

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-165136- -00005-0000

Fecha: 2013-06-27 16:40:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 18

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **11.165.136**
Asunto : Solicitud de patente para: **MÉTODO PARA IDENTIFICAR
COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO CONTRA LA
DEPRESIÓN O TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA
DEPRESIÓN Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA
TRATAR LA DEPRESIÓN O TRASTORNOS
RELACIONADOS EN UN PACIENTE**
Solicitante : **SUPERNUS PHARMACEUTICALS, INC.**
Fecha de solicitud : 27 de noviembre de 2012

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **5594** notificado por fijación en lista el 26 de marzo de 2013.

2. Mediante oficio No. **5594** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a que las reivindicaciones 1 a 8 refieren a un método de tratamiento y por consiguiente no son patentables, a la claridad de la reivindicación 9, a la claridad del capítulo descriptivo, a la claridad del título de la solicitud y a la novedad de la reivindicación 9 en vista del documento D1: US3714161.

3. **Respuesta a las objeciones**

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 2 reivindicaciones, junto con un nuevo capítulo descriptivo y un nuevo título.

3.1.1 El título se ha modificado de la siguiente manera:

“Método para identificar compuestos para el tratamiento contra la depresión o trastornos relacionados con la depresión y composición farmacéutica para tratar la depresión o trastornos relacionados en un paciente”

3.1.2. Se han introducido las siguientes modificaciones al pliego reivindicatorio:

- Se eliminaron las reivindicaciones 1 y 3-8.
- Se modificó la reivindicación original 2 (nueva reivindicación 1) para reivindicar un método para seleccionar compuestos contra la depresión o trastornos relacionados.
- Se modificó y reenumeró la reivindicación 9.

De esta manera, el alcance del pliego reivindicatorio ha sido limitado, y por lo tanto, las demás objeciones de excepción de patentabilidad y de claridad se ven superadas por las modificaciones realizadas y la eliminación de las respectivas reivindicaciones. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

3.1.3 Se modificó la Descripción, para incluir la composición farmacéutica de la antigua reivindicación 9. Se debe tener en cuenta que esto no es una ampliación de la materia ya que esta información se encontraba en las reivindicaciones de la solicitud original.

3.2 De acuerdo a las modificaciones realizadas y todos los argumentos presentados, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 5594, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 2 reivindicaciones
- Nuevo capítulo descriptivo.
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

✓ COLO-18900-0841-001-2
FBJ\FBJ\ID-245250\WPC18900
No. M-2013-245250\FBJ

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material ☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

SUPERNUS PHARMACEUTICALS, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	1550 East Gude Drive, Rockville, Maryland 20850, Estados Unidos de América	Rockville
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre De Páez Luz Clemencia	Documento de identificación C.C. 35.456.344	Tarjeta profesional T.P.A. 23.555
---	--	--------------------------------------

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite**Corrección:****Expediente No** 11.165.136**Aparece****Debe ser****Modificación:****Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 2 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y además se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.**

Presento nuevo capítulo descriptivo el cual solicito sea tenido en cuenta al momento de realizar el examen.

**Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al Título.**

Solicito respetuosamente a su despacho tener en cuenta que el nuevo título de esta solicitud de patente ha quedado como sigue: **"MÉTODO PARA IDENTIFICAR COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO CONTRA LA DEPRESIÓN O TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA DEPRESIÓN Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA TRATAR LA DEPRESIÓN O TRASTORNOS RELACIONADOS EN UN PACIENTE"**

5. Anexos

Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

2

6

6. Firma	
Nombre y apellidos LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	Firma 
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

FBJ\FBJ\NCA\ID-AF245355\WPC18900

**MÉTODO PARA IDENTIFICAR COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO CONTRA
LA DEPRESIÓN O TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA DEPRESIÓN Y
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA TRATAR LA DEPRESIÓN O
TRASTORNOS RELACIONADOS EN UN PACIENTE**

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama prioridad ante la Solicitud Provisional US No. 61/174,084, presentada el 30 de abril de 2009, la descripción de la cual se incorpora en la presente para referencia en su totalidad.

ANTECEDENTE

La Viloxazina (Emovit®, Vivalan®, Vivarint®, Vicilan®) es un antidepresivo bicíclico derivado de morfolina, que inhibe la recaptación de norepinefrina. Es un compuesto racémico con dos isómeros, el isómero S(-) que presenta cinco veces más actividad farmacológica que el isómero R(+). El clorhidrato de viloxazina ha sido aprobado en Italia, Bélgica, Estados Unidos, Inglaterra, Irlanda, Alemania, Portugal, España, la anterior Yugoslavia, Francia, Eslovaquia, para el tratamiento de depresión clínica.

Se cree que el principio farmacológico de viloxazina es la inhibición de los transportadores de la recaptación noradrenérgica (155 nM) con actividad muy débil en el inhibidor de la recaptación de serotonina (17.3 μ M) (Tatsumi et al [1997] Eur J Pharmacol 340 (2-3): 249-58). La dosis en adultos varía desde 150 hasta 800 mg por día. Sin embargo, diferente a los antidepresivos tricíclicos, la viloxazina no tiene propiedades antimuscarínicas, cardiotóxicas o sedantes notables. Los efectos colaterales de la viloxazina incluyen náuseas, vómito, insomnio, pérdida de apetito, aumento en la

sedimentación de los eritrocito, anomalías EKG y EEG, dolores epigástricos, diarrea, estreñimiento, vértigo, hipotensión ortostática, edemas de las extremidades inferiores, disartria, temblores, agitación psicomotora, confusión mental, secreción inapropiada de hormona antidiurética, aumento de transaminasas, convulsiones y aumento de libido (Chebili S, Abaoub A, Mezouane B, le Goff JF (1998). "Antidepressants and sexual stimulation: the correlation" L'Encephael 24(3): 180-4.)

La presente invención describe (i) un método para identificar compuestos para el tratamiento contra la depresión o trastornos relacionados con la depresión, (ii) un método de tratamiento de la depresión con viloxazina que mejora la respuesta clínica al mismo tiempo que lleva al mínimo la incidencia y gravedad de los efectos colaterales y (iii) composición farmacéutica que contiene viloxazina.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La invención proporciona un método para identificar los compuestos para el tratamiento contra la depresión y/o trastornos similares, que consiste en (1) seleccionar uno o una combinación de agentes activos con actividad conocida que inhiban los transportadores de la recaptación noradrenérgica o de serotonina; (2) realizar un prueba para tamizar receptores en el o los agentes seleccionados para identificar la actividad en al menos un receptor dopaminérgico, serotoninérgico o gabaérgico donde se sepa que la actividad inhibe la depresión o donde la actividad contraria está asociada con la depresión (por ejemplo, donde se determina que un compuesto sea un antagonista del receptor y si la estimulación (agonismo) de ese receptor está asociada con el

3

9

inicio o empeoramiento de la depresión); (3) determinar si la actividad es agonista o antagonista; (4) seleccionar entre los agentes activos tamizados al menos uno que elija los más diversos tipos de receptores asociados con la depresión; y (5) optimizar la dosis total de el o los agentes activos seleccionados.

La identificación de la actividad agonista/antagonista de la monoamina en agentes que inhiben la recaptación de serotonina o noradrenérgica es importante, debido a que permite la selección de fármacos que tengan más de una diana terapéutica (por ejemplo el transportador de la recaptación noradrenérgica y 5HT7, ambos). Esto es mejor a tomar una combinación de terapias para obtener dianas múltiples para la mejor observancia del paciente con carga disminuida de píldoras. También puede originar una menor dosis, debido a que las diferentes actividades del receptor pueden tener efectos adictivos, o incluso sinérgicos.

El uso de moléculas que eligen una clase específica de receptores, con distribución limitada en el cerebro también es potencialmente benéfico por que limita el potencial de efectos colaterales. Es menos probable que esta serie restringida de vías de trayectoria neurales tenga efectos "fuera de la diana" en los sistemas no involucrados en la actividad deseada.

En una modalidad, la invención consiste en un método de tratamiento contra la depresión y trastornos relacionados con la depresión que incluyen, pero no se limitan a, trastornos del estado de ánimo como puede ser el trastorno bipolar o trastornos donde la depresión puede ser un

síndrome co-mórbido, que incluye pero no se limita a, fibromialgia.

En otra modalidad, la dosis total del agente farmacéutico es más pequeña que la dosis anticipada en la premisa de la actividad de la recaptación noradrenérgica o de serotonina únicamente.

En aún otra modalidad de la invención, el agente farmacéutico es viloxazina.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra una curva de competición obtenida con el compuesto SPN-809V con el receptor de 5-HT7 humana.

La Figura 2 muestra el efecto agonista del compuesto SPN-809V con el receptor de 5HT7 humana.

La Figura 3 muestra el efecto antagonista del compuesto SPN-809V con el receptor de 5HT7 humana.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A menos que se especifique de otro modo, "un" o "uno" significa "uno o más." No obstante el entendimiento convencional bien documentado en la técnica de que viloxazina ejerce su actividad farmacéutica inhibiendo la recaptación noradrenérgica, la presente invención se basa en el descubrimiento inesperado de que viloxazina también tiene actividad antagonista específica en el receptor de 5-HT7 (serotonina). Sin estar limitado por una teoría, la presente invención se enseña para tomar ventaja de este

descubrimiento. En una modalidad, por ejemplo, la presente invención proporciona un método de tratamiento contra la depresión utilizando una dosis de viloxazina que está prácticamente por debajo de lo que actualmente se considera terapéutica. De forma importante, la dosis diaria inferior de viloxazina puede resultar en la disminución de la frecuencia y gravedad, si es posible, de los efectos adversos asociados comúnmente con el tratamiento contra la depresión utilizando viloxazina.

En una modalidad preferida, la invención proporciona un método de tratamiento contra la depresión o trastornos relacionados con la depresión en humanos administrando viloxazina en la dosis diaria total que es al menos 10% inferior a la dosis efectiva mínima actual de 2.14 mg/kg. En otras modalidades, la dosis es 15% inferior, 25% inferior, 35% inferior y 50% inferior que la dosis actual. También se proporcionan los intervalos de dosis de 1.1 mg/kg/día hasta 9.7 mg/kg/día o aproximadamente de 20 hasta 800 mg para la población pediátrica (de 6 a 17 años) y adultos.

De acuerdo con la invención, la viloxazina se puede administrar en la cantidad desde 100 hasta 600 mg/día. En otra modalidad, la dosis diaria de viloxazina constituye desde 150 hasta 400 mg/día. En aún otra modalidad de la invención, la viloxazina se administra en las cantidades de hasta 300 mg/día.

En otra modalidad, la invención abarca un método de tratamiento contra la los trastornos relacionados con la depresión con viloxazina que se caracteriza por un perfil de efectos adversos mejorado. Los efectos adversos que

disminuyen con el método de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, náusea, vómito, insomnio, pérdida de apetito, sedimentación de eritrocitos mejorada, anomalías del EKG y EEG, dolores epigástricos, diarrea, estreñimiento, vértigo, hipotensión ortoestática, edemas de las extremidades inferiores, disartria, temblores, agitación sicomotora, confusión mental, secreción inapropiada de hormona anti diurética, transaminasas mejoradas, convulsiones y aumento de la libido. Por lo tanto, el método inventivo proporcionado para el tratamiento de la depresión sin, o al menos con menos frecuencia que con el tratamiento de viloxazina convencional, uno, dos, seis o más de estos efectos colaterales mencionados. La eficacia y el perfil de efectos adversos del tratamiento con dosis inferior de la invención actual se evaluaron en una prueba con placebo como testigo, de asignación aleatoria.

Finalmente incluye también una composición farmacéutica para el tratamiento contra la depresión o un trastorno depresivo en un paciente que contiene menos de aproximadamente 10 mg de viloxazina y un portador farmacéutico.

Actividad Viloxazina en receptores 5-HT

Una prueba de competición heteróloga se hizo para determinar la afinidad relativa de viloxazina para los receptores de 5-HT. Brevemente, los receptores de 5-HT7 recombinantes se expresaron en una línea de células CHO. Los receptores se saturaron después con un ligando específico del receptor tritiado en concentraciones conocidas para ser saturado. Después de esto, se adicionaron 10 μ M de viloxazina a las células en presencia de ligandos no específicos y se incubaron. En esta forma,

se permitió a la viloxazina "competir" con el ligando específico del receptor, de manera que el desplazamiento mayor (es decir, % de inhibición) es indicativo de mayor fuerza de unión de viloxazina en un receptor dado. Por "unión específica" se refiere aquí a la diferencia en la unión del ligando a los receptores en presencia o ausencia de un exceso de la viloxazina. Las condiciones y resultados de la prueba se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Condiciones de la prueba de desplazamiento en los receptores de serotonina seleccionados para viloxazina.

Receptor	Ligando	Conc.	No específico	Incubación	% Inhib.	Método detección
5-HT _{1A} (h)	[³ H]8-OH-DPAT	0.3 nM	8-OH-DPAT (10 µM)	60 min/22°C	66	Cta. centelleo
5-HT _{1B}	[¹²⁵ I]CYP (+ 30 µM (-)propranolol)	0.1 nM	serotonina(10 µM)	120 min/37°C	78	Cta. centelleo
5-HT _{1D}	[³ H]serotonin	1 nM	serotonina(10 µM)	60 min/22°C	18	Cta. centelleo
5-HT _{2A} (h)	[³ H]ketanserin	0.5 nM	ketanserin(1 µM)	60 min/22°C	-17*	Cta. centelleo
5-HT _{2C} (h)	[³ H]mesulergine	1 nM	RS-102221 (10 µM)	60 min/37°C	56	Cta. centelleo
5-HT ₃ (h)	[³ H]BRL 43694	0.5 nM	MDL 72222 (10 µM)	120 min/22°C	18	Cta. centelleo
5-HT _{4e} (h)	[³ H]GR 113808	0.3 nM	serotonina(100 µM)	60 min/37°C	16	Cta. centelleo
5-HT _{5A} (h)	[³ H]LSD	1 nM	serotonina(100 µM)	60 min/37°C	15	Cta. centelleo
5-HT ₆ (h)	[³ H]LSD	2 nM	serotonina(100 µM)	120 min/37°C	6	Cta. centelleo
5-HT ₇ (h)	[³ H]LSD	4 nM	serotonina(10 µM)	120 min/22°C	70	Cta. centelleo

*Un número negativo refleja 0% de inhibición. Debido a que 0% de inhibición igual (100 menos unión específica medida en la presencia de SPN809V)/unión específica del testigo), un número negativo representa una condición donde la unión del ligando de prueba radioactivo fue mayor en presencia de SPN-809V. Esto refleja la variabilidad en la unión de ligando testigo radioactivo o facilitación por el ligando de prueba.

La afinidad de viloxazina para los receptores de 5-HT₇ se caracterizó además determinando la IC₅₀(es decir, la

concentración de viloxazina que puede inhibir 50% de la unión específica del testigo). Para esta prueba, se seleccionó un intervalo de concentraciones de viloxazina para la prueba de bloqueo del ligando. La IC₅₀ se determinó utilizando el análisis de regresión no lineal de las curvas de competición utilizando el ajuste de la curva de la ecuación de Hill. Las constantes de inhibición K_i se calcularon utilizando la ecuación de Cheng Prusoff. La K_i se define como la concentración del ligando de competición (viloxazina) que se une en la mitad de los sitios de unión en equilibrio en ausencia de radioligandos u otros competidores. Los resultados de la prueba de afinidad se resumen en las Tablas 2 y 3 y en la Fig. 1.

Tabla 2. Datos para la Determinación de la IC₅₀

Receptor	Concentración (M) (N)	% de unión específica ic del testigo		
		1a it	2a nd	Media an
5-HT _{1A} (h)	3.0E-08	97.8	99.8	98.8
	1.0E-07	93.8	96.9	95.4
	3.0E-07	104.7	110.3	107.5
	1.0E-06	104.8	109.1	107.0
	3.0E-06	76.5	71.4	73.9
	1.0E-05	32.5	41.3	36.9
	3.0E-05	21.9	19.6	20.7
	1.0E-04	5.3	5.8	5.5
5-HT _{1B}	3.0E-08	102.0	99.9	101.0
	1.0E-07	97.6	92.4	95.0
	3.0E-07	92.4	82.7	87.6
	1.0E-06	77.7	79.0	78.4
	3.0E-06	61.5	52.6	57.1
	1.0E-05	36.6	27.1	31.9
	3.0E-05	13.7	4.5	9.1
	1.0E-04	-10.4	-12.4	-11.4
5-HT _{2C} (h)	3.0E-08	97.9	125.8	111.9
	1.0E-07	116.6	111.5	114.0
	3.0E-07	92.9	102.7	97.8
	1.0E-06	108.2	104.2	106.2
	3.0E-06	90.6	91.9	91.3
	1.0E-05	61.6	63.1	62.3
	3.0E-05	33.1	36.6	34.8
	1.0E-04	8.4	14.3	11.4
5-HT ₇ (h)	3.0E-08	90.6	92.7	91.7
	1.0E-07	102.9	94.2	98.5
	3.0E-07	80.4	85.1	82.7
	1.0E-06	73.5	66.5	70.0
	3.0E-06	48.2	60.2	54.2
	1.0E-05	27.3	27.9	27.6
	3.0E-05	15.3	13.2	14.3
	1.0E-04	6.5	8.1	7.3

Tabla 3. Resumen de la determinación de IC50 en receptores de serotonina seleccionados para Viloxazina.

Prueba	Compuesto de referencia	IC ₅₀ (M)	K _i (M)	n _(H)
5-HT _{1A} (h)	8-OH-DPAT	7.1E-06	4.5E-06	1.3
5-HT _{1B}	serotonina	3.8E-06	2.3E-06	1.0
5-HT _{2C} (h)	RS-102221	1.4E-05	6.4E-06	1.0
5-HT ₇ (h)	serotonina	3.2E-06	1.2E-06	0.8

La naturaleza de la unión (es decir, agonista o antagonista) se determinó después. Brevemente, se diseñó un prueba que examinó el efecto del agonista del receptor de 5HT₇, es decir, la generación de cAMP o el bloqueo de este efecto cuando se estimuló mediante un agonista de 5TH₇, serotonina. Esto también se hizo con un intervalo de concentraciones para determinar la unión relativa K_i del agonista contra el antagonista. Los valores EC_{50} (concentración que produce una respuesta específica de la mitad de la máxima) y los valores IC_{50} (una concentración que provoca una inhibición de la mitad de la respuesta agonista específica máxima del testigo) se determinaron mediante un análisis de regresión no lineal) de las curvas de concentración-respuesta generadas con valores de la media de las réplicas utilizando el ajuste de la curva de la ecuación de Hill. Las constantes de disociación evidente para los antagonistas K_b se calcularon utilizando la ecuación de Cheng Prufoff modificada.

Las condiciones del tamizado se representan en la Tabla 4. Los resultados de las pruebas funcionales se ven en las Figuras 2 (prueba del agonista) y 3 (prueba del antagonista). En las pruebas el agonista no demostró respuesta medible (Figura 2). En la prueba el antagonista produjo una respuesta débil con una IC_{50} mayor de 3.0×10^{-5} M.

Tabla 4. Condiciones para la Prueba Funcional de 5HT₇.

Prueba	Compuesto de referencia	Condiciones de incubación	Producto de la reacción	Método de detección
5-HT ₇ (h) (efecto del agonista)	Ninguno	45 min/37° C	cAMP	HTRF
5-HT ₇ (h) (efecto del antagonista)	serotonina	45 min/37° C	cAMP	HTRF

Todas las publicaciones, solicitudes de patente y patentes mencionadas en esta especificación, incluyendo las siguientes referencias, se incorporan a la presente para referencia en su totalidad.

1. Vanhoenacker P, Haegeman G, Leysen JE. 5-HT₇ receptors: current knowledge and future prospects. Trends Pharmacol Sci 2000;21(2):70-7.
2. Lucchelli A, Santagostino-Barbone MG, D'Agostino G, Masoero E, Tonini M. The interaction of antidepressant drugs with enteric 5-HT₇ receptors. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2000;362(3):284-9.
3. Hedlund PB, Huitron-Resendiz S, Henriksen SJ, Sutcliffe JG. 5-HT₇ receptor inhibition and inactivation induce antidepressant like behavior and sleep pattern. Biol Psychiatry 2005;58 (10):831-7.

Aunque lo anterior se refiere a las modalidades preferidas particulares, se entiende que la presente invención no está limitada a éstas. Se les ocurrirá a las personas con experiencia en la técnica que se pueden hacer diversas modificaciones a las modalidades descritas y que se intenta que esas modificaciones se encuentren dentro del alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

16

1. Un método para seleccionar compuestos útiles para el tratamiento contra la depresión o trastornos relacionados con la depresión, caracterizado porque comprende los pasos de:
 - a) seleccionar varios agentes activos con actividad conocida que inhiba ya sea los transportadores de recaptación noradrenérgica o de serotonina;
 - b) realizar una prueba para tamizar el receptor en estos agentes, para identificar la actividad de al menos un receptor dopaminérgico, serotoninérgico o gabaérgico;
 - c) determinar si la actividad es de naturaleza agonista o antagonista;
 - d) mediante los resultados de los pasos b) y c) seleccionar entre los agentes activos tamizados al menos uno que elija los más diversos tipos de receptores asociados con la depresión;
 - e) escoger la dosis total de el o los agentes activos, tomando en cuenta los resultados de los pasos b)-d).

2. Una composición farmacéutica para el tratamiento contra la depresión o un trastorno depresivo en un paciente que contiene:
 - a. hasta 10 mg de viloxazina, y
 - b. un portador farmacéutico.