected, but if the animals have been pretreated with a substance, which inhibits the uptake of 5-HT or a 5-HT agonist, a 5-HTP syndrome will occur. The symptoms are the same as previously described: 1) excitation, 2) tremor, and 3) abduction of the hind limbs. The animals are observed for 15 minutes and each animal is given one point for each symptom present. Again the result is stated in fractions: 0/9, 1/9, ..., 9/9, where 0, 1, ..., 9 are the number of points per group after the dose in question. The ED₅₀ value is calculated by log-probit analysis.

INHIBITION OF ³H-SEROTONIN UPTAKE IN RAT BRAIN SYNAPTOSOMES

By this method the inhibition by drugs of the uptake of ³H-serotonin (³H-5-HT) (10 nM) in rat brain synaptosomes is determined in vitro. Method and results in Hyttel, Psychopharmacology 1978, 60, 13-18; Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 1982, 6, 277-295; Hyttel & Larsen, Acta pharmacol. tox. 1985, 56, suppl. 1, 146-153.

Procedure

Male Wistar (Mol:Wist) rats (125-250 g) are sacrificed by decapitation and exsanguinated. Brain tissue (minus cerebellum) is gently homogenized (glass teflon homogenizer) in 40 vol (w/v) of icecold 0.32 M of sucrose containing 1 mM of nialamide. The P₂ fraction (synaptosomal fraction) is obtained by centrifugation (600 g, 10 min and 25000 g, 55 min, 4°C) and suspended in 800 volumes of a modified Krebs-Ringer-phosphate buffer, pH 7.4.

To 4000 µl of the synaptosomal suspension (5 mg original tissue) on ice are added 100 µl test substance in water. After preincubation at 37° for 5 min, 100 µl of ³H-1-NA (final concentration 10 nM) are added and the samples are incubated for 10 min at 37°C. The incubation is terminated by filtering the samples under vacuum through Whatman GF/F filters with a wash of 5 ml buffer containing 10 µM of unlabelled 5-HT. The filters are placed in counting vials and 4 ml of appropriate scintillation fluid (e.g. Picofluor TM15) are added. After shaking for 1 h and storage 2 h in the dark the content of radioactivity is

determined by liquid scintillation counting. Uptake is obtained by subtracting the nonspecific binding and passive transport measured in the presence of 10 μ M citalopram (Lu 10-171-B).

For determination of the inhibition of uptake five concentrations of drugs covering 3 decades are used.

The measured cpm are plotted against drug concentration on semilogarithmic paper, and the best fitting s-shaped curve is drawn. The IC₅₀ -value is determined as the concentration, at which the uptake is 50% of the total uptake in control samples minus the nonspecific binding and uptake in the presence of 10 μ M of citalopram.

Table 1

PHARMACOLOGICAL TEST RESULTS		
Compound	5-HTP pot. ED ₅₀ μ mol/kg	5-HT uptake inhibition IC ₅₀ (nM)
(+)-citalopram	2.0	1.1
(-)-citalopram	120	150
($\pm$)-citalopram	3.3	1.8

(+)-1-(3-Dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydrosobenzofuran-5-carbonitrile ((+)-citalopram) and the non-toxic acid addition salts thereof may be administered to animals such as dogs, cats, horses, sheeps or the like, including human beings, both orally and parenterally, and may be used for example in the form of tablets, capsules, powders, syrups or in the form of the usual sterile solutions for injection. - Results upon administration to human beings have been very gratifying.

Most conveniently the compounds of Formula I are administered orally in unit dosage form such as tablets or capsules, each dosage unit containing the free amine or a non-toxic acid addition salt of one of the said components in an amount of from about 0.10 to about 100 mg, most preferably, however, from about 5 to 50 mg, calculated as the free amine, the total daily dosage usually ranging from about 1.0 to about 500 mg. The exact individual dosages as well as daily dosages in a particular case will, of course, be determined according to established medical principles under the direction of a physician.

When preparing tablets, the active ingredient is for the most part mixed with ordinary tablet adjuvants such as corn starch, potato starch, talcum, magnesium stearate, gelatine, lactose, gums, or the like.

Typical examples of formulas for composition containing (+)-citalopram in the form of an acid addition salt as the active ingredient, are as follows:

1) Tablets containing 5 milligrams of (+)-citalopram calculated as the free base:	
Compound 20	5 mg
Lactose	18 mg
Potato starch	27 mg
Saccharose	58 mg
Sorbitol	3 mg
Talcum	5 mg
Gelatine	2 mg
Povidone	1 mg
Magnesium stearate	0.5 mg

85

5

10

15

20

25

30

35

40

45

2) Tablets containing 50 milligrams of (+)-citalopram calculated as the free base:	
(+)-citalopram	50 mg
Lactose	16 mg
Potato starch	45 mg
Saccharose	106 mg
Sorbitol	6 mg
Talcum	9 mg
Gelatine	4 mg
Povidone	3 mg
Magnesium stearate	0.6 mg

3) Syrup containing per milliliter:	
(+)-citalopram	10 mg
Sorbitol	500 mg
Tragacanth	7 mg
Glycerol	50 mg
Methyl-paraben	1 mg
Propyl-paraben	0.1 mg
Ethanol	0.005 ml
Water	ad 1 ml

4) Solution for injection containing per milliliter:	
(+)-citalopram	50 mg
Acetic acid	17.9 mg
Sterile water	ad 1 ml

5) Solution for injection containing per milliliter:	
(+)-citalopram	10 mg
Sorbitol	42.9 mg
Acetic acid	0.63 mg
Sodium hydroxide	22 mg
Sterile water	ad 1 ml

Any other pharmaceutical tableting adjuvants may be used provided that they are compatible with the active ingredient, and additional compositions and dosage forms may be similar to those presently used for neuroleptics, analgesics or antidepressants.

Also combinations of (+)-citalopram as well as its non-toxic acid salts with other active ingredients, especially other neuroleptics, thymoleptics, tranquilizers, analgetics or the like, fall within the scope of the present invention.

As previously stated, when isolating the enantiomers of citalopram in the form of an acid addition salt the acid is preferably selected so as to contain an anion which is a non-toxic and pharmacologically acceptable, at least in usual therapeutic doses. Representative salts which are included in this preferred group are the hydrochlorides, hydrobromides, sulphates, acetates, phosphates, nitrates, methanesulphonates, ethane-sulphonates, lactates, citrates, tartrates or bitartrates, pamoates and maleates of the

19

amines of Formula I. Other acids are likewise suitable and may be employed if desired. For example: fumaric, benzoic, ascorbic, succinic, salicylic, bismethylenesalicylic, propionic, gluconic, malic, malonic, mandelic, cannamic, citraconic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, benzenesulphonic, and sulphamic acids may also be employed as acid addition saltforming acids.

5 When it is desired to isolate a compound of the invention in the form of the free base, this may be done according to conventional procedure as by dissolving the isolated or unisolated salt in water, treating with a suitable alkaline material, extracting the liberated free base with a suitable organic solvent drying the extract and evaporating to dryness or fractionally distilling to effect isolation of the free basic amine.

10 The invention also comprises a method for the alleviation, palliation, mitigation or inhibition of the manifestations of certain physiological-psychological abnormalities of animals, especially depressions by administering to a living animal body, including human beings, an adequate quantity of (+)-citalopram or a non-toxic acid addition salt thereof. An adequate quantity would be from about 0.001 mg to about 10 mg per kg of body weight in each unit dosage, and from about 0.003 milligrams to about 7 milligrams/kg of body weight per day.

15 It is to be understood that the invention is not limited to the exact details of operation or exact compound or compositions shown and described, as obvious modifications and equivalents will be apparent to one skilled in the art.

20 Claims

-1- (+)-1-(3-Dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile and non-toxic acid addition salts thereof.

25 -2- The pamoic acid salt of (+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile.

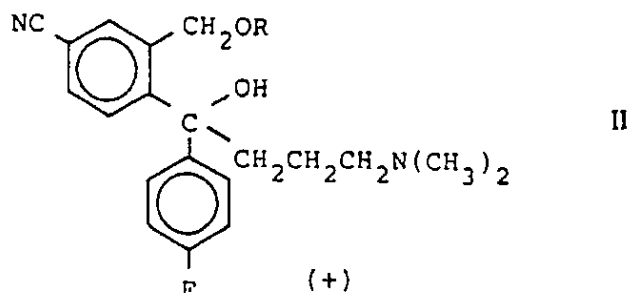
-3- A pharmaceutical composition in unit dosage form comprising as an active ingredient, a compound as defined in claim 1.

-4- A pharmaceutical composition in unit dosage form comprising, as an active ingredient, the compound of claim 2.

30 -5- A pharmaceutical composition in unit dosage form, according to claim 3 or 4, wherein the active ingredient is present in an amount from 0.1 to 100 milligram per unit dose.

-6- A method for the preparation of a compound as defined in claim 1, which comprises, converting (+)-4-(4-dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-(hydroxybutyl)-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile or a monoester thereof in a stereoselective way to (+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile which is isolated as such or as a non-toxic acid addition salt thereof.

-7-



50 wherein R is hydrogen or F, a labile ester group.

-8- A method for the preparation of 1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile in the form of a racemic mixture which comprises treating 4-(4-dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-(hydroxybutyl)-3-(hydroxymethyl) benzonitrile, esterified at the primary alcohol group with an acid, forming a labile ester, with an agent causing ringclosure and isolating the compound formed as the free base or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

28

87 kg on 1000 to
A

ANEXO 2

D2D 2

88

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 January 2001 (18.01.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/03694 A1

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/343**, A61P 25/00, 25/22
- (74) Common Representative: **H. LUNDBECK A/S**; Att: John Meidahl Petersen, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby Copenhagen (DK).
- (21) International Application Number: PCT/DK00/00377
- (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW
- (22) International Filing Date: 7 July 2000 (07.07.2000)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
PA 1999 00991 8 July 1999 (08.07.1999) DK
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW). Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): **H. LUNDBECK A/S** [DK/DK], Ottiliavej 9, DK-2500 Valby Copenhagen (DK).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): **SANCHEZ, Connie** [DK/DK]; Østerager 58, DK-2600 Glostrup (DK). **HOGG, Sandra** [GB/DK], Thorvaldsensvej 19, st tv, DK-1871 Frederiksberg (DK)
- Published:
— With international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette*



WO 01/03694 A1

(54) Title: TREATMENT OF NEUROTIC DISORDERS

(57) Abstract: Use of the escitalopram (the S-(+)-enantiomer of citalopram) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament useful in the treatment of neurotic disorders is provided, including anxiety states, in particular generalised anxiety disorder and social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder and panic attacks.

22

89

TREATMENT OF NEUROTIC DISORDERS

Field of invention

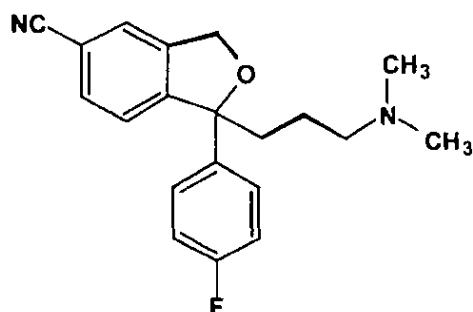
- 5 The present invention relates to the use of the compound escitalopram (INN-name), which is the S-enantiomer of the well-known antidepressant drug citalopram, i.e. (S)-1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof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

10

Background of the Invention

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

15



Formula I

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

25

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

30

CONFIRMATION COPY

23

90

Studies have shown that patients suffering from neurotic disorders including anxiety disorders, especially generalised anxiety, and panic attacks, in particular in association with agoraphobia, have a quality of life impairment comparable with or greater than the disability found in patients with alcoholism, schizophrenia or personality disorders. Furthermore, current treatments are not always effective or cause unacceptable side effects.

Consequently, there is a need for alternative therapies useful in the treatment of neurotic disorders.

Escitalopram has now been found to show potent effects in models of neurotic disorders such as anxiolytic effect and prominent effect in the treatment of panic attacks and obsessive compulsive disorder.

Description of the Invention

According to the present invention, a novel use of escitalopram, namely for the preparation of a medicament useful in the treatment of neurotic disorders is provided.

Throughout this specification and claims the term neurotic disorders is used to designate a group of mental disorders, including anxiety states, in particular generalised anxiety disorder and social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder and panic attacks.

The terms generalised anxiety disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder and obsessive compulsive disorder are as defined in DSM IV.

The phrase "panic attacks" contemplates treatment of any disease, which is associated with panic attacks including panic disorder, specific phobias, social phobia and agoraphobia in which panic attacks occur. These disorders are further defined in the DSM IV. A panic attack is a discrete period in which there is a sudden onset of intense apprehension, fearfulness or terror, often associated with feelings of impending doom. During the attack, symptoms such as palpitations, sweating, trembling, sensations of shortness of breath,

24

feeling of choking, chest pain or discomfort, nausea, feeling dizzy, feelings of unreality, fear of losing control or going crazy, fear of dying, paresthesias and chills or hot flushes are present.

- 5 Panic disorders are characterised by recurrent unexpected panic attacks about which there is a persistent concern. Agoraphobia is anxiety about, or avoidance of, places or situations from which escape might be difficult or in which help may not be available in the event of a panic attack. Specific phobia and social phobia (together formerly simple phobia) are characterised by marked and persistent fear that is excessive or unreasonable, cued by the
10 presence or anticipation of a specific object or situation (flying, heights, animals, seeing blood etc.) or social performance situations.

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

- The phrase "treatment of panic disorder" means a reduction in the number or prevention of attacks and/or relief of the severity of the attacks. Similarly, the treatment of generalised
20 anxiety disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder and obsessive compulsive disorder include the treatment or prevention of these diseases, or the relief of the symptoms thereof.

- According to the invention, escitalopram may be used as the base of the compound or as a
25 pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof or as an anhydrate or hydrate of such salt. The salts of the compound used in the invention are salts formed with non-toxic organic or inorganic acids, in particular the oxalate.

- Escitalopram has been found to show prominent effects different from the effects of the
30 racemate in the "Inhibition of footshock-induced ultrasonic vocalisation in adult rats" - test, the "Micc Black and White Test" setup, and in the polydipsia test. These models are standard

animal models for anxiolytic effect and effect on panic attacks and for obsessive compulsive disorder, respectively.

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

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

20 The compound of the invention is most conveniently administered orally in unit dosage
forms such as tablets or capsules, containing the active ingredient in a dose from about 1.0
mg to 50 mg, preferably 5 mg/day to 40 mg/day, most preferably 10 mg/day to 20 mg/day.

The oxalate of escitalopram may be prepared as described in US Patent No 4,943,590 and
25 the base and other pharmaceutically acceptable salts may be obtained therefrom by standard
procedures.

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

Pharmacological Tests

Escitalopram was tested in well recognised and reliable test models of effects on neurotic disorders. Citalopram-racemate was included for comparison purposes.

5

The footshock- induced vocalisation test in adult rats.

The footshock- induced vocalisation test in adult rats (described in detail in Sánchez C., Effect of serotonergic drugs on footshock-induced ultrasonic vocalization in adult male rats. *Behav. Pharmacol.* 1993; 4:267-277) is a test for anxiolytic and anti-panic effects.

10

Experimental Procedure

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

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

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

one saline and 2-4 drug treated groups were included at each session. Each drug was tested at least in two separate experiments with overlapping doses.

Results

- 5 The experiments showed that the maximum effect was 60-70% inhibition for citalopram-racemate whereas escitalopram was able to inhibit vocalisation completely.

Black and White Box Test

This is a test for anxiolytic effects. The test model is further described in Sánchez, C. (1995)

- 10 Pharmacol. Toxicol. 77, 71-78.

Test procedure

- Male mice (Lundbeck strain, Charles River, Germany) weighing 30-35 g were housed in groups of 4 in macrolon cages type II under a reversed 12 h day /night cycle (lights off 7 p.m.). The mice were adapted to the reversed light/dark cycle for at least 3 weeks prior to testing. The room temperature ($21 \pm 2^\circ\text{C}$), relative humidity ($55 \pm 5\%$), and air exchange (16 times per h) were automatically controlled. The animals had free access to commercial food pellets and water.

- The test box used was designed as described by Sánchez (1995) (*supra*). Briefly, the test box (45 cm x 27 cm x 27 cm) was open-topped and divided into two compartments (ratio 2:3) by a partition which was black on the side facing the black compartment and white on the side facing the white compartment. The smaller chamber was made of black perspex. The larger chamber was made of white perspex except for the lowest 7.5 cm. This part was made of transparent perspex (outer walls) and black perspex (partition). The white compartment was connected to the black compartment by a 7.5 cm x 7.5 cm opening in the partition. The floor of the white compartment was divided into 9 fields, and the floor of the black was divided into 6 fields. The white compartment was illuminated by means of a Schott KL 1500 electronic lamp emitting cold light corresponding to a light intensity of 560 Lux. The mouse test-system was fully automated by 2 rows of 11 infrared light sources and photocells in the transverse direction and 1 row of 16 in the longitudinal direction (lower row). The lower row of photocells (2 cm above cage floor) detected horizontal locomotor activity (crossing, entries, and time in each compartment), whereas the upper row of photocells (5 cm above

cage floor) detected rearing activity. The accumulated data for 1 min intervals were recorded from 4 test boxes simultaneously and stored in a Paradox data base.

The test boxes were placed in a dark and quiet room. The mice were transported to the test room in a darkened container about 2 h before test. The test room was separated into two parts by a black curtain. The drug treatment took place in one part of the room using a minimum of red light. After dosing, the mice were placed individually in macrolon type II cages until test. The pretreatment time was 30 min. The test boxes were placed in the other part of the room. The test was started by placing the mouse in the centre of the brightly-lit white compartment facing the opening to the black compartment. The test duration was 5 min and the number of rears and line crossings between squares in both the black and the white compartment, number of entries into the black compartment and time spent in the white compartment were assessed.

Results

Escitalopram showed prominent effects in this model.

Schedule-induced Polydipsia

Food deprived rats exposed to a procedure in which food is delivered intermittently will drink large amounts of water if given the opportunity to do so. This behavioural phenomenon is called schedule-induced polydipsia and can be considered as an excessive expression of a normal behaviour. Schedule-induced polydipsia is regarded as a model of obsessive-compulsive disorder (Woods et al. 1993).

Test Procedure:

Male wistar rats (Møllegaard) housed in pairs and kept on a food-restricted diet (80% of normal body weight) for 2 weeks before the start of testing and throughout the duration of testing. To induce polydipsia rats were placed in test chambers where a pellet dispenser automatically dispensed one 60 mg food pellet every 60 seconds. Water was available at all times in the test chamber. Rats were tested 4-5 times per week, after 3-4 weeks training 70% of the rats were drinking >10ml per 30 min test session.

Once the rats had attained a steady drinking level compounds could be tested. Citalopram (40 mg/kg) or Lu 26-054 (20 mg/kg) were administered orally 60 min prior to testing and at

25



10:00 on the non-test days. The water intake was presented as a percentage of the pre-dosing (baseline) level.

Results:

- 5 Escitalopram produced a significant reduction in water intake, whereas citalopram was without effect.

All these studies show that escitalopram has potent anti neurotic diseases effects, in particular anxiolytic effects and effects on panic attacks and obsessive compulsive disorder.

97

Claims

1. Use of escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament useful in the treatment of neurotic disorders.
- 5 2. The use according to Claim 1, **characterised in**, that the medicament is for administration as a unit dose.
- 10 3. The use according to Claim 1 or 2, **characterised in**, that the unit dose is containing the active ingredient in an amount from 1.0 mg to 50 mg, preferably 5 mg/day to 40 mg/day, most preferably 10 mg/day to 20 mg/day.
- 15 4. Use of any of Claims 1 to 3, **characterised in**, that the medicament is for the treatment of generalised anxiety disorder.
5. Use of any of Claims 1 to 3, **characterised in**, that the medicament is for the treatment of social anxiety disorder.
- 20 6. Use of any of Claims 1 to 3, **characterised in**, that the medicament is for the treatment of post traumatic stress disorder.
7. Use of any of Claims 1 to 3, **characterised in**, that the medicament is for the treatment of obsessive compulsive disorder.
- 25 8. Use of any of Claims 1 to 3, **characterised in**, that the medicament is for the treatment of panic attacks.
9. Use of any of Claim 8, **characterised in**, that the medicament is for the treatment of panic disorder.

30

31

98

10. Use of any of Claim 8, **characterised in**, that the medicament is for the treatment of specific phobias.
11. Use of any of Claim 8, **characterised in**, that the medicament is for the treatment of
5 social phobia.
12. Use of any of Claim 8, **characterised in**, that the medicament is for the treatment of agoraphobia.

32.

Copia TRASLADO SOLICITANTE! 99

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03104811 00000002 Folios: 32
Fecha (AHD): 2004-10-12 16:57:53
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 329 COMPLETAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Doctor,

JAIRO RUBIO ESCOBAR

Superintendente de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 03-104811

Asunto : Remisión de información a la solicitud de patente de
Invención titulada "EL USO DE ESCITALOPRAM
ENANTIOMERICAMENTE PURO".

Solicitante: H. LUNDBECK A/S.

Yo, Luis Fernando Rincón Cuellar, abogado con tarjeta profesional N° 113438 del consejo superior de la judicatura, en mi condición de apoderado de la sociedad PROCAPS S.A. conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que por orden expresa de mi representada, con el ánimo de colaborar con esa Entidad en la decisión que sobre la patentabilidad de la solicitud de la referencia se tomará, me permito solicitarle, muy respetuosamente, dar curso a la siguiente información relativa al arte anterior relevante para que sea tomado en cuenta en el estudio de patentabilidad de la solicitud de patente de Invención de la referencia.

1. PETICIÓN.

Ruego al Señor Superintendente, **NEGAR**, en los términos de artículo 48 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, la Solicitud de Patente de Invención denominada

"EL USO DE ESCITALOPRAM ENANTIOMERICAMENTE PURO", cuyo solicitante es **H. LUNDBECK A/S**, con base en los siguientes hechos y fundamentos de derecho, relacionados con el incumplimiento de los requisitos fundamentales exigidos para la concesión de Patentes de Invención, según la legislación vigente.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 27 de noviembre de 2003, reivindicando prioridad bajo la solicitud PA200100684 del 1 de MAYO de 2001, bajo presentación de solicitud vía PCT WO02/087566 del 1 de mayo de 2003 y publicada en PCT el 7 de noviembre de 2002 y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 538, bajo NP 17., pág. 287.

2.2. La solicitud colombiana 03-104811 tiene como objeto el uso de escitalopram que comprende menos de 3 % p/p de R-Citalopram para la preparación de una composición farmacéutica, donde se utiliza el escitalopram en forma de sal de oxalato, preferentemente una sal de oxalato cristalina; donde se utiliza escitalopram con un contenido de no más de 2 % p/p de R-citalopram; donde el escitalopram no comprende mas de 1 % p/p; donde la composición farmacéutica es para el tratamiento de la depresión, en especial el trastorno de depresión mayor, trastornos neuróticos trastorno de estros agudo, trastornos de la alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual trastornos cognitivos, trastornos del control de los impulsos, trastorno por hiperactividad y déficit de la atención o drogadicción; donde la composición farmacéutica es para el tratamiento del trastorno de depresión mayor; donde el medicamento es para e tratamiento de un trastorno neurótico; y, donde la composición farmacéutica es para el tratamiento de pacientes que no han podido responder al tratamiento inicial con un ISRS convencional.

2.3. Lo primero que hay que decir es que esta solicitud de patente esta incurso en los impedimentos que consagra el artículo 21 de la Decisión 486 de la CAN, el cual indica: *“los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica de conformidad con el artículo 16 de la presente decisión, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial”*. Esto significa que en Colombia a la fecha no se conceden patente para los segundos usos. El escitalopram como tal es una sustancia activa como droga antidepresiva tratada con anterioridad en el documento EP0347066 (D1) desde diciembre de 1989.

2.4. Por otra parte se está también tratando de reivindicar un método de tratamiento para calmar o para el tratamiento de la depresión, en especial el trastorno de depresión mayor, trastornos neuróticos trastorno de estros agudo, trastornos de la alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual trastornos cognitivos, trastornos del control de los impulsos, trastorno por hiperactividad y déficit de la atención o drogadicción. La decisión 486 de la CAN establece claramente en su artículo número 20: *“No serán patentables: ...d) Los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o animales”*. De aquí se deduce claramente que el objeto de la presente solicitud no puede ser objeto de patente en Colombia.

2.5. El artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró en el apartado

interior lo que se está reclamando es un método de tratamiento. Éstos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un resultado mediante el empleo de materias o fuerzas de la naturaleza; y segundo no es repetible ya que usados los medios previstos no se obtiene siempre el mismo resultado. Por lo tanto el objeto de la presente invención no cumple con el requisito de la aplicación industrial.

2.6. Ese mismo artículo 14 se refiere a que las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afectan la novedad de la presente solicitud:

- D1 EP0347066 (1989-12-09)
- D2 WO0103694 (2001-01-18)

2.7. El documento D1 revela dos enantiomeros utilizados como droga antidepresiva tal como el escitalopram y al uso de estos enantiomeros como compuestos antidepresivos así como el posible en el uso como geriátricos o en la cura de obesidad o alcoholismo. En el documento D1 se revela una composición farmacéutica en forma de dosis con el compuesto activo de escitalopram. (Véase reivindicaciones). Adicionalmente el documento relaciona el método de síntesis, según el ejemplo 3. De hecho, en el documento anterior se revelan varias presentaciones farmacéuticas para la administración del escitalopram. A todas luces, este documento anterior revela la misma materia reivindicada en la solicitud objeto de oposición. Por lo tanto, la presente solicitud, a la luz del documento D1, carece del requisito de NOVEDAD, dado que lo que pretende se

encuentra publicado con 11 años antes de la radicación de la prioridad de la solicitud Colombiana.

2.8 El documento D2, revela la preparación de documentos que incluyen el escitalopram para el tratamiento de desordenes neuróticos, ataques de pánico y estados de ansiedad. En este documento se revelan métodos de tratamiento que incluye la administración de una cantidad efectiva de escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable en un paciente que lo necesite en forma dosificada que contiene de 1 a 50 mg diarios para tratar desordenes neuróticos, de ansiedad, estrés, compulsivos obsesivos, ataques de pánico y fobias específicas. De lo divulgado en este documento anterior y la presente solicitud objeto de oposición no se encuentra diferencia alguna, toda vez que lo pretendido comprende el mismo compuesto activo, el mismo uso y el mismo método de dosificación. Por lo tanto, el documento objeto de oposición carece de NOVEDAD con base en el documento D2. Por todo lo anterior se ha demostrado que la presente solicitud no cumple con el requisito de NOVEDAD contemplado en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN.

2.9.1. **CARECE DE NOVEDAD**: Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”*. A la fecha de prioridad, 1 de mayo de 2001, ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior la materia sobre la cual busca protección en el capítulo reivindicatorio con base en los documentos D1 y D2.

2.9.2. **CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL** La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.* La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró lo que se está reclamando es un método de tratamiento. Éstos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un resultado mediante el empleo de materias o fuerzas de la naturaleza; y segundo no es repetible ya que usados los medios previstos no se obtiene siempre el mismo resultado. Por lo tanto el objeto de la presente invención no cumple con el requisito de la aplicación industrial.

2.10. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”.* La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.11. Por consiguiente, si se concede el registro solicitado se induciría al monopolio de un producto que no cumple con los requisitos primordiales exigidos por la mencionada Decisión 486.

2.12. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente remisión y negar el registro Patente de invención denominada **“EL USO DE ESCITALOPRAM ENANTIOMERICAMENTE PURO”**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 538 del 31 de marzo de 2004, en la página 287, bajo el NP 17.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1 EP0347066 (1989-12-09)
- D2 WO0103694 (2001-01-18)

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta remisión en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

- D1 EP0347066 (1989-12-09)

- D2 WO0103694 (2001-01-18)

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas de abogado situadas en la calle 119ª N° 53-99 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,

C.C. _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 03- 104811

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

– **PCT**, FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 538,

DE FECHA 31 DE **MARZO DE 2004**, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL 01 DE **JULIO DE 2004**.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO ____ **X** ____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, DC, 27 de julio de 2007

Apoderado: Emilio Ferrero

Oficio: 9341

ASUNTO

Radicación: 03-104811

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Folios

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

- ☒Capítulo descriptivo, folios 36 a 43;
- ☒Capítulo reivindicatorio, folios 44 y 45;
- ☒Solicitud PCT/DK02/00281, en fase nacional;
- ☒Oposición, folios 67 a 106;
- ☒Solicitud del examen de patentabilidad, folios 65 y 66.

Objeto de la invención:

El título de la invención es "USO DE ESCITALOPRAM ENANTIOMÉRICAMENTE PURO".

El objeto de la presente solicitud se refiere al uso de escitalopram, con el nombre de enantiomero puro.

Reivindicaciones de uso

De acuerdo con la legislación colombiana el uso que se reclama en las reivindicaciones 1 a 9 (folios 44 a 45) no se considera para protección por patente, como se lee en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina"... Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones sean de

productos o procedimientos en todos los campos de la tecnología...”; AQUÍ NO se hace alusión al uso.

Los usos o segundos usos no son patentables, de conformidad con la sentencia del TJAC 89-AI-2000.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión establece: *“El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.*

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40.”

No	Documento No.	Título	Fecha de Publicación
D1	EP0347066	New enantiomers and their isolation	20- dic-1989
D2	WO0103694	Treatmen of neurotic disorders	18-ene-2001

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

Los documentos anexados en la oposición coinciden exactamente con los documentos citados en el examen preliminar de búsqueda, y con los del estado de la técnica más próxima encontrada.

En cumplimiento con este artículo, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la Novedad:

El art.16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica."* *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".*

La solicitud en estudio se refiere a un método de tratamiento con R-escitalopram para la depresión, el tratamiento consiste en usar una composición farmacéutica que contiene R-escitalopram y se reivindica las composiciones que comprenden R-escitalopram.

-La anterioridad D1 enseña métodos para la resolución de una mezcla racémica que contiene escitalopram, para obtener los esteroisómeros puros, con los cuales se preparan medicamentos. También están descritos medicamentos específicamente que contienen los enantiómeros puros, e igualmente se conocían sus efectos farmacológicos, por lo tanto la presente no tiene novedad.

-La anterioridad D2, se enseña el uso de escitalopram como enantiómero puro, en medicamentos en las unidades reclamadas como nuevas en la presente solicitud.

Además se debe tener en cuenta que la Decisión 486 de la C.A.N dice:
Artículo 21.- Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, de conformidad con el artículo 16 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial.

No	Documento:	Reivindicaciones afectadas:	Requisito afectado
D1	EP0347066	1 a 16	Novedad
D2	WO0103694	1 a 16	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente

comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la circular única No. 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 03 AGO 2007

CONCEPTO TÉCNICO No 1206	EXAMINADOR TÉCNICO: Código No.202012
--------------------------	--------------------------------------