



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.**

03104811

54. **TÍTULO** El uso de Escitalopram Enantiomericamente
Puro.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A 61 K 31/343.

71. **SOLICITANTE** H LundBek A/S.

DOMICILIO Valby - Copengue, Dinamarca.

74. **APODERADO** Emilio Ferreiro
Codigo No 1092.

22. **BOGOTÁ, D. C.,** ^

QF SS.



03 104811 00

PETITORIO

Radicación : 03104811 00000000

Folios: 61

Fecha (AMD): 2003-11-27 16:50:58

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1	SOLICITUD DE:		
	☒ Patente de Invención.	☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
	☐ Capítulo I.	☒ Capítulo II.	
2	SOLICITANTE (71)	Nombre: H. LUNDBECK A/S sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca Dirección: Ottilavej 9 DK-2500 Valby-Copenague Dinamarca Domicilio: Valby-Copenague Dinamarca	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: _____
3	REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax:: 217 92 11 E-mail: <u>clientes@camvp.com.</u> Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: <u>438.019</u> T.P. <u>31.929</u>
4	INVENTOR (ES) (72)	1. Connie SANCHEZ Østerager 58, DK-2600 Glostrup, Dinamarca. 3- ARNE MØRK Parkloden 23, DK-2760 Måløv, Dinamarca.	
		2- Jesper LYNG JENSEN Jenslevvej 68, DK-4070 Kirke Hyllinge, Dinamarca.	
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/DK02/00281</u> Publicación Internacional No. <u>WO 02/087566 A1</u> Fecha: <u>1 de mayo de 2002</u> Fecha : <u>7 de noviembre de 2002</u>		
6	Título (54) EL USO DE ESCITALOPRAM ENANTIOMÉRICAMENTE PURO		
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/343</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen DK.	(32) Fecha <u>1 de mayo de 2001</u>
			(31) Número de Solicitud <u>PA 2001 00684</u>

9

Comprobante de pago No.: 03-85.515

Fecha: 24 de noviembre de 2003

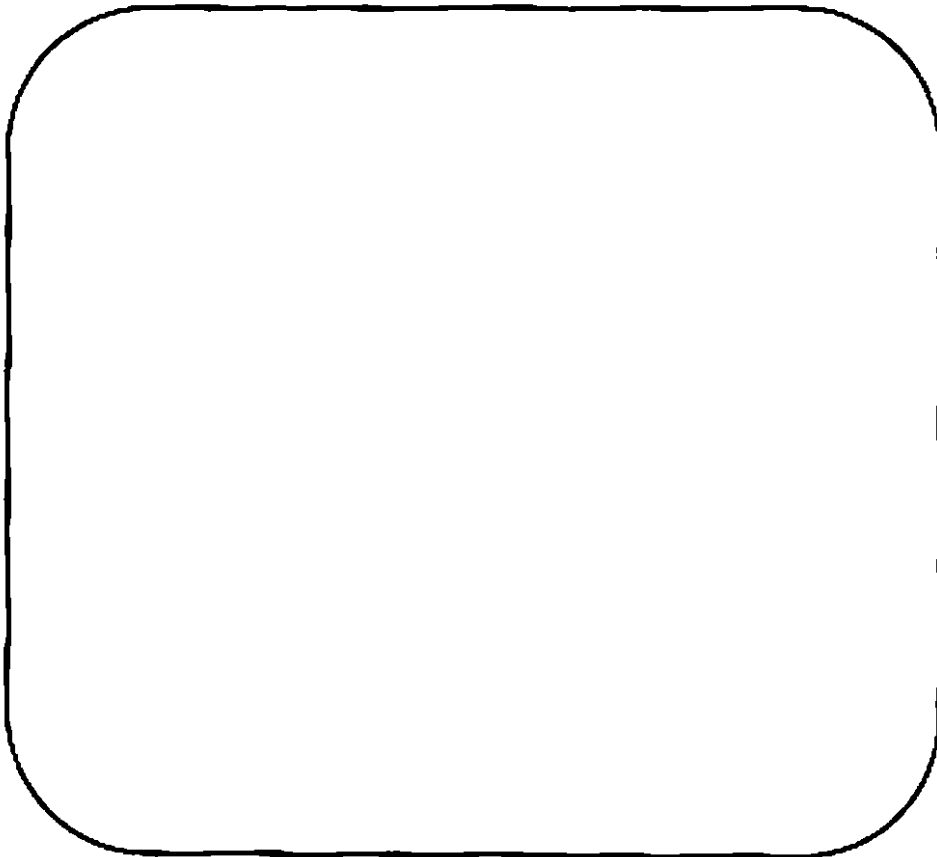
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA:



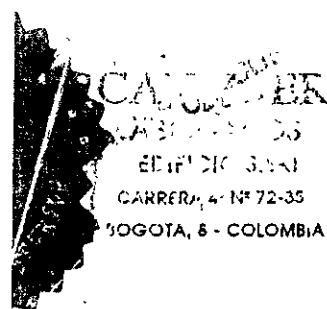
12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

 MRE/mrm.



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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

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

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

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

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

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

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

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

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen

Signature Firma

John Meidahl Petersen

Patent Department

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

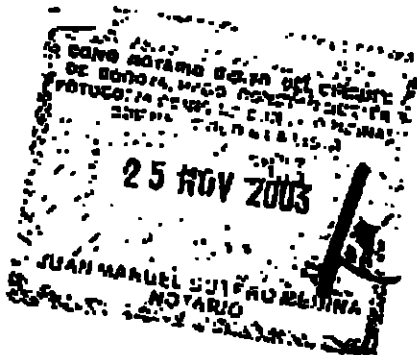
164033 06 0001.2101 12.06.98 RA
60100-02364/98 200.00 K

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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



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

John Meidahl Petersen,

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

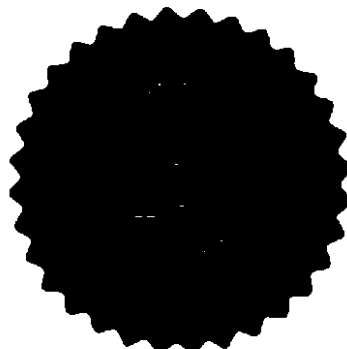
H. LUNBECK A/S,

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

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

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



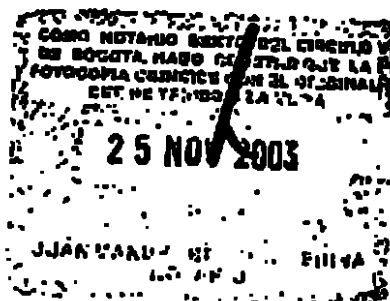
Derechos: 200,- DKK.



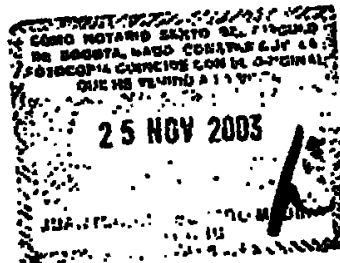
SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY
COPENHAGUE, EL 11 JUNIO 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

Juan Carlos
JUAN CARLOS



Notary public of the
District

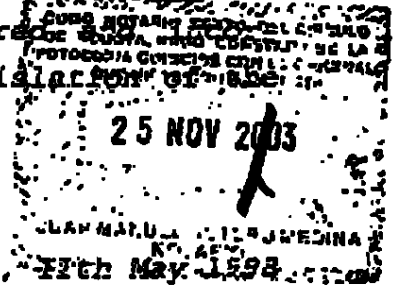




The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

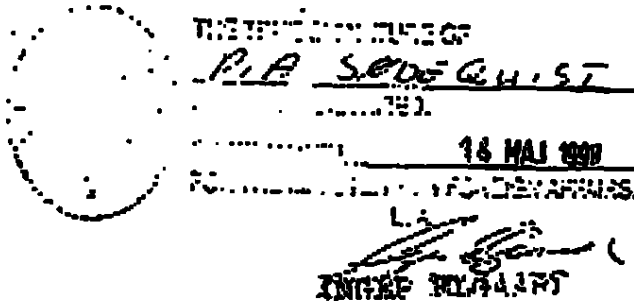
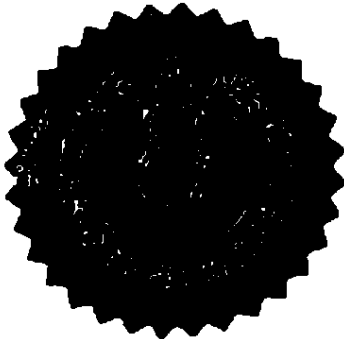
"H. LUNDECK A/S"
Otteliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

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



Copenhagen, 11th May 1994

Pia Sødequist



7

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

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

CERTIFICA:

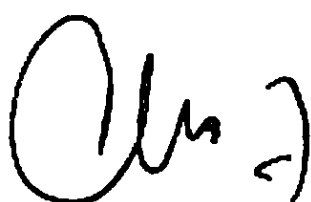
Que la Sra. Ingor Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

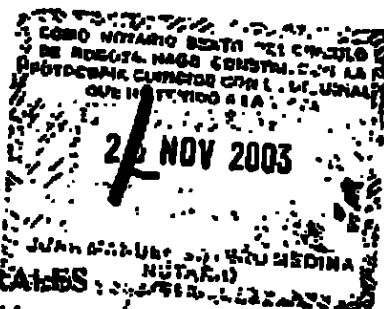
Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Moidghl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

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

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.


CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia



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



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

90 JUL - 1 1990: 60
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFERIN APT 6

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

651248
Cuba
DOCUMENTOS DE SERVICIO
LAS FOLIOJONES INDICADAS

COMO NOTARIS CERTO DEL COPIADO
DE BOCETA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONFORME CON EL ORIGINAL
QUE ME TRUJERON A LA LEGALIZACION
25 NOV 2005
JUAN M

82

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

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

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

Documento escrito en inglés y español por medio del cual

H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN CAVALIER,

GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PAZ ARDUBO

y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.

(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

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

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

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

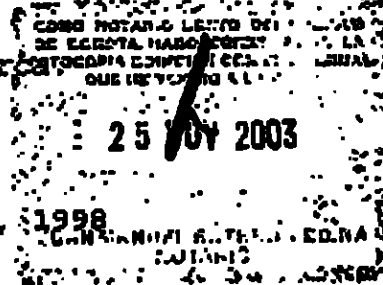
atestigua que

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

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

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sædequist



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

Nº 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague,
Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard,
el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

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

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

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

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

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

90 JUL 14 PM 12:18

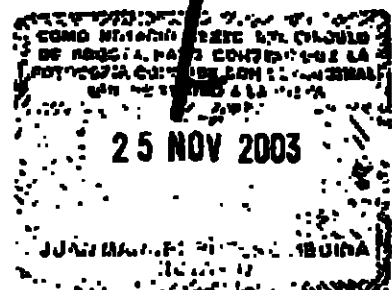
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

054833

COPIA FIRMA APTA PARA
DOCUMENTO DESMPE
LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRANSMISION E INTERPRETACION
Del 034 de mayo 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA



QUE NO ASISTIERA DEL DEDUJO DE FIANZA
BOGOTÁ, HACIENDO CONSTAR QUE LUIS J. GARCÍA
Luis J. García
CORRIGIÓ LA CULPA A FAVOR DE LA FIANZA POR
EL FOLIO EN ESTA NOTARÍA
SANTAFÉ DE BOGOTÁ. 14 JUL 1998


COPIA NOTARIAL DEL DEDUJO DE FIANZA
DE NOTARÍA, HACIENDO CONSTAR QUE LUIS J. GARCÍA
FOTOCOPIÓ CON SUSE SUSE EL DEDUJO DE FIANZA
QUE SE HUBO LEYÓ
25 NOV 2003
JUAN MALDONADO
NOTARIO

CAVELIER
ABOGADOS

WEBSITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@continental.net.co

PRINCIPAL 545 N
CARRERA 4 N.º 72 - 25
BOGOTÁ D. C. COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 317-9211 (57) (1) 317-9985

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

Poderdante: H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

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

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

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

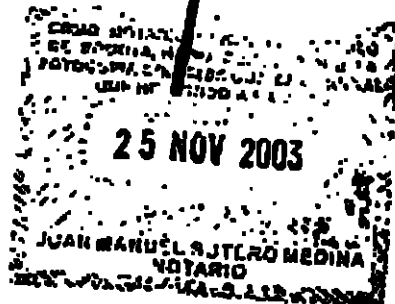
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. N.º 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

PROCESO DE...

14 AGO. 1998

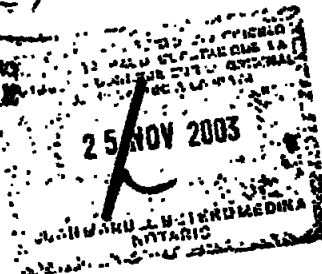
Señor C. ...
... GARCIA MENDEZ B. JESUS S.

[Handwritten signature]

2897424
438079

852-31929

... (s) firma(s) que
... documento es (son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En consecuencia se firma esta diligencia.



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

ASSIGNMENT

We,

Connie Sanchez
Østerager 58
2600 Glostrup
DENMARK

Jesper Lyng Jensen
Jenslevvej 68
4070 Kirke Hyllinge
DENMARK

Arne Mørk
Parkladden 23
2760 Måløv
DENMARK

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
9, Othilievej
DK-2500 COPENHAGEN-Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in Danish Patent Application No. PA 2001 00684 filed on 1 May 2001, entitled

"The use of enantiomeric pure escitalopram"

and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

22-05-01
Place & Date

Connie Sanchez
Connie Sanchez, inventor

31/5-01
Place & Date

Jesper Lyng Jensen
Jesper Lyng Jensen, inventor

31/5-01
Place & Date

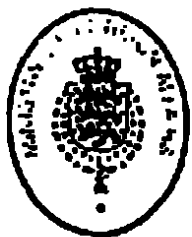
Arne Mørk
Arne Mørk, inventor

Grundr's. 074984 70630-010

05 09.20 02 FA
10.1. K

True copy certified
this 5th day of September 2003
Notariate of Copenhagen, Denmark.

G. Noer
Anna Noer
notar



THE TRUE SIGNATURE OF
Anna Noer
IS HEREBY CERTIFIED.
COPENHAGEN, 15 September 2003
FOR THE MINISTER FOR FOREIGN AFFAIRS.
B.A.
Karen Camacho
KAREN CAMACHO

PAGADO	
Impuesto de Timbre	
<u>OCHO</u>	dólares US\$ <u>800</u>
Derechos Consulares	
<u>QUINCE</u>	dólares US\$ <u>1500</u>

**EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA**

Fecha..... 2003-10-31 No: 1346
Previa la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este docu-
mento es similar a la REGISTRADA aquí por
KAREN CAMACHO, FUNCIONARIA
DEL M.R.E. DE DINAMARCA

Maria Lucia Fernandez
MARIA LUCIA FERNANDEZ
Encargada de Funciones Consulares

MINISTERIO DE
ASUNTO
DEL
10-31-03

MINISTERIO DE
ASUNTO
DEL
10-31-03

TRADUCCIÓN OFICIAL N . 24.11/03 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante resolución No. 2879 de 1995 y registrada ante el Ministerio de Relaciones Exteriores.

TRASPASO

Nosotros,

Connie Sanchez ✓
Osterager 58
2600 Glostrup
DINAMARCA

Jesper Lyng Jensen ✓
Jenslevvej 68
4070 Kirke Hyllinge
DINAMARCA

Arne Mork ✓
Parkladden 25
2760 Malov
DINAMARCA

Como inventores, por el presente acordamos ceder y por el presente cedemos, transferimos y entregamos a

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 COPENHAGEN - Valby
DINAMARCA

(en adelante el Cesionario), sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo derecho, título e interés en y a toda la materia que hemos inventado y revelado en la Solicitud de Patente Danesa No. PA 2001 00684, presentada el 1 de mayo de 2001, titulada

"Uso de escitalopram de enantiomérico puro"

y en y a cualquiera y toda solicitud divisional de la misma; y en y a todas las solicitudes de patente y todo Derecho por Convención y Tratado de cualquier en todos los países del mundo, para toda dicha materia.

Además, acordamos que comunicaremos a dicho cesionario o a sus representantes cualquier hecho que conozcamos sobre dicha invención y testificaremos en cualquier proceso legal, firmaremos todos los documentos legales, ejecutaremos todos los documentos de traspaso necesarios para que toda y cualquier patente otorgada a dicha invención sea expedida a dicho cesionario, tomaremos todos los juramentos correctos y en general haremos todo lo necesario o aconsejable para ayudar a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y exigir la protección apropiada para dicha invención.

El traspaso no implica el pago de una contraprestación superior a DKK 10 000.

