



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-128943

54. TITULO

UNA COMBINACION DE ANTAGONISTA DE NMDA E INHIBIDORES DE

ACETILCOLINESTERASA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

H. LUNDBECK A/S.

DOMICILIO

Valby-Copenhagen, Dinamarca

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén.

22. BOGOTA, D.C.,

EX-55



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 84120943 00000000

Folios: 55

Fecha (WFO): 2004-12-27 16:59:42

Trámite : 802 PATENTES.D. 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC.
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO (COPIA)

Radicación : 84120943 00000000

Folios: 55

FORMULARIO UNICO DE SOLI

Fecha (WFO): 2004-12-27 16:59:42

Trámite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**PCT
ENTRADA EN FASE N.**

1



Patente de Invención.

SOLICITUD DE:



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 DinamarcaDirección: 9, Ottilavej,
DK-2500 Valby-Copenhagen,
DinamarcaDomicilio: Valby-Copenhagen,
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: clientes@camvp.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número: 438.019 T.P. 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. Lars Lykke THOMSEN

Egebækvej 31,
2840 Holte,
Dinamarca

2. Anders Gersel PEDERSEN

Viggo Rothes Vej 33,
2820 Charlottenlund,
Dinamarca

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/DK03/00342Fecha: 22 de mayo de 2003Publicación Internacional No. WO 03/101458 A1Fecha: 11 de diciembre de 2003

6

Título (54)

**UNA COMBINACIÓN DE ANTAGONISTA DE NMDA E INHIBIDORES DE
ACETILCOLINESTERASA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/55, 31/13, A61P 25/28

8

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

DK

(32) Fecha

31 de mayo de 2002

(31) Número de Solicitud

PA 2002 00844

9

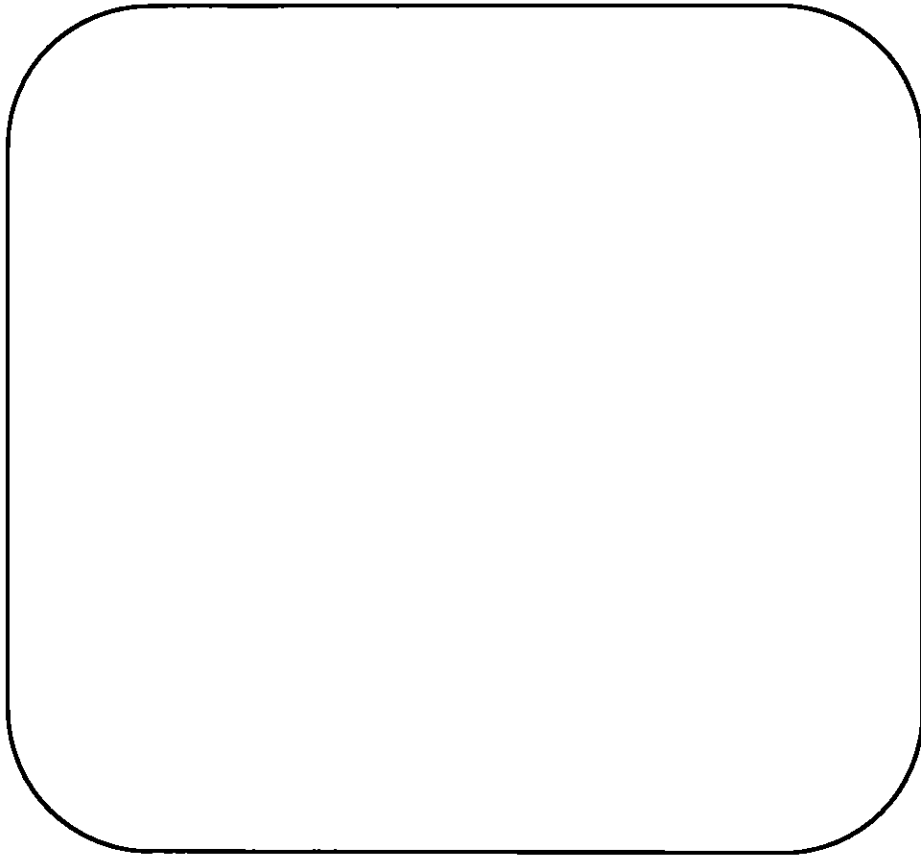
Comprobante de pago No.: 04-95.690Fecha: 13 de diciembre de 2004

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita 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

DLM

REPRESENTACION Y PODER

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.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)
H. LUNDBECK A/S
of/domiciliado (s) en 9, Ottifavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

1233
06047

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, desistír, 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 of 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 before administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Courts in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection of the consumer, oppositions or observations, administrative and judicial, 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 Mejdahl Petersen
Signature _____
John Mejdahl Petersen
Patent Department

CAVELIER ABOGADOS
WPPERERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

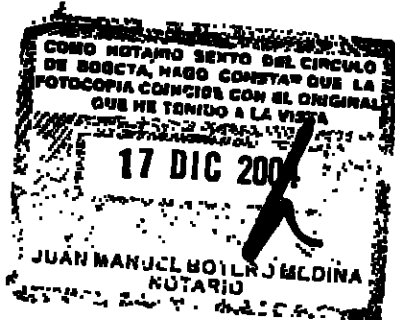
164033 06 0001.2101 12.06.98 RA
60100-02364/98 200.00 K

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

4

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

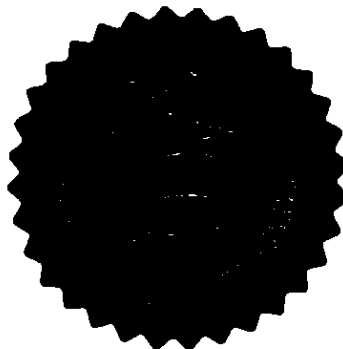
H. LUNBECK A/S,

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.