22-05-01
Lugar y fecha

(Firma)
Connie Sanchez, inventora

31/5-01
Lugar y fecha

(Firma)
Jesper Lyng Jensen, inventor

31/5-01
Lugar y fecha

(Firma)
Arne Mork, inventor

Copia fiel certificada hoy 5 de septiembre de 2003. Notariado de Copenhague, Dinamarca. (Firmado) Anna Noer, Notario (sello de oblea)

(Al dorso) Por el presente se certifica la firma genuina de Anna Noer.

Copenhague, 15 de septiembre de 2003

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

B.A.

(Firmado) KAREN CAMACHO

(En español) Certificación de la firma que antecede expedida por el Consulado de Colombia en Estocolmo, Suecia, con fecha 31 de octubre de 2003, bajo el No. 1346. Firmada por MARIA LUCIA FERENANDEZ, Encargada de Funciones Consulares.

Legalización de la firma que antecede expedida por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES el 12 de noviembre de 2003, bajo el No. 498721, firmada por el Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y correcta de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 3003-841-006-1

NPCL 3003 - ID 118

NOV 14/03

Maria Elvira Martelo
TRADUCCION No. 24 11/03
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

[illegible]

GOV. NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE
 ADO CONSTA QUE LA
 REGIS TRADA POR
 EN ESTA LOTERIA
 18 NOV. 2003

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION
3, rue de la Harpe, CH-1001 Nyon, Switzerland
P.O. Box 680, CH-1001 Nyon, Switzerland
Tel: +41 (0)22 610 6200
Fax: +41 (0)22 610 6201
E-mail: ipcp@wipo.int
Web: www.wipo.int/ipcp

(43) International Publication Date
7 November 2002 (07.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/087566 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/343,
A61P 25/00, 25/22, 25/24

(21) International Application Number: PCT/DK02/00281

(22) International Filing Date: 1 May 2002 (01.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA 2001 00684 1 May 2001 (01.05.2001) DK

(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). LYG
JENSEN, Jesper [DK/DK]; Jenslevvej 68, DK-4070 Kirke
Hyllinge (DK). MØRK, Arne [NO/DK]; Parkladden 23,
DK-2760 Måløv (DK).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (util-
ity model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, ~~CO~~, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (util-
ity model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE
(utility model), EE, ES, FI (utility model), 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/087566 A1

(54) Title: THE USE OF ENANTIOMERIC PURE ESCITALOPRAM

(57) Abstract: The present invention relates to the use of enantiomeric pure escitalopram and/or of low dose medicaments thereof for the improved treatment of depression, in particular major depression disorder, neurotic disorders, acute stress disorder, eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, dysthymia, pre-menstrual syndrome, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder or drug abuse. The medicaments may also be used in the treatment of major depression disorder in "treatment resistant" patients.

The use of enantiomeric pure escitalopram

The present invention relates to the use of enantiomeric pure 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, in particular medicaments for the treatment of major depression disorder.

10 Background of the Invention

Selective serotonin reuptake inhibitors (hereinafter called SSRIs) such as citalopram have become first-choice therapeutics in the treatment of depression, certain forms of anxiety and social phobias, because they are effective, well-tolerated and have a favourable safety profile compared to the classic tricyclic antidepressants.

However, clinical studies on depression and anxiety disorders indicate that non-response or resistance to SSRIs, i.e. where at least a 40-60% reduction in symptoms has not been achieved during the first 6 weeks of treatment, is substantial, namely up to 30%.

20

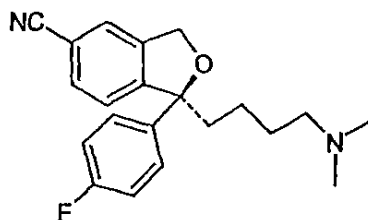
Moreover, there is the delay in therapeutic effect of SSRIs. Sometimes symptoms even worsen during the first weeks of treatment. Even in responders to SSRIs, several weeks of treatment are necessary to achieve a relief in symptoms.

25 In addition, sexual dysfunction is a side-effect common to all SSRIs.

Without addressing these problems, real progress in the pharmacotherapy of depression and anxiety disorders is not likely to happen.

30 Escitalopram is the S-enantiomer of the well-known antidepressant drug citalopram and has the following structure:

CONFIRMATION COPY



Formula I

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, its potential antidepressant effect of said enantiomer is also disclosed. It appears that substantially all the 5-HT-reuptake inhibiting effect and accordingly the antidepressant effect is in the S-enantiomer. In view of the stereo-selectivity, escitalopram is expected to be two times as potent as the racemate in the treatment depression.

- 10 WO 103694 A1 relates to the use of escitalopram in the treatment of neurotic disorders, including anxiety states and panic attacks.

It has now, surprisingly, been found that the presence of R-citalopram has a negative impact on the effect of escitalopram and escitalopram has been found in pharmacological and clinical studies to be substantially more than two times as potent as the racemate. Furthermore, escitalopram has been found to show a faster onset of action in animal models and clinical studies than the racemate and other SSRIs and to give a more full response in various animal models. Finally, clinical studies have indicated that escitalopram may be an effective medicament in the treatment of depression in patients that do not respond to conventional SSRIs.

The mechanism behind the surprising negative impact of the R-enantiomer on the effect of the S-enantiomer is not known. One possible explanation could be that the R-enantiomer may have a negative influence on the transport of the S-enantiomer over the blood brain barrier. Alternatively, R-citalopram may convey local feed-back inhibition of 5-HT release or the R-enantiomer may modulate the effect of the S-enantiomer.

Description of the invention

Accordingly, the present invention thus relates to the use of escitalopram in low doses and/or comprising less than 3 % w/w of R-citalopram for the preparation of a
5 pharmaceutical composition.

In a further aspect, the invention relates to a pharmaceutical composition characterised in that it comprises escitalopram with less than 3 % w/w of R-citalopram as an active
10 ingredient.

In yet another aspect, the invention relates to the use of escitalopram for the treatment of major depression disorder characterised in that it is used in a daily dose of less than 10 mg of escitalopram.

15 As mentioned above, the present invention is based on the finding that R-citalopram has a negative impact on the effect on escitalopram. This may be shown in functional in-vivo pharmacological models and studies of 5-HT-reuptake effect and or in behaviour models, for example depression models.

20 Escitalopram has also been found to give a significant improvement compared to the double amount of citalopram-racemate and/or to give a more full response. So, it has been found in fixed dose studies that escitalopram in a dose of 10 mg has at least same effect as citalopram in a dose of 40 mg as determined by the MADRS rating scale and Clinical Global Impression (severity as well as improvement).

25 Escitalopram has also been found in animal models to give a faster response than citalopram-racemate. This has i.a. been found in the Chronic Mild Stress model (Willner P., Psychopharmacology 1997, 134, 319-329). This effect has been confirmed in an 8-week, double-blind, randomised, placebo-controlled, flexible-dose study that compared
30 escitalopram and citalopram to placebo in primary care patients with major depression disorder. The patients received 10 mg escitalopram (155 patients), 20 mg citalopram (160 patients) and placebo (154 patients). Escitalopram showed effects after one week whereas citalopram did not show significant effect.

All these effects are very surprising in view of the prior art suggesting that the R-enantiomer does not influence the effect of the S-enantiomer and, accordingly that escitalopram should only be twice as potent as the racemate.

- 5 As a further advantage, the fact that escitalopram is effective in lower doses suggests that effective treatment with less side effects may be obtained, in particular, a reduced amount of serotonin reuptake inhibitor may reduce the risk of SSRI-induced sexual dysfunction and sleep disturbances.

10 **Detailed description of the invention**

The escitalopram is preferably used as an oxalate salt, preferably a crystalline oxalate salt.

- 15 Furthermore, in the escitalopram used, R-citalopram is preferably not present in an amount exceeding 2% w/w, most preferably 1% w/w. The percentage of R-citalopram is throughout the description given as w/w % compared to the amount of escitalopram present.

- 20 The pharmaceutical composition of the invention is preferably for the treatment of depression, in particular major depression disorder, neurotic disorders, acute stress disorder, eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, dysthymia, premenstrual syndrome, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder or drug abuse.

- 25 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.

- 30 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.

- 5 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 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.

10

Based on the pharmacological and clinical studies, preferred indications are major depression disorder and obsessive compulsive disorder.

Other preferred uses are treatment of neurotic disorders.

15

- In particular, the composition may be useful for treatment of patients who have failed to respond to initial treatment with a conventional SSRI, in particular patients with major depression disorder who have failed to respond to initial treatment with a conventional SSRI. Such treatment resistant patients may in particular be defined as patients who do not achieve an alleviation in symptoms of 40-60% by treatment with citalopram or other marketed SSRIs. Further definitions are given in Kornstein SC and Schneider RK, Clinical features of treatment-resistant depression *J Clin Psychiatr* 2001, 62, Suppl 16, 18-25; Sackeim HA, The definition and meaning of treatment-resistant depression, *J. Clin Psychiatr* 2001, 62 Suppl 16, 10-17; and Nierenber AA and DeCecco LM, Definitions of antidepressant treatment response, remission, non-response, partial response, and other relevant outcomes: A focus on treatment-resistant depression *J Clin Psychiatr* 2001, 62 Suppl 16, 5-9.

- 25 The pharmaceutical composition according to the invention may comprise escitalopram in a unit dose preparation containing 2.5 to 20 mg escitalopram.

30 In view of the potent effect of the escitalopram used according to the invention, it may be effective in low doses, i.e. daily doses lower than 10 mg escitalopram, for example 7.5 mg

or lower, such as 7.5 or 5 mg pr day.

The pharmaceutical composition according to the invention is preferably an oral formulation, preferably a tablet.

5

Thus, tablets may be prepared by mixing the active ingredient with ordinary adjuvants and/or diluents and subsequently compressing the mixture in a conventional tableting machine. Examples of adjuvants or diluents comprise: corn starch, potato starch, talcum, magnesium stearate, gelatine, lactose, gums, and the like. Any other adjuvants or additives
10 usually used for such purposes such as colourings, flavourings, preservatives etc. may be used provided that they are compatible with the active ingredients.

Solutions for injections may be prepared by dissolving the active ingredient and possible additives in a part of the solvent for injection, preferably sterile water, adjusting the solution
15 to desired volume, sterilisation of the solution and filling in suitable ampules or vials. Any suitable additive conventionally used in the art may be added, such as tonicity agents, preservatives, antioxidants, etc.

Clinical Study

20

A total of 471 patients were randomised into the study. The *all-patient-treated set* comprised 469 patients and the *full-analysis set* comprised 468 patients. In the *full-analysis set* there were 155 patients in the escitalopram group, 159 patients in the citalopram group, and 154 patients in the placebo group.

25

There was an approximately 3 to 1 ratio of women to men in each treatment group, and almost all patients were Caucasian. The mean age was 43 years (SD 11). At baseline, the mean MADRS total score was approximately 29 for the treatment group, which signifies moderate to severely ill patients.

30

The efficacy analysis of the adjusted mean change in MADRS total score showed a significantly superior therapeutic effect for escitalopram *versus* placebo from Week 1 ($p=0.023$) to Week 4 ($p=0.002$) (observed cases). At Week 4, the adjusted mean change in

MADRS total score (last observation carried forward) for escitalopram *versus* placebo was 2.7 points ($p=0.002$) compared to a statistically insignificant change of 1.5 points for citalopram *versus* placebo.

- 5 Escitalopram was significantly superior to placebo both on the CGI improvement and severity subscale from Week 1 ($p<0.05$)(observed cases) onwards, while citalopram was not statistically different from placebo during the 4-week period. At Week 4 (last observation carried forward), escitalopram was statistically significantly superior to placebo while there was no statistically significant difference between citalopram *versus* placebo.

CLAIMS

1. Use of escitalopram comprising less than 3% w/w of R-citalopram for the preparation of a pharmaceutical composition.
5
2. The use according to claim 1, characterised in that escitalopram is used as an oxalate salt, preferably a crystalline oxalate salt.
3. The use according to claim 1 or 2, characterised in that escitalopram comprising not
10 more than 2% w/w R-citalopram is used.
4. The use according to claim 3, characterised in that escitalopram comprising not more than 1% w/w.
- 15 5. The use according to any of Claims 1 – 4, characterised in that the pharmaceutical composition is for treatment of depression, in particular major depression disorder, neurotic disorders, acute stress disorder, eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, dysthymia, pre-menstrual syndrome, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder or drug abuse.
20
6. The use according to Claim 5, characterised in that the pharmaceutical composition is for treatment of major depression disorder.
7. The use according to Claim 5, characterised in that the medicament is for treatment
25 of a neurotic disorder.
8. The use according to any of Claims 5 to 7, characterised in that the pharmaceutical composition is for treatment of patients who have failed to respond to initial treatment with a conventional SSRI.
30
9. The use according to Claims 8, characterised in that the pharmaceutical composition is for treatment of patients with major depression disorder who have failed to

respond to initial treatment with a conventional SSRI.

- 5
10. Pharmaceutical composition, characterised in that it comprises escitalopram with less than 3% w/w of R-citalopram as an active ingredient.
11. Pharmaceutical composition of claim 10, characterised in that it comprises escitalopram with not more than 2% w/w of R-citalopram as an active ingredient.
- 10 12. Pharmaceutical composition according to claim 11, characterised in that it comprises escitalopram with not more than 1% w/w.
13. Pharmaceutical composition according to any of claims 10 to 12, characterised in that it is a unit dose preparation containing 2.5 to 20 mg escitalopram.
- 15 14. Pharmaceutical composition according to claim 13, characterised in that it is a unit dose preparation containing not more than 10 mg escitalopram.
15. Pharmaceutical composition according to claim 14, characterised in that it is a unit dose preparation containing not more than 7.5 mg escitalopram, preferably 5.0 mg.
- 20 16. Pharmaceutical composition according to any of claims 10 to 15, characterised in that it is a oral formulation, preferably a tablet.
- 25 17. Use of escitalopram for the treatment of major depression disorder characterised in that it is used in a daily dose of less than 10 mg of escitalopram.
18. Use of escitalopram for the treatment of major depression disorder characterised in that it is used in a daily dose of 7.5 mg or less of escitalopram.
- 30 19. Use of escitalopram for the treatment of major depression disorder characterised in that it is used in a daily dose of 5.0 mg of escitalopram.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: A61K 31/343, A61P 25/00, A61P 25/22, A61P 25/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, CHEM.ABS.DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0347066 A1 (H. LUNDBECK A/S), 20 December 1989 (20.12.89) --	1-19
X	WO 0103694 A1 (H. LUNDBECK A/S), 18 January 2001 (18.01.01) -- -----	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 July 2002

Date of mailing of the international search report

22-07-2002

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

CAROLINA GÓMEZ LAGERLÖF/BS
Telephone No. +46 8 782 25 00

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17-19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Claims 17-19 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

06/07/02

International application No.

PCT/DK 02/00281

28

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP	0347066	A1	20/12/89	SE 0347066 T3	
				AT 119896 T	15/04/95
				AU 623144 B	07/05/92
				AU 3629589 A	04/01/90
				CA 1339568 A	02/12/97
				CY 2081 A	16/10/98
				DE 68921672 D,T	27/07/95
				DK 11593 A	01/02/93
				DK 170280 B	24/07/95
				DK 259989 A	15/12/89
				ES 2068891 T	01/05/95
				FI 91527 B,C	31/03/94
				FI 98627 B,C	15/04/97
				FI 892823 A	15/12/89
				FI 941829 A	20/04/94
				FI 20000507 A	06/03/00
				GB 8814057 D	00/00/00
				GR 3015889 T	31/07/95
				HK 139596 A	02/08/96
				HU 211460 B	28/11/95
				HU 9500496 A	28/09/95
				IE 65734 B,L	15/11/95
				IE 891859 L	14/12/89
				IL 90465 A	24/01/95
				JP 2036177 A	06/02/90
				JP 3038204 B	08/05/00
				JP 3044253 B	22/05/00
				JP 11292867 A	26/10/99
				MX 9203346 A	31/08/92
				NO 172892 B,C	14/06/93
				NO 892447 A	15/12/89
				NZ 229426 A	21/12/90
				PT 90845 A,B	29/12/89
				US RE34712 E	30/08/94
				US 4943590 A	24/07/90
				ZA 8904476 A	25/04/90
WO	0103694	A1	18/01/01	AU 5806100 A	30/01/01
				BR 0011578 A	26/03/02
				CZ 20020070 A	17/04/02
				EP 1200081 A	02/05/02
				NO 20020062 A	07/01/02
				TR 200200014 T	00/00/00

PCT REQUEST

1/5

359 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 01.05.2002 02:00:07 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2002)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Danish Patent and Trademark Office (RO/DK)
0-7	Applicant's or agent's file reference	359 WO
I	Title of invention	THE USE OF ENANTIOMERIC PURE ESCITALOPRAM
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	H. LUNDBECK A/S
II-5	Address:	Ottiliavej 9 DK-2500 Valby-Copenhagen Denmark
II-6	State of nationality	DK
II-7	State of residence	DK
II-8	Telephone No.	+45 36 30 13 11
II-9	Facsimile No.	+45 36 44 45 32
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	SANCHEZ, Connie
III-1-5	Address:	Østerager 58 DK-2600 Glostrup Denmark
III-1-6	State of nationality	DK
III-1-7	State of residence	DK

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	LYNG JENSEN, Jesper
III-2-5	Address:	Jenslevvej 68 DK-4070 Kirke Hyllinge Denmark
III-2-6	State of nationality	DK
III-2-7	State of residence	DK
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	MØRK, Arne
III-3-5	Address:	Parkloddan 23 DK-2760 Måløv Denmark
III-3-6	State of nationality	NO
III-3-7	State of residence	DK
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT

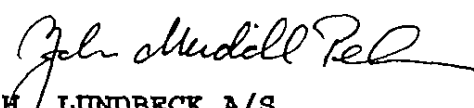
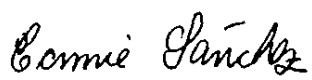
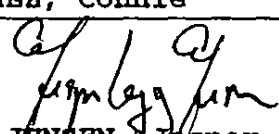
31

V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT (patent and utility model) AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN <u>CO</u> CR CU CZ (patent and utility model) DE (patent and utility model) DK (patent and utility model) DM DZ <u>EC</u> EE (patent and utility model) ES FI (patent and utility model) 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 <u>MX</u> MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK (patent and utility model) SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW	
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	01 May 2001 (01.05.2001)	
VI-1-2	Number	PA200100684	
VI-1-3	Country	DK	
VII-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

359 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 01.05.2002 02:00:07 PM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	7	-
IX-3	Claims	2	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	15	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the International application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	H. LUNDBECK A/S	
X-1-2	Name of signatory	MEIDAHN PETERSEN, John	
X-1-3	Capacity	Director of Corporate Patents	
X-2	Signature of applicant, agent or common representative		
X-2-1	Name (LAST, First)	SANCHEZ, Connie	
X-3	Signature of applicant, agent or common representative		
X-3-1	Name (LAST, First)	LYNG JENSEN, Jesper	
X-4	Signature of applicant, agent or common representative		
X-4-1	Name (LAST, First)	MØRK, Arne	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/SE

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 17 January 2003 (17.01.03)		IMPORTANT INFORMATION	
Applicant's or agent's file reference 359 WO			
International application No. PCT/DK02/00281	International filing date (day/month/year) 01 May 2002 (01.05.02)	Priority date (day/month/year) 01 May 2001 (01.05.01)	
Applicant H. LUNDBECK A/S et al			

- The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:
EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR
National : AU, BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK, US
- The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:
AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National : AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, MZ, NZ, OM, PH, PT, SD, SE, SG, SI, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer: Javier CALDERON (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8567
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

3X

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:
H. LUNDBECK A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby-Copenhagen
Denmark

Date of mailing (day/month/year) 07 November 2002 (07.11.02)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference 359 WO			
International application No. PCT/DK02/00281	International filing date (day/month/year) 01 May 2002 (01.05.02)	Priority date (day/month/year) 01 May 2001 (01.05.01)	
Applicant H. LUNDBECK A/S et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has **communicated**, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:
KP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE,AG,AL,AM,AP,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EA,EC,
EE,EP,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,
MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OA,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,
TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on
07 November 2002 (07.11.02) under No. WO 02/087566

4. **TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into national phase**

The applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph** be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of **19 months** from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of the designated Office. For further details, see PCT Gazette No.44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, **time limits other than the 30-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For **regular updates on the applicable time limits** (20,21,30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the PCT Gazette, the PCT Newsletter and the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a **demand for international preliminary examination**, see the PCT Applicant's Guide, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II.)

It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.91.11

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
2500 Copenhagen Valby
DANEMARK

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)Date of mailing
(day/month/year) 11.03.2003Applicant's or agent's file reference
359 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/DK02/00281 ✓International filing date (day/month/year)
01/05/2002Priority date (day/month/year)
01/05/2001Applicant
H. LUNDBECK A/S et al. ✓

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized officer

Senkel, H

Tel. +49 89 2399-8071



El uso de escitalopram enantioméricamente puro

La presente invención se relaciona con el uso de escitalopram enantioméricamente puro (INN-nombre) que es el enantiómero S de la conocida droga antidepresiva citalopram, es decir, (S)-1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de medicamentos, en especial medicamentos para el tratamiento del trastorno de la depresión mayor.

Antecedentes de la Invención

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (en adelante denominados ISRS) tales como el citalopram se han convertido en la terapéutica de elección en el tratamiento de la depresión, ciertas formas de ansiedad y fobias sociales, puesto que son eficaces, bien tolerados y tienen un perfil de seguridad favorable en comparación con los clásicos antidepresivos tricíclicos.

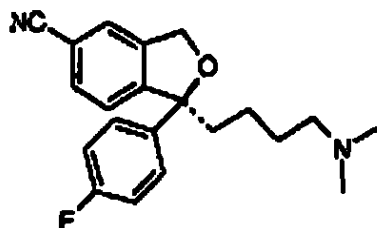
Sin embargo, los estudios clínicos sobre la depresión y los trastornos de ansiedad indican que la falta de respuesta o resistencia a los ISRS, es decir cuando no se ha alcanzado una reducción de los síntomas de por lo menos 40-60 % durante las primeras 6 semanas de tratamiento, es considerable, es decir, de hasta 30 %.

Más aun, se registra una demora en el efecto terapéutico de los ISRS. En ocasiones, los síntomas incluso empeoran durante las primeras semanas de tratamiento. Aun en personas que responden a los ISRS, se necesitan varias semanas de tratamiento para obtener un alivio de los síntomas.

Además, la disfunción sexual constituye un efecto secundario común a todos los ISRS.

Sin enfrentar estos problemas, no es probable que se logre un verdadero progreso en la farmacoterapia de la depresión.

El Escitalopram es el enantiómero S de la conocidísima droga antidepresiva citalopram y tiene la siguiente estructura:



Fórmula I

En la patente de los Estados Unidos No: 4.393.590 se describe el Escitalopram y un método para su preparación. También se describe la estereoselectividad del citalopram, es decir, el inhibidor de la recaptación de 5-HT en el enantiómero S, y en consecuencia, el efecto antidepresivo potencial de dicho enantiómero.

WO 103694 se relaciona con el uso del escitalopram en el tratamiento de los trastornos neuróticos.

Últimamente se ha encontrado con sorpresa que la presencia de R-citalopram tiene un impacto negativo sobre el efecto del escitalopram y, en los estudios farmacológicos y clínicos, se ha encontrado que el escitalopram es prácticamente más de dos veces más potente que el racemato. Más aun, se ha observado que el escitalopram exhibe un advenimiento de la acción más rápido en modelos animales y estudios clínicos que el racemato y otros ISRS, y que brinda una respuesta más completa en diversos modelos animales. Por último, los estudios clínicos han indicado que el escitalopram puede ser un medicamento efectivo en el tratamiento de la depresión en pacientes que no responden a los ISRS convencionales.

El mecanismo detrás del sorprendente impacto negativo del enantiómero R sobre el efecto del enantiómero S no ha sido dilucidado aún. Una explicación posible sería que el enantiómero R puede tener influencia negativa sobre el transporte del enantiómero S sobre la barrera sanguínea cerebral. Por otro lado, el R-citalopram puede transmitir la inhibición de realimentación local de la liberación de 5-HT o el enantiómero R puede modular el efecto del enantiómero S.

Descripción de la Invención

En consecuencia, la presente invención se relaciona así con el uso del escitalopram en bajas dosis y/o con un contenido de menos de 3 % en peso de R-citalopram para la preparación de una composición farmacéutica.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que se caracteriza por comprender escitalopram con menos de 3 % p/p de R-citalopram como ingrediente activo.

En un aspecto más, la invención se relaciona con el uso del escitalopram para el tratamiento del trastorno de la depresión mayor que se caracteriza por el hecho de que se lo utiliza en una dosis diaria inferior a 10 mg de escitalopram.

Como se mencionara anteriormente, la presente invención presente invención se basa en el hallazgo de que el R-citalopram tiene un impacto negativo sobre el efecto del escitalopram. Esto se puede poner de manifiesto en modelos farmacológicos funcionales in vivo y en estudios del efecto de la recaptación de 5-HT y o en modelos de comportamiento, por ejemplo modelos de depresión.

También se ha encontrado que el escitalopram produce una mejora significativa en comparación con la doble cantidad de citalopram racemato y/o para dar lugar a una respuesta más completa. Por ello, se ha encontrado en estudios con dosis fijas que el escitalopram, en una dosis de 10 mg, tiene por lo

menos el mismo efecto que el citalopram en una dosis de 40 mg, según lo establecido merced a la escala de calificación MADRS y la Impresión Clínica Global (gravedad, así como mejora).

También se ha encontrado, en modelos animales, que el escitalopram produce una respuesta más rápida que el citalopram racemato. Esto se ha registrado, en presencia de, en el modelo de Estrés Moderado Crónico (Wilner P., *Psychopharmacology* 1997, 134, 319-329). Este efecto ha sido confirmado en un estudio doble ciego, aleatorizado, con controles con placebo de dosis flexible de 8 semanas de duración que comparó el escitalopram y el citalopram con placebo en pacientes de atención primaria con trastorno de depresión mayor. Los pacientes recibieron 10 mg de escitalopram (155 pacientes), 20 mg de citalopram (160 pacientes) y placebo (154 pacientes). El escitalopram exhibió efectos al cabo de una semana, en tanto que el citalopram no exhibía efecto significativo alguno.

Todos estos efectos son muy asombrosos en vista de la técnica anterior, que sugería que el enantiómero R no ejercía impacto sobre el efecto del enantiómero S y, en consecuencia, que el escitalopram sólo debía ser el doble de potente que el racemato.

Como ventaja adicional, el hecho de que el escitalopram es eficaz en dosis más bajas sugiere que se puede obtener un tratamiento efectivo con menos efectos secundarios, en especial una cantidad reducida del inhibidor de la recaptación de serotonina puede reducir el riesgo de disfunción sexual inducida por los ISRS y perturbaciones del sueño.

Descripción Detallada de la Invención

El escitalopram se utiliza preferentemente en forma de sal de oxalato, preferentemente una sal de oxalato cristalina.

Además, en el escitalopram empleado, es preferible que el R-citalopram no esté presente en una cantidad superior a 2 % p/p, muy preferentemente 1 % p/p. En toda la memoria descriptiva se menciona el porcentaje de R-citalopram en términos de % p/p en comparación con la cantidad de escitalopram presente.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es preferentemente para el tratamiento de la depresión, en especial el trastorno de depresión mayor, trastornos neuróticos, trastorno de estrés 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.

En toda esta memoria y reivindicaciones, el término "trastornos neuróticos" se utiliza para designar un grupo de trastornos mentales, incluyendo estados de ansiedad, en especial el trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social, trastornos de estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo y ataques de pánico.

Los términos "trastorno de ansiedad generalizada", "trastorno de ansiedad social" y "trastorno obsesivo compulsivo" son los que se definen en DSM IV.

La frase "ataques de pánico" contempla el tratamiento de cualquier enfermedad que esté asociada con ataques de pánico entre los que se incluye trastorno de pánico, fobias específicas, fobia social y agorafobia, en los cuales se producen ataques de pánico. Estos trastornos también están definidos en el DSM IV.

La frase "tratamiento del trastorno de pánico" se refiere a una reducción del número o la prevención de los ataques y/o alivio de la gravedad de los ataques. Del mismo modo, el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de ansiedad social, el trastorno de estrés postraumático y el trastorno

obsesivo compulsivo incluye el tratamiento o prevención de estas enfermedades o el alivio de los síntomas de los mismos.

Sobre la base de los estudios clínicos y farmacológicos, las indicaciones preferidas son el trastorno de depresión mayor y el trastorno obsesivo compulsivo.

Otros usos preferidos son el tratamiento de los trastornos neuróticos.

En especial, la composición puede ser ventajosa para el tratamiento de pacientes que no han podido responder al tratamiento inicial con un ISRS convencional, en particular pacientes con trastorno de depresión mayor que no han llegado a responder al tratamiento inicial con un ISRS convencional. Dichos pacientes resistentes al tratamiento pueden definirse, específicamente, como pacientes que no obtienen un alivio de los síntomas de un 40-60 % mediante el tratamiento con citalopram u otros ISRS comercializados. En la obra de Kornstein SC y Schneider RK, Clinical features of treatment-resistant depression *J Clin Psychiatr* 2001, 62, Supl. 16, 18-25, se presentan más definiciones. La definición y significado de depresión resistente al tratamiento *J Clin Psychiatr* 2001, 62, Supl. 16, 10-17 y Nierenber AA y DeCocco LM, Definitions of antidepressant treatment response, remission, non-response, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression *J Clin Psychiatr* 2001, 62 Supl. 16, 5-9.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede comprender escitalopram en una preparación en dosis unitarias que contienen de 2,5 a 20 mg de escitalopram.

Teniendo en cuenta el potente efecto del escitalopram empleado de acuerdo con la presente invención, puede ser efectivo en dosis bajas, es decir dosis diarias inferiores a 10 mg de escitalopram, por ejemplo 7,5 mg o menos, como ser 7,5 o 5 mg por día.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es preferentemente una formulación oral, preferentemente un comprimido.

Por consiguiente, se pueden preparar comprimidos mezclando el ingrediente activo con los adyuvantes y/o diluyentes habituales y seguidamente comprimiendo la mezcla en una máquina tableteadora convencional. Entre los ejemplos de adyuvantes o diluyentes se cuentan: almidón de maíz, almidón de papa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y demás. Se puede utilizar cualquier otro adyuvante o aditivo empleado habitualmente para esos fines, como por ejemplo colorantes, saborizantes, conservantes, etc., siempre que sean compatibles con los ingredientes activos.

Las soluciones para inyección se pueden preparar disolviendo el ingrediente activo y los posibles aditivos en una parte del solvente para inyección, preferentemente agua estéril, ajustando la solución a un volumen conveniente, esterilizando la solución y envasándola en ampollas o frascos adecuados. Se puede agregar cualquier aditivo adecuado utilizado normalmente en la técnica, como ser agentes para conferir tonicidad, conservantes, antioxidantes, etc.

Estudio Clínico

Para el estudio se distribuyeron al azar 471 pacientes al azar. La serie de todos los pacientes con tratamiento comprendía 569 pacientes y la serie de análisis total comprendía 468 pacientes. En la serie con análisis total había 155 pacientes en el grupo con escitalopram, 159 pacientes en el grupo de citalopram y 154 pacientes en el grupo con placebo.

Hubo una relación de aproximadamente 3 a 1 de mujeres a hombres en cada grupo de tratamiento y casi todos los pacientes eran caucásicos. La media de edad era de 43 años (SD 11). En la línea de base, la media de puntaje MADRS

total era de aproximadamente 29 en el caso del grupo con tratamiento, lo que da la pauta de que eran pacientes moderada a gravemente enfermos.

El análisis de eficacia del cambio de media ajustada en el puntaje total MADRS demostró un efecto terapéutico considerablemente superior en el caso del escitalopram versus el placebo desde la Semana 1 ($p = 0,023$) a la Semana 4 ($p = 0,002$) (casos observados). A la semana 4, el cambio de media ajustada en el Escitalopram fue significativamente superior al placebo, tanto con respecto a la mejora del CGI como en la subescala de gravedad desde la Semana 1 ($p < 0,02$) en comparación con un cambio estadísticamente significativo de 1,5 punto para el citalopram contra el placebo.

El citalopram resultó considerablemente superior al placebo tanto en la mejora del CGI como en la subescala de gravedad desde la Semana 1 ($p < 0,05$) (casos observados) en adelante, en tanto que el citalopram no exhibió diferencia estadística con el placebo durante el período de 4 semanas. A la Semana 4 (última observación de la serie), el escitalopram exhibió una superioridad estadística significativa con respecto al placebo, en tanto que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el citalopram y el placebo.

REIVINDICACIONES /

1. El uso de escitalopram que comprende menos de 3 % p/p de R-citalopram, para la preparación de una composición farmacéutica.
2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de que se utiliza el escitalopram en forma de sal de oxalato, preferentemente una sal de oxalato cristalina.
3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que se caracteriza por el hecho de que se utiliza escitalopram con un contenido de no más de 2 % p/p de R-citalopram.
4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, que se caracteriza por el hecho de que el escitalopram no comprende más de 1 % p/p.
5. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, que se caracteriza por el hecho de que la composición farmacéutica es para el tratamiento de la depresión, en especial el trastorno de depresión mayor, trastornos neuróticos, trastorno de estrés 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.
6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, que se caracteriza por el hecho de que la composición farmacéutica es para el tratamiento del trastorno de depresión mayor.
7. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, que se caracteriza por el hecho de que el medicamento es para el tratamiento de un trastorno neurótico.
8. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que se caracteriza por el hecho de que la composición farmacéutica es para el tratamiento de pacientes que no han podido responder al tratamiento inicial con un ISRS convencional.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, que se caracteriza por el hecho de que la composición farmacéutica es para el tratamiento de pacientes con trastorno de depresión mayor que no han podido responder al tratamiento inicial con un ISRS convencional.

10. Una composición farmacéutica, que se caracteriza por el hecho de que comprende escitalopram con menos de 3 % p/p de R-citalopram como ingrediente activo.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, que se caracteriza por el hecho de que comprende escitalopram con no más de 2 % p/p de R-citalopram como ingrediente activo.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que se caracteriza por el hecho de que comprende escitalopram con no más de 1 % p/p de R-citalopram como ingrediente activo.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, que se caracteriza por ser una preparación en dosis unitaria que contiene 2,5 a 20 mg de escitalopram.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, que se caracteriza por ser una preparación en dosis unitaria que contiene no más de 10 mg de escitalopram.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, que se caracteriza por ser una preparación en dosis unitaria que contiene no más de 7,5 mg de escitalopram, preferentemente 5,0 mg.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, que se caracteriza por ser una formulación oral, preferentemente un comprimido.



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 359 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DK02/00281	International filing date (day/month/year) 01/05/2002	Priority date (day/month/year) 01/05/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/343		
Applicant H. LUNDBECK A/S et al.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 1 sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 29/11/2002	Date of completion of this report 11.03.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Beeck, M Telephone No. +49 89 2399 8473 	

Form PCT/IPEA/408 (cover sheet) (January 1994)

271

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/DK02/00281

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, pages:

1,3-7	as originally filed	
2	with telefax of	25/02/2003

Claims, No.:

1-19 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/DK02/00281

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 17-19.

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 17-19 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N) Yes: Claims
 No: Claims 1-19

Inventive step (IS) Yes: Claims

68

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/DK02/00281

	No:	Claims	1-19
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-16
	No:	Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

SECTION III:

Claims 17 to 19 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

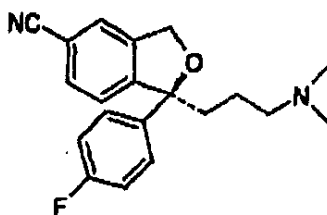
SECTION V:

- 1) The documents are numbered according to their sequence in the search report.
- 2) Document D1 already describes enantiomerically pure escitalopram in the unit dosages as claimed for the treatment of depression or obesity (see the abstract and the claims).

Document D2 discloses the use of enantiomerically pure escitalopram in the unit dosages as claimed for the treatment of neurotic disorders and phobias (see the claims).

Therefore the subject-matter of claims 1 to 19 is not novel (Article 33 (2) PCT).

- 3) For the assessment of the present claims 17 to 19 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.
- 4) The amendment to page 2 is admissible because new page 2 represents the correct formula of escitalopram.



Formula I

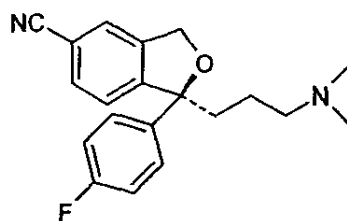
Escitalopram and a method for its preparation are disclosed in US Patent No 4,943,590. The stereo selectivity of citalopram, i.e. the 5-HT-reuptake inhibition in the S-enantiomer, and accordingly, its potential antidepressant effect of said enantiomer is also disclosed. It appears that substantially all the 5-HT-reuptake inhibiting effect and accordingly the antidepressant effect is in the S-enantiomer. In view of the stereo-selectivity, escitalopram is expected to be two times as potent as the racemate in the treatment depression.

WO 103694 A1 relates to the use of escitalopram in the treatment of neurotic disorders, including anxiety states and panic attacks.

It has now, surprisingly, been found that the presence of R-citalopram has a negative impact on the effect of escitalopram and escitalopram has been found in pharmacological and clinical studies to be substantially more than two times as potent as the racemate. Furthermore, escitalopram has been found to show a faster onset of action in animal models and clinical studies than the racemate and other SSRIs and to give a more full response in various animal models. Finally, clinical studies have indicated that escitalopram may be an effective medicament in the treatment of depression in patients that do not respond to conventional SSRIs.

The mechanism behind the surprising negative impact of the R-enantiomer on the effect of the S-enantiomer is not known. One possible explanation could be that the R-enantiomer may have a negative influence on the transport of the S-enantiomer over the blood brain barrier. Alternatively, R-citalopram may convey local feed-back inhibition of 5-HT release or the R-enantiomer may modulate the effect of the S-enantiomer.

AMENDED SHEET



Formula I

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, its potential antidepressant effect of said enantiomer is also disclosed. It appears that substantially all the 5-HT-reuptake inhibiting effect and accordingly the antidepressant effect is in the S-enantiomer. In view of the stereo-selectivity, escitalopram is expected to be two times as potent as the racemate in the treatment depression.

WO 103694 A1 relates to the use of escitalopram in the treatment of neurotic disorders, including anxiety states and panic attacks.

It has now, surprisingly, been found that the presence of R-citalopram has a negative impact on the effect of escitalopram and escitalopram has been found in pharmacological and clinical studies to be substantially more than two times as potent as the racemate. Furthermore, escitalopram has been found to show a faster onset of action in animal models and clinical studies than the racemate and other SSRIs and to give a more full response in various animal models. Finally, clinical studies have indicated that escitalopram may be an effective medicament in the treatment of depression in patients that do not respond to conventional SSRIs.

The mechanism behind the surprising negative impact of the R-enantiomer on the effect of the S-enantiomer is not known. One possible explanation could be that the R-enantiomer may have a negative influence on the transport of the S-enantiomer over the blood brain barrier. Alternatively, R-citalopram may convey local feed-back inhibition of 5-HT release or the R-enantiomer may modulate the effect of the S-enantiomer.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT

INFORME INTERNACIONAL DE EXAMEN PRELIMINAR ✓

Artículo 36 y Norma 70 del PCT

Referencia del archivo del solicitante o representante: 359 WO

Para trámite adicional: véase notificación del informe internacional de examen preliminar (de PCT/PEA/416)

Solicitud internacional No.: PCT/DK02/00281

Fecha de presentación internacional: 01/02/2002

Fecha de prioridad: 01/05/2001

Clasificación internacional de patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC: A61K 31/343

Solicitante: H. LUNDBECK A/S et al. ✓

1. Este informe internacional de examen preliminar ha sido elaborado por esta Autoridad Internacional de Examen Preliminar y se le da traslado de él al Solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2. El presente INFORME consta en total de 5 folios, incluida esta carátula.
☒ El presente informe también se acompaña de ANEXOS, es decir, folios de la descripción, reivindicaciones o ilustraciones que han sido modificadas y que constituyen la base del presente informe, o folios que contienen rectificaciones realizadas ante esta Autoridad (véase la Norma 70.1.6 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).
Los mencionados anexos constan de un total de 16 folio.

3. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes asuntos:

- I. ☒ Base del informe
- II. ☐ Prioridad
- III. ☒ Falta establecer opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.
- IV. ☐ Falta de unidad de invención
- V. ☒ Declaración razonada conforme a lo previsto en el Artículo 35(2) en lo atinente a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en respaldo de la mencionada declaración
- VI. ☐ Ciertos documentos citados
- VII. ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional
- VIII. ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

57

Fecha de presentación de la demanda

28/11/2002

Fecha de terminación de este informe

11.03.2003

Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar:

Oficina Europea de Patentes – D-80288 Munich

Tel: +4989 2369 – 0 Tx: 523656 epmu d

Fax: +4989 2369 - 4465

Funcionario autorizado Beeck, M

Teléfono No. +49 89 2369 8473

**INFORME INTERNACIONAL
DE EXAMEN PRELIMINAR**

Solicitud Internacional No. PCT/DK02/00281

I. Base del informe

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional: *(Los folios sustitutivos que le han sido entregados a la Oficina receptora en respuesta a una invitación extendida según lo previsto en el Artículo 14 se refieren a este informe "tal como se presentó originalmente" y no se anexan al presente informe porque no contienen modificaciones (Normas 70.16 y 70.17).*

Descripción, páginas

1, 3-7 tal como se presentaron
2 con telefax del 25/02/2003

Reivindicaciones, No.:

1-19 tal como se presentaron

2. Con respecto al idioma, todos los elementos marcados arriba estaban disponibles o se le presentaron a esta Autoridad en el idioma en el cual se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique lo contrario en este artículo.

Estos elementos se pusieron a disposición de esta Autoridad en el siguiente idioma _____ el cual es:

- ☐ El idioma de una traducción presentada para propósitos de búsqueda internacional (según la norma 23.1(b)).
- ☐ El idioma de publicación de la solicitud internacional
- ☐ El idioma de la traducción presentada para propósitos del examen preliminar (según las Normas 55.2 o 55.3).
3. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos o aminoácidos revelada en la solicitud internacional, el examen internacional preliminar se llevó a cabo con base en los listados de secuencias

- ☐ Contenidos en la solicitud internacional en forma escrita
 - ☐ Presentados juntos con la solicitud internacional en forma de archivo electrónico
 - ☐ Presentados más adelante a esta Autoridad en forma escrita
 - ☐ Presentados más adelante en forma de archivo electrónico
 - ☐ Se ha adjuntado la declaración de que el listado de secuencia presentado más adelante por escrito no va más allá de la revelación contenida en la solicitud internacional tal como ha sido presentada
 - ☐ Se ha adjuntado la declaración de que la información registrada en forma de archivo electrónico es idéntica a los listados escritos de secuencias
4. Las modificaciones han dado lugar a la cancelación de:
- ☐ La descripción, páginas
 - ☐ Las reivindicaciones, Nos.
 - ☐ Las ilustraciones, folios / figuras
5. ☐ Este informe ha sido establecido como si (algunas de) las modificaciones no se hubiesen realizado, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación tal como ha sido presentada, según lo previsto en la Casilla Complementaria (Norma 70.2(c)).
- (Cualquier folio sustitutivo que contenga una modificación de esta naturaleza deberá ir referenciado en el numeral 1 y anexo al presente informe.)*
6. Observaciones adicionales, si es necesario:

III. Falta establecer opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.

1. La pregunta de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (no ser obvia) o ser industrialmente aplicable no ha sido evaluada respecto a:
- ☐ La totalidad de la solicitud internacional.
 - ☒ las reivindicaciones 17-19.
- Debido a que:

☒ dicha solicitud internacional o dichas reivindicaciones 17 a 19 se relacionan con la siguiente materia objeto la cual no requiere de un examen preliminar internacional (especificar):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indicar elementos particulares abajo) o dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claras que no se puede dar una opinión significativa (especificar):
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están tan inadecuadamente soportadas en la descripción que no se puede dar una opinión significativa.
- ☐ No se estableció un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. No se pudo llevar a cabo un examen preliminar internacional significativo debido a la falta del listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos para cumplir con el estándar establecido en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ la forma escrita no se entregó o no cumple con el estándar.
- ☐ La forma leible en computador no se entregó o no cumple con el estándar.

V. Declaración razonada conforme al Artículo 35(2) en lo que respecta a la novedad, el nivel inventivo o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en respaldo de dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1-19	NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1-19	NO
Aplicabilidad industrial	Reivindicaciones	1-16	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones: Véase página separada.

INFORME PRELIMINAR DE EXAMEN INTERNACIONAL-HOJA SEPARADA

Solicitud Internacional No. PCT/DK02/00281

SECCION III

Las reivindicaciones 17 a 19 se relacionan con materia objeto considerada por esta Autoridad como cubierta por lo establecido en la Regla 67.1(iv) del PCT. En consecuencia, no se formulará una opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de dichas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

SÉCCION V

1) Los documentos están numerados de acuerdo con la secuencia en el informe de búsqueda.

2) El documento D1 ya había descrito escitalopram enantioméricamente puro en las unidades de dosis reivindicadas para el tratamiento de la depresión u obesidad (ver resumen y las reivindicaciones).

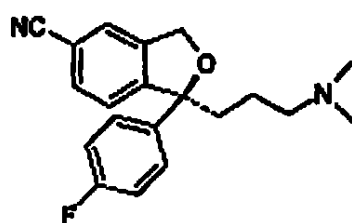
El documento D2 divulga el uso de escitalopram enantioméricamente puro en las unidades de dosis reivindicadas para el tratamiento de desórdenes neuróticos y fobias (ver las reivindicaciones).

Por lo tanto, la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 19 no es novedosa (Artículo 33(2) del PCT).

3) Para la evaluación de las reivindicaciones 17 a 19 de si las mismas son industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La OEP, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de las reivindicaciones dirigidas al uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede aceptar, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para un primer uso en tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

- 4) La modificación hecha a la página 2 es admisible porque la nueva página 2 representa la fórmula correcta del escitalopram.

COLO 03003-841-006-1
MRE-127



Formula I

En la patente de los Estados Unidos No: 4.393.590 se describe el Escitalopram y un método para su preparación. También se describe la estereoselectividad del citalopram, es decir, el inhibidor de la recaptación de 5-HT en el enantiómero S, y en consecuencia, el efecto antidepresivo potencial de dicho enantiómero.

WO 103694 se relaciona con el uso del escitalopram en el tratamiento de los trastornos neuróticos.

Últimamente se ha encontrado con sorpresa que la presencia de R-citalopram tiene un impacto negativo sobre el efecto del escitalopram y, en los estudios farmacológicos y clínicos, se ha encontrado que el escitalopram es prácticamente más de dos veces más potente que el racemato. Más aun, se ha observado que el escitalopram exhibe un advenimiento de la acción más rápido en modelos animales y estudios clínicos que el racemato y otros ISRS, y que brinda una respuesta más completa en diversos modelos animales. Por último, los estudios clínicos han indicado que el escitalopram puede ser un medicamento efectivo en el tratamiento de la depresión en pacientes que no responden a los ISRS convencionales.

El mecanismo detrás del sorprendente impacto negativo del enantiómero R sobre el efecto del enantiómero S no ha sido dilucidado aún. Una explicación posible sería que el enantiómero R puede tener influencia negativa sobre el transporte del enantiómero S sobre la barrera sanguínea cerebral. Por otro lado, el R-citalopram puede transmitir la inhibición de realimentación local de la liberación de 5-HT o el enantiómero R puede modular el efecto del enantiómero S.

NIT : 000174000-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 03104811 06200000 Folios: 61
Fecha (AKD): 2003-11-27 16:50:58
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 05,515
FECHA : NOVIEMBRE 24 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	17923014	24/11/2003	28,427,560.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 03003-841-006-1

Indicador: 03104611 03052020 Folios: 61
 Fecha (ARG): 2023-11-27 16:30:56
 Trámite: 015 PET-PATENT 379 FISE KAC1 415 PRESENTAC
 Dependencia: 8020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADIADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de arcos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:



Folio 63

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
H. Lundbeck A/S.

REFERENCIA:	Radicación No.	03-104811
	Solicitud Internacional	PCT/DK2002/00281
	Fecha inicio fase nacional	01/12/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1565
	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 la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 15 ENE 2004

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe(E) de la División de Nuevas Creaciones

202061

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 November 2002 (07.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/087566 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/343, A61P 25/00, 25/22, 25/24

(21) International Application Number: PCT/DK02/00281

(22) International Filing Date: 1 May 2002 (01.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: PA 2001 00684 1 May 2001 (01.05.2001) DK

(71) Applicant (for all designated States except US): H. LUNDBECK A/S [DK/DK]; Østfløvej 9, DK-2500 Valby-Copenhagen (DK).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): SANCHEZ, Conale [DK/DK]; Østanger 58, DK-2600 Glensøp (DK). LYG JENSEN, Jesper [DK/DK]; Janslevvej 61, DK-4070 Kirke Hyllinge (DK). MØRK, Arne [DK/DK]; Pæklødden 23, DK-2760 Millev (DK).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CU, CZ (utility model), DE (utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE (utility model), EG, ES, FI (utility model), FL, 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SR, SG, SI, SK (utility model), SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (CI, CM, KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, MC, NI, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NG, SN, TD, TG).

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.

(54) Title: THE USE OF ENANTIOMERIC PURH HSCITALOPRAM

(57) Abstract: The present invention relates to the use of enantiomeric pure eskitalopram and/or of low dose medicaments thereof for the improved treatment of depression, in particular major depression disorder, neurotic disorders, acute stress disorder, eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, dysthymia, pre-menstrual syndrome, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder or drug abuse. The medicaments may also be used in the treatment of major depression disorder in "treatment resistant" patients.

WO 02/087566 A1