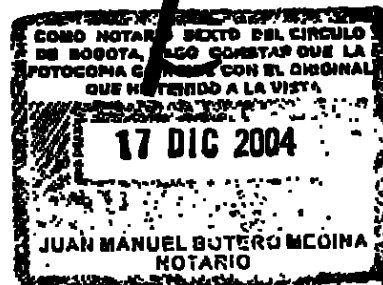


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

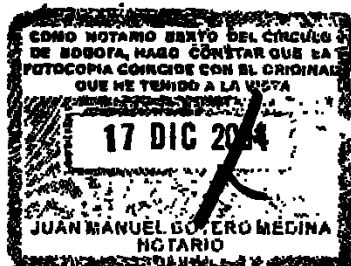
ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 11 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

Kjeld Elgaard
KJELD ELGAARD



Notary public of the
Dominican Republic



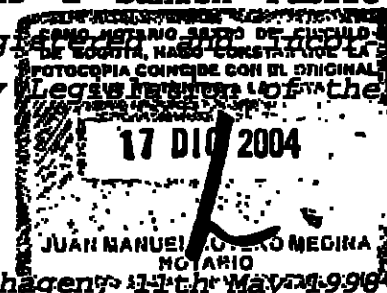


The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

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

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472

in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly reg-
porated under the provisions of the Company
Kingdom of Denmark.



Copenhagen 11th May 1998

Pia Sødequist

THE TRUE SIGNATURE OF

P. A. SØDEQUIST

(FULLY AUTHORIZED)

14 MAY 1998

FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

E.A.

INGEBELG AART

6

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

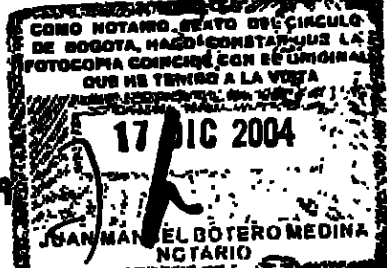
Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

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

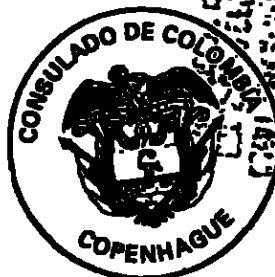
"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.


CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia



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

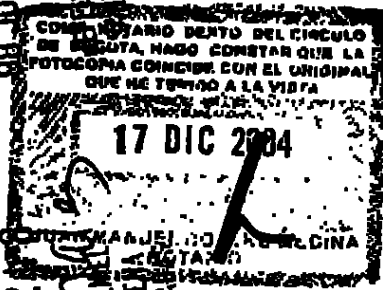


NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

08 JUL -1 PM 2:40

DE LEGALIZACIONES
STAFF DE BOGOTA D.C.



0512
CUBA
DOCUMENTO DESEMPLEADO
LAS FUNCIONES INDICADAS

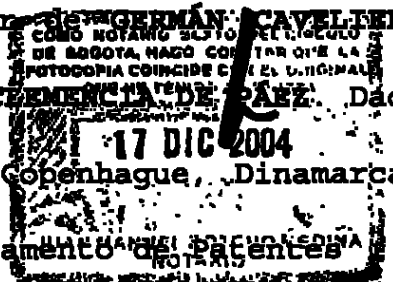
3

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

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

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

Documento escrito en inglés y español por medio del cual H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CARMEN DE PAEZ. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes



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

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

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

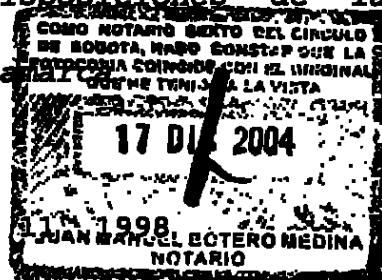
atestigua que

"H. LUNDBECK A/S"
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 1998
(firmado)
Pia Sødequist



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

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague,
Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard,
el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

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

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

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

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

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 14 PM 12:18

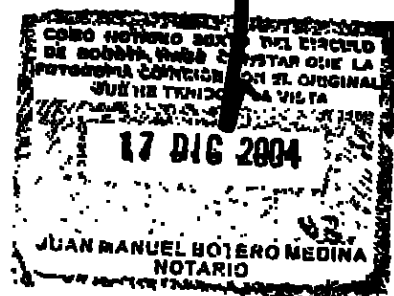
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

05124833

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE PRESENTA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
En 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA



COMO NOTARIO PERTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE
 BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Juan P. Gorriz
 COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
 EL TELLUS, EN ESTA NOTARIA
 SANTA FE DE BOGOTA, 14 JUL 1998

COMO NOTARIO PERTO DEL CIRCULO
 DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
 QUE HE TENIDO A LA VISTA
 17 DIC 2004
 JUAN MANUEL BARRERO MEDINA
 NOTARIO

REGISTRO DE LA
 OFICINA DE LA
 SECRETARIA DE JUSTICIA

81.51.33 21.12.02

34224 38 08
 01XET 150 080108420838

REGISTRO DE LA
 OFICINA DE LA
 SECRETARIA DE JUSTICIA

020033

34224 38 08
 01XET 150 080108420838

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.caveller-abogados.com
E-MAIL: caveller@colomiat.net.co

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

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

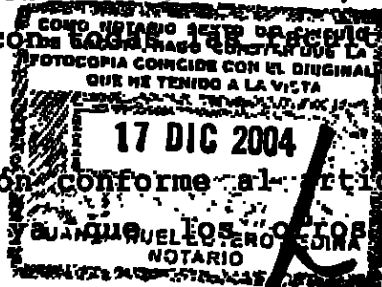
Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

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 y como 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. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

14 AGO. 1998

Ante MI, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

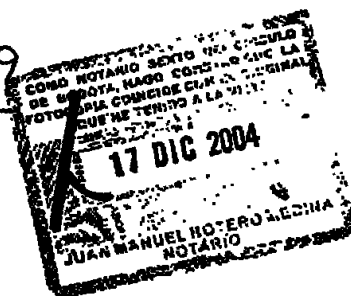
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(aron)

q. e. n. a. s. exhibió(aron) d. s. s. s. s.

q. e. n. a. s. exhibió(aron) d. s. s. s. s.

denunciado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente 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]

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
11 December 2003 (11.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/101458 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/55, 31/13, A61P 25/28

(21) International Application Number: PCT/DK03/00342

(22) International Filing Date: 22 May 2003 (22.05.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA 2002 00844 31 May 2002 (31.05.2002) DK
60/384,467 31 May 2002 (31.05.2002) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): THOMSEN, Lars, Lykke [DK/DK]; EGEBAEKVEJ 31, DK-2840 Holte (DK). PEDERSEN, Anders, Gersel [DK/DK]; Viggo Røthes Vej 33, DK-2920 Charlottenlund (DK).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (utility 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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Russian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, 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: A COMBINATION OF AN NMDA-ANTAGONIST AND ACETYLCHOLINE ESTERASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

(57) Abstract: A pharmaceutical composition comprising (a) an effective amount of one or more of acetylcholinesterase inhibitor(s) or a pharmaceutically effective salt thereof and (b) an effective amount of one or more NMDA-antagonist(s).

WO 03/101458 A1

One group of medicaments are represented by the acetylcholinesterase inhibitors, of which medicaments like Donepezil, Rivastigmine, Galantamine and Tacrine are pharmaceuticals having this particular activity. The acetylcholinesterase inhibitors are presently approved in many countries for treatment of mild to moderate Alzheimer's disease.

Another group of medicaments are the NMDA antagonist of which Memantine is a representative. Memantine was recently approved in the EU for treatment of moderate severe to severe Alzheimer's disease.

10

Though of very different mechanisms of action, both types of medicaments are useful in the treatment of Alzheimer's disease, though in different stages of the disease progression.

15 The invention thus provides the combined treatment of a patient suffering from a dementia syndrome with a first component which is an acetylcholinesterase inhibitor(s) and a second component which is an NMDA antagonist.

The invention also provides a pharmaceutical composition which comprises a first component which is an acetylcholinesterase inhibitor(s) and a second component which is an NMDA antagonist.

The acetylcholinesterase inhibitors include, but are not limited to:

25 Donepezil, a known compound described in EP 296560 and US 4895841.

Galantamines use in the treatment of Alzheimer's disease is described in EP236684 and US 4663318.

30 Rivastigmine as described in national applications corresponding to US 5602176 and GB 2203040.

Tacrine as used in the treatment of cholinergic deficit state, such as Alzheimer's disease, is described in EP 328535 and US 4816456.

Similarly, when the invention is regarded in its broadest sense, the second component is a compound which functions as an NMDA antagonist or partial antagonist of which assays like Ebert et. al *European Journal of Pharmacology* 1997, 333, 99-104 exists for determining this activity. Other compounds than the compounds mentioned here have the desired effect. It is intended to include compounds which show antagonism in the assay described above.

In the present invention, the combination of one compound of the group of acetylcholinesterase inhibitors with one compound of the group of NMDA antagonist is included. Likewise, the combination of two compounds of the first group with one or two of the compounds selected from the second group is also within the present invention and *vice versa*.

While all combinations of first and second group compounds are useful the following combinations are considered as the preferred combinations:

Memantine/Donepezil, Memantine/Galantamine, Memantine/Rivastigmine and Memantine/Tacrine.

Where the compounds exist as different polymorphs, isomers, enantiomers or tautomers the present invention also embraces these variations as well as different salts or solvates etc.

Active metabolites of the compounds described are also embraced by the invention.

Alzheimer's Disease

Characteristics of Alzheimer's Disease are some of the following symptoms occurring:

- Dementia

- Deficits in cognition (such as language, memory, motor skills and perception ie. aphasia, apraxia, agnosia)
- Progressive worsening of memory and cognitive functions

5 Some of the following associated symptoms often occur:

Depression, insomnia, incontinence, delusions, illusion, hallucinations, emotional or physical outbursts, shouting, wandering, aggression, agitation, apathy, abnormal eating, sexual disorders and weight loss.

10

Increased motor tone, myoclonus or gait disorder in the late stages of the disease progression.

15 Since Alzheimer's disease is not curable at present, the complexity of the disease progression and the associated symptoms often gives rise to a multiplicity of diseases, which all need medical treatment. Such treatment regimens and side-effects are difficult to administerable for the patient as well as for the health carer.

20 Consequently, a positive outcome of an Alzheimer's treatment is an improved cognitive function. A slower progression of the disease, or a delay in the normal disease progression is a positive outcome of a treatment.

25 Improvements could also be measured in the secondary or associated symptoms of more psychiatric character. Diminished intake or complete stop in the intake of for example antipsychotic, antidepressive, tranquilising or sedative medication will also be signs of a positive response to the treatment of the underlying cause of the dementia, ie. the Alzheimer's Disease.

30 When combination treatment is evaluated a synergistic effect of the combined administration could be evaluated and the total dose of the combination treatment of individual compounds relative to the doses used for single compound administration could be lowered.

13

The present invention covers treatment of mild cognitive impairment and dementia regardless of the underlying cause. For example the dementia can be Alzheimer's disease, vascular dementia, Lewy body dementia, AIDS dementia or frontotemporal dementia.

5

In the context of this invention, Alzheimer's disease includes all stages of the disease, ie. mild, moderate and severe Alzheimer's disease.

In the context of this invention, mild cognitive impairment are characterised by symptoms defined by Petersen et. al.

10

Pharmaceutical compositions:

To prepare the pharmaceutical compositions of this invention, an effective amount of the active ingredients, in acid or base addition salt form or base form, is combined in intimate admixture with a pharmaceutically acceptable carrier, which can take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration. These pharmaceutical compositions are desirably in unitary dosage form suitable, for administration orally, nasal, rectally, percutaneously or by parenteral injection. For example, in preparing the compositions in oral dosage form, any of the usual pharmaceutical media may be employed, such as, for example, water, glycols, oils, alcohols and the like in the case of oral liquid preparations such as suspensions, syrups, elixirs and solutions; or solid carriers such as starches, sugars, kaolin, lubricants, binders, disintegrating agents and the like in the case of powders, pills, capsules and tablets. Because of their ease in administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage unit form, in which case solid pharmaceutical carriers are obviously employed. For parenteral compositions, the carrier will usually comprise sterile water, at least in large part, though other ingredients, for example, to aid solubility, may be included.

25

30

It is especially advantageous to formulate the aforementioned pharmaceutical compositions in dosage unit form for ease of administration and uniformity of dosage.

SUBSTITUTE SHEET

Dosage unit form as used in the specification and claims herein refer to physically discrete units suitable as unitary dosages, each unit containing a predetermined quantity of active ingredient calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with the required pharmaceutical carrier. Examples of such dosage unit forms are tablets (including scored or coated tablets), capsules, pills, powder packets, wafers, injectable solutions or suspensions, teaspoonfuls, tablespoonfuls and the like, and segregated multiples thereof.

The NMDA antagonist may be administered before, during or after the administration of the acetylcholinesterase inhibitor provided that the time between the administration of the acetylcholinesterase inhibitor and the administration of the NMDA antagonist is such that ingredients are allowed to act synergistically on the CNS.

When simultaneous administration of NMDA antagonist and an acetylcholinesterase inhibitor is envisaged, a composition containing both an acetylcholinesterase inhibitor and an NMDA antagonist may be particularly convenient. The compositions may be prepared as described herein above.

Simultaneous administration may also be accomplished by administration of the active ingredients in two separate unit dosage forms.

When sequential administration of the NMDA antagonist is envisaged, the pharmaceutical composition may comprise, for example, a kit including discrete unit dosage forms containing the NMDA antagonist and discrete unit dosage forms containing an acetylcholinesterase inhibitor, all contained in the same container or pack, e.g. a blister pack.

Dose Ranges

The selection of dosage of the first and second component is that which gives the patient relief of the symptoms of the disease. The dosage depends on several factors such as the potency of the selected compounds, the mode of administration, the age

and weight of the patient, the severity of the condition to be treated and the like. This is considered to be the skill of the artisan and suitable literature can be consulted for the dosages recommended for each compound.

- 5 The dosage ranges for the NMDA antagonist, Memantine are 0.1mg –500mg of active ingredient pr. dosage. More preferred are 1- 50 mg and most preferred are 2 - 25 mg. Presently the preferred dosage administered is 20mg.

10 The dosage of the second component, the acetylcholinesterase inhibitor, will depend on the dosage of the NMDA antagonist administered or vice versa. The average daily dosage of the acetylcholinesterase inhibitor are from 0.1mg –500mg of active ingredient pr. dosage. More preferred are 1- 50 mg and most preferred are 2 - 25 mg. Presently, the dosage regime for the available acetylcholinesterase inhibitor are the following:

15

Tacrine	10-40 mg four times a day
Donepezil	5-10 mg per day
Rivastigmine	3-12 mg per day
Galantamine	4-24 mg per day

20

SUBSTITUTE SHEET

Claims

1. A pharmaceutical composition comprising
 - 5 (a) an effective amount of one or more of acetylcholinesterase inhibitor(s) or a pharmaceutically effective salt thereof
and
 - 10 (b) an effective amount of one or more NMDA- antagonist(s)
2. The composition according to claims 1 wherein component (a) is selected from the group consisting of Tacrine, Donepezil, Rivastigmine and Galantamine or mixtures thereof.
- 15 3. The composition according to claim 2 wherein component (a) is Donepezil.
4. The composition according to claim 1 wherein component (b) is Memantine.
- 20 5. The composition according to claim 1 wherein component (a) and component (b) are in the same delivery vehicle
6. The composition according to claim 1 wherein component (a) and component (b) are in different delivery vehicles.
- 25 7. The use of a composition comprising:
 - (a) an effective amount of one or more acetylcholinesterase inhibitor(s) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and
 - (b) an effective amount of one or more NMDA- antagonist(s) or a
 - 30 pharmaceutically acceptable salt thereof
for the manufacture of a medicament for the treatment of mild cognitive impairment or dementia.

8. The use according to claim 7 wherein dementia is of Alzheimer's type.
9. The use according to claims 7 or 8 wherein component (a) is selected from the group consisting of Tacrine, Donepezil, Rivastigmine and Galantamine and mixtures thereof.
10. The use according to claims 7 -9 wherein component (a) is Donepezil.
11. The use according to claims 7-10 wherein component (b) is Memantine
12. A method for treating mild cognitive impairment or dementia in a mammal comprising administering to said mammal a pharmaceutical effective amount of a composition comprising:
- (a) an effective amount of one or more of acetylcholinesterase inhibitor(s) or a pharmaceutically effective salt thereof
- and
- (b) an effective amount of one or more NMDA- antagonist(s)
13. The method of claim 11 wherein component (a) and component (b) are administered simultaneously.
14. The method of claim 11 wherein component (a) and component (b) are administered concomitantly.
15. The method of any of claims 11-13 wherein the dementia is of Alzheimer's type.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. ~~national~~ Application No.

PCT/DK 03/00342

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: A61K 31/55, A61K 31/13, A61P 25/28
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, C07D

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)

WPI DATA, EPO-INTERNAL, EMBASE, MEDLINE, 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.
P,X	International Clinical Psychopharmacology, Volume 18, No 2, 2003, Susanne Hartman et al, "Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy", page 81 - page 85, 18 February 2003	2-4,9-11
X	Acetylcholinesterase Inhibitors vs. Memantine, Volume 66, No 12, 2000, Gary L. Wenk et al, "NO INTERACTION OF MEMANTINE WITH ACETYL CHOLINESTERASE INHIBITORS APPROVED FOR CLINICAL USE" page 1079 - page 1083	2-4,9-11

☐ 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

"B" 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

22 August 2003

Date of mailing of the international search report

25-08-2003

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

Susanna Lindfors/MP
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK03/00342

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1, 5-8, 12-15
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:
See extra sheet

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.

Present claims 1, 5 - 8 and 12 - 15 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small portion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds according to claims 2 - 4 and 9 - 11.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSol. Internacional No.
PCT/DK03/00342**Recuadro I Observaciones donde ciertas reivindicaciones no se encontraron investigables
(Continuación del punto 1 en hoja 1)**

Este informe de búsqueda internacional no ha sido establecido con respecto a ciertas reivindicaciones bajo el artículo 17(2) a) por las siguientes razones:

1. ☐ Las reivindicaciones No:
debido a que se relacionan con la materia objeto no requerida para ser buscada por esta autoridad, a saber:
2. ☒ Las reivindicaciones No. 1, 5-8, 12-15
debido a que relacionan partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos para tal extensión, que no pueden llevarse a cabo a la búsqueda internacional significativa, específicamente:
véase hoja complementaria INFORMACION ADICIONAL PCT/ISA/210
3. ☐ Las reivindicaciones No:
debido a que son reivindicaciones dependientes y no son redactadas de acuerdo con el segundo y tercer párrafos de la regla 8.4(a).

**Recuadro II Observaciones donde está faltando la unidad de la invención
(Continuación del punto 2 en hoja 1)**

Esta Autoridad de Investigación Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, como sigue:

1. ☐ Ya que todos los derechos de investigación adicionales requeridos fueron pagados a tiempo por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones que se pueden buscar
2. ☐ Ya que todas las reivindicaciones investigables pudieron ser buscadas sin esfuerzo que justifique un derecho adicional, esta autoridad no solicita el pago de ningún derecho adicional.
3. ☐ Como solamente algunos de los derechos de investigación adicionales requeridos fueron pagados a tiempo por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre solamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron los derechos, específicamente las reivindicaciones números:
4. ☐ Ninguno de los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados a tiempo por el solicitante. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierta por las reivindicaciones números:

Observación en Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicional fueron realizados por protesta del solicitante
- ☐ Sin protesta que acompañe el pago de derechos de búsqueda adicionales.

Forma PCT/ISA/210 (continuación de la primera hoja(1)) (Julio 1998)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/DK 03/00342

A. CLASIFICACION DE LA MATERIA OBJETO:

IPC7: A61K 31/55, A61K 31/13, A61P 25/28

De acuerdo con la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o con ambas, la clasificación nacional y la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS.

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación).

IPC7: A61K, C07D

Documentación buscada diferente a la documentación mínima al grado que tales documentos estén comprendidos en los campos buscados.

SE, DK, FI, NO clases como en lo anterior

Base de datos electrónicas consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, cuando sea práctico, términos usados en la búsqueda).

WPI DATA, EPO-INTERNAL,-EMBASE, MEDLINE, CHEM.ABS DATA

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS POR SER RELEVANTES.

Categoría *	Cita de documentos, con indicación, donde es apropiada, de las pasajes relevantes.	Relevante a la reivindicación No
P,X	International Clinical Psychopharmacology, Volumen 18, No. 2,2003, Susanne Hartman et al, "Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy" página 81 - página 85, 18 de Febrero de 2003	2-4, 9-11
X	Acetylcholinesterase Inhibitors vs. Memantine, Volumen 86, No. 12, 2000, Gary L. Wenk et al, "NO INTERACTION OF MEMANTINE WITH ACETYL CHOLINESTERASE INHIBITORS APPROVED FOR CLINICAL USE" página 1079 - página 1083	2-4, 9-11

☐ Documentos adicionales están listados en la continuación del recuadro C.
 ☐ Los miembros de la familia de patentes se enlistan en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" Documento que define el estado general de la técnica que no se considera por ser relevante particular.

"E" Documentos anteriores pero publicados en o después de la fecha de presentación internacional.

"L" Documento que puede arrojar dudas sobre la o las reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica).

"O" Documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio.

"P" Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada.

"T" Último documento publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad y no estando en conflicto con la solicitud pero citada para entender el principio o teoría que subyace la invención.

"X" Documento de relevancia particular; la invención reivindicada no se puede considerar novedosa o no se puede considerar que involucra una etapa inventiva cuando el documento se toma solo.

"Y" Documento de relevancia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que involucra una etapa inventiva cuando el documento se combina con uno u otro documento más, dicha combinación siendo obvia para una persona experta en la técnica.

"A" Documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

22 Agosto 2003

Fecha de depósito en el correo del reporte de búsqueda internacional :

25-08-2003

Nombre y Dirección Postal de la ISA/
Oficina Sueca de Patentes
Box. 5055, S-102 42 Stockholm
Facsimile No. +46 8 666 02 88

Funcionario autorizado :

Susana Lindfors/MP
Teléfono No. +46 8 782 25 00

Forma PCT/ISA/210 (Segunda Hoja) (Julio de 1998)

Las presentes reivindicaciones 1, 5-8 y 12-15 se relacionan a un número extremadamente amplio de compuestos posibles. Soportados dentro del significado del Artículo 6 PCT y/o descripción dentro del significado del Artículo 5 PCT se encontrarán, sin embargo, por solo una porción muy pequeña de compuestos reclamados. En el presente caso, las reivindicaciones de ese modo carecen de soporte, y la solicitud de ese modo carece de descripción, que una búsqueda significativa sobre la totalidad del alcance reclamado es imposible. Por consiguiente, la búsqueda se ha llevado a cabo para aquellas partes de las reivindicaciones que parecen estar soportadas y descritas, principalmente aquellas partes que se relacionan a los compuestos de acuerdo a las reivindicaciones 2-4 y 9-11.

PATENT COOPERATION TREATY

410 WO

21

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

Date of mailing (day/month/year)

22 January 2004 (22.01.2004)

Applicant's or agent's file reference

410 WO

IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/DK2003/000342

International filing date (day/month/year)

22 May 2003 (22.05.2003)

Priority date (day/month/year)

31 May 2002 (31.05.2002)

Applicant

H. LUNDBECK A/S et al

1. 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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR

National : BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK, US

2. 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, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, 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, NI, NZ, OM, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

3. Since the election(s) was (were) made after the expiration of 18 months from the priority date, the applicant is reminded that he must enter the national phase before the expiration of 20 months from the priority date before the Office(s) concerned. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 22).

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 International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.71.30

Authorized officer:

Rafael CARATSCH

Telephone No. (41-22) 338 8762

TRATADO DE COOPERACION EN PATENTES

22

PCT

De la OFICINA INTERNACIONAL

INFORMACION CONCERNIENTE A LAS OFICINAS
ELEGIDAS NOTIFICADAS DE SU ELECCION

(PCT Regla 61.3)

Para:

H. LUNDBECK A/S
Ottavevej 9
DK-2500 Valby-Copenhagen
Dinamarca

Fecha de envío(día/mes/año) 22 de enero de 2004 (22.01.2004)		INFORMACIÓN IMPORTANTE	
Referencia de expediente del agente o solicitante: 410 WO			
Solicitud Internacional No. PCT/DK2003/000342	Fecha de presentación (día/mes/año) 22 de Mayo de 2003 (22.05.2003)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 31 de Mayo de 2002 (31.05.2002)	
Solicitante: H. LUNDBECK A/S et al			
1. El solicitante es informado por la presente, que La Oficina Internacional, de acuerdo con el Artículo 31(7), ha notificado a cada una de las siguientes Oficinas acerca de su elección: EP: AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE, SI,SK,TR Nacional: BG,CA,CN,DE,GB,IL,JP,KP,KR,MN,NO,PL,RO,RU,SK,US 2. Las siguientes Oficinas tienen abandonados los requerimientos para la notificación de su elección; la notificación será enviada para la Oficina Internacional solo en su requerimiento: 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,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG Nacional: AE,AG,AL,AM,AT,AU,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,NI,NZ,OM,PH,PT,SC,SD,SE,SG,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ, VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW 3. Dado que las elecciones son hechas después de la expiración de 19 meses a partir de la fecha de prioridad, al solicitante se le recuerda que debe entrar a la fase nacional antes de la expiración de 20 meses a partir de la fecha de prioridad ante la o las oficinas concernientes. Esto deberá hacerse pagando los derechos nacionales y proveyendo, si es prescrito, una traducción de la solicitud internacional (Artículo 22). Algunas oficinas han fijado límites de tiempo que expiran después del límite de tiempo mencionado anteriormente. Para información detallada acerca de los límites de tiempo aplicables y los actos que serán realizados al entrar a la fase nacional ante una Oficina particular, véase Volumen II de la Guía del Solicitante del PCT.			
The International Bureau of WIPO 34,chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza		Funcionario Autorizado Rafael CARATSCH	
Facsimil No. (41-22) 338.71.30		Teléfono No.(41-22) 338.8752	

PATENT COOPERATION TREATY

410 WO
14
24/23

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)

To: KJERRUMGAARD Lars H. LUNDBECK AS Patent Department 9, Ottiliavej DK-2500 COPENHAGEN-Valby DANEMARK		Date of mailing <i>(day/month/year)</i> 23.07.2004
Applicant's or agent's file reference 410 WO		IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/DK 03/00342	International filing date <i>(day/month/year)</i> 22.05.2003	Priority date <i>(day/month/year)</i> 31.05.2002
Applicant H. LUNDBECK AS 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.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Senkel, H Tel. +49 89 2399-8071
---	---



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)25
24

Applicant's or agent's file reference 410 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/DK 03/00342	International filing date (day/month/year) 22.05.2003	Priority date (day/month/year) 31.05.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/55		
Applicant H. LUNDBECK AS 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 4 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 sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion 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 Rule 66.2(a)(II) 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 01.12.2003	Date of completion of this report 23.07.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523856 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized Officer Beack, M Telephone No. +49 89 2369-8473 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/DK 03/00342**

26 25

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

1-7 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 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:

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:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/DK 03/00342**

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. 12-15

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 12-15 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	1-15
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/DK 03/00342

SECTION III:

Claims 12 to 15 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) The examination has been carried out assuming that the priority is valid, so that the P-document cited in the Search Report (D1) has not been taken into consideration.
- 3) Pharmaceutical compositions comprising a NMDA-antagonist and an acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of dementia of Alzheimer's type are already known from document D2 (see the whole document).

Therefore the subject-matter of claims 1 to 15 is not novel (Article 33 (2) PCT).

- 4) For the assessment of the present claims 12 to 15 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.

Remitente :

AUTORIDAD INTERNACIONAL DE EXAMEN PRELIMINAR

A:

KJERRUMGAARD Lars
H. LUNDBECK A/S
Patent Department
9 Ottiliavej
DK-2500 COPENHAGEN
DINAMARCA

PCT

NOTIFICACIÓN DE LA TRANSMISIÓN DEL INFORME
DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Regla 71.1 del PCT)

Fecha de envío
(d/m/a)

23.07.2004

Referencia del Solicitante o Agente
410 WO

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.

PCT/DK 03/00342

Fecha de presentación internacional (d/m/a)

22.05.2003

Fecha de prioridad (d/m/a)

31.05.2002

Solicitante:

H. LUNDBECK A/S et al.

- 1.- El solicitante ha sido notificado por este medio que esta Autoridad Internacional de Exámenes Preliminares transmite adjunto el Reporte del Examen Preliminar Internacional y sus anexos, si fuera necesario, establecido en la solicitud internacional.
- 2.- Una copia del reporte y sus anexos, si fueran necesarios, están siendo transmitidos a la Oficina Internacional para la comunicación de todas las oficinas elegidas.
- 3.- Donde sea requerido por cualquiera de las oficinas elegidas, la Oficina Internacional preparará un reporte en idioma Inglés (pero no preparará ninguno de los anexos) y transmitirá dicho reporte a esa oficina.
- 4.- **RECORDATORIO**
El solicitante deberá entrar antes en la fase nacional de cada oficina elegida para realizar ciertos procedimientos (presentación de traducciones y pago de impuestos nacionales) dentro de los 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o después en algunas oficinas) (Artículo 39(1)) (ver también el recordatorio emitido por la Oficina Internacional con la Forma PCT/IB/301).

Donde una traducción de la solicitud internacional haya sido enviada a alguna oficina elegida, la traducción deberá contener una traducción de alguno de los anexos del reporte del examen preliminar internacional. Esta es responsabilidad del solicitante el preparar y enviar cualquier traducción directamente a cada oficina elegida que le concierne.

Para mayores detalles de los límites del tiempo aplicable y requerimientos de las oficinas elegidas, ver el volumen II de la Guía de Solicitudes del PCT.

El solicitante hace referencia al artículo 33 (5) en el cual se aclara, que los criterios para novedad, actividad inventiva y aplicación industrial, que se describen en el artículo 33 (2), únicamente tienen significado para la prueba preliminar internacional, y que "cada estado contratante para la decisión acerca de la capacidad de patentarse la invención reivindicada en ese estado puede establecer medidas adicionales o diferentes (véase artículo 27(5)). Tales medidas adicionales pueden ser por ejemplo excepciones con referencia a la capacidad de patentarse, exigencias para la publicación de la invención así como claridad y soporte en las reivindicaciones.

Nombre y Dirección Postal de la Autoridad del Examen Preliminar Internacional

SELO

Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich
Tel: (+ 49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+ 49-89) 2399-4465

Funcionario autorizado :

Senkel, H

SELO

Tel: (+ 49 89) 2399-8071

**ACUERDO SOBRE LA COLABORACIÓN INTERNACIONAL EN
MATERIA DE PATENTE**

29
30

PCT

REPORTE DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del archivo del agente o solicitante 410 WO	PARA ACCIÓN ADICIONAL (Véase la Notificación de Transmisión del Reporte de la Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416))																									
Solicitud Internacional No. PCT/DK 03/00342	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 22.05.2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 31.05.2002																								
Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional y la IPC A81K31/55																										
Solicitante H. LUNDBECK A/S et al.																										
1.- Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Internacional de Exámenes Preliminares y es transmitido al solicitante de acuerdo al Artículo 36. 2.- Este REPORTE consiste de un total de 5 hojas, incluyendo esta hoja de portada. ☐ Este reporte también está acompañado también por ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido enmendados y son la base de este reporte y/u hojas que contienen rectificaciones hechas antes de esta Autoridad. (Véase la Regla 70.18 y la Sección 807 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT). Estos anexos consisten de un total de... .. hoja 3.- Este reporte contiene indicaciones que se relacionan a los siguientes puntos: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 5%;">I</td> <td style="width: 5%; text-align: center;">☒</td> <td style="width: 90%;">Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>Sin establecimiento de opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Falta de unidad de la invención</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan tal testimonio.</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Ciertas observaciones en la solicitud internacional.</td> </tr> </table>			I	☒	Bases del reporte	II	☐	Prioridad	III	☒	Sin establecimiento de opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial.	IV	☐	Falta de unidad de la invención	V	☒	Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan tal testimonio.	VI	☐	Ciertos documentos citados	VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional	VIII	☐	Ciertas observaciones en la solicitud internacional.
I	☒	Bases del reporte																								
II	☐	Prioridad																								
III	☒	Sin establecimiento de opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial.																								
IV	☐	Falta de unidad de la invención																								
V	☒	Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan tal testimonio.																								
VI	☐	Ciertos documentos citados																								
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
VIII	☐	Ciertas observaciones en la solicitud internacional.																								
Fecha de presentación de la demanda 01.12.2003	Fecha de finalización de éste reporte 23.07.2004																									
Nombre y Dirección Postal de la Autoridad del Examen Preliminar Internacional Oficina Europea de Patentes (SELLO) D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523666 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4466		Funcionario autorizado : Beack, M (SELLO) No Telefónico . +49 89 2399 8473																								

3/30

I BASES DEL REPORTE

- 1- Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (Reemplace las hojas que se han proporcionado por la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 se mencionan en este informe como "Presentación original" y no se anexan al Informe debido a que no contienen enmiendas (Regla 70.16 y 70.17));

Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (hojas substitutas las cuales han sido suministradas en la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 se mencionan en este reporte como "Presentación original" y no se anexan en el reporte debido a que no contienen enmiendas). (Reglas 70.16 y 70.17));

La descripción, páginas
1-7 como se presentaron originalmente.

Las reivindicaciones, Nos.
1-15 como se presentaron originalmente.

2. Con respecto al idioma, todos los elementos marcados en lo anterior están disponibles o provistos por esta autoridad en el idioma en el cual la Solicitud Internacional se presentó, a menos de que se indique de otra manera bajo este punto.

Estos elementos están disponibles o provistos para esta autoridad en el siguiente idioma, el cual es:

- ☐ El idioma de una traducción provista para los propósitos de búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1(b)).
☐ El idioma de la publicación de la Solicitud Internacional (bajo la Regla 48.3(b)).
☐ El idioma de la traducción provista por los propósitos del Examen Preliminar Internacional (bajo la Regla 55.2 y/o 55.3)

3. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o aminoácido descrita en la Solicitud Internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo en base a la lista de secuencia:

- ☐ Contada en la Solicitud Internacional en forma escrita.
☐ Presentada junto con la Solicitud Internacional en forma legible por la computadora.
☐ Provista subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ Provista subsecuentemente a esta Autoridad en forma legible por la computadora.
☐ La declaración que provee subsecuentemente la lista de secuencia escrita no vaya más allá de la descripción en la Solicitud Internacional como se presentó ésta siendo provista.
☐ La declaración que es la información descrita no registrada en forma legible por la computadora es idéntica a la lista de secuencia escrita que está siendo provista.

4. Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

- ☐ La descripción, páginas
☐ Las reivindicaciones, Nos.
☐ Los dibujos, hojas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas de) las enmiendas no se han hecho, ya que se han considerado que van más allá de la descripción como se presentó, como se indicó en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c))

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe ser mencionada bajo el Punto 1 y anexa a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si es necesario

3231

III Ningún establecimiento de una opinión con relación a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad Industrial

1. Las cuestiones de si la invención reclamada parece ser novedosa, que involucre una etapa inventiva (no será obvio), o será industrialmente aplicable no han sido examinadas con respecto a:

- ☐ la solicitud internacional completa
 ☒ reivindicaciones Nos. 12-15 debido a que:
 ☒ la solicitud internacional o las reivindicaciones Nos. 12-15 se relacionan a la siguiente materia objeto, la cual no requiere un examen preliminar internacional (especificar):
 Véase hoja por separado
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indicar los elementos particulares en lo siguiente*) o las reivindicaciones No. son está n claras de tal manera que ninguna opinión del significado puede ser formada (*especificar*):
 ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. de esta forma están soportadas inadecuadamente por la descripción de tal manera que ninguna opinión del significado puede formarse.
 ☐ ningún reporte de búsqueda internacional ha sido establecido para las reivindicaciones No. 23,25 (ambos en parte)

2. El reporte del examen internacional preliminar significativo no puede ser llevada a cabo debido a la falta de la lista de secuencias de nucleótido y/o aminoácido para cumplir con las normas proporcionadas en el anexo C de las Instrucciones Administrativas.

- ☐ la forma escrita ha sido proporcionada o no cumple con las normas.
 ☐ la forma legible por computadora no se proporciona o no cumple con las normas.

V. Testimonio razonado bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad Industrial; citas y explicaciones que apoyan tal testimonio.

1.- Testimonio

Novedad (N)	SI: Reivindicaciones 1-15 NO: Reivindicaciones
Etapa Inventiva (IS)	SI: Reivindicaciones 1-15 NO: Reivindicaciones
Aplicabilidad Industrial (IA)	SI: Reivindicaciones 1-11 NO: Reivindicaciones

2.- CITAS Y EXPLICACIONES

Véase hoja por separado.

SECCIÓN III:

Las reivindicaciones 12 a 15 se relacionan a la materia en cuestión considerada por esta Autoridad para cubrirse por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, ninguna opinión se formulara con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia en cuestión de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

SECCIÓN V:

- 1) Los documentos se numeran de acuerdo a su secuencia en el reporte de búsqueda.
- 2) La examinación se ha llevado a cabo asumiendo que la prioridad es válida, de modo que el documento P citado en el Reporte de Búsqueda (D1) no ha sido tomado en consideración.
- 3) Las composiciones farmacéuticas comprenden un antagonista NMDA y un inhibidor de acetilcolinesterasa para el tratamiento de demencia de tipo Alzheimer son ya conocidos del documento D2 (véase el documento completo).

Por lo tanto la materia en cuestión de las reivindicaciones 1 a 15 no es novedosa (Artículo 33 (2) PCT).

- 4) Para la valoración de las presentes reivindicaciones 12 a 15 en cuestión de si son industrialmente aplicables, no existe criterio unificado en los Estados Contratantes PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia en cuestión de las reivindicaciones en el uso de un compuesto en el tratamiento médico, aunque puede permitir, sin embargo, las reivindicaciones en un compuesto conocido por primer uso en el tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PCT REQUEST

1/5

410 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 22.05.2003 10:09:41 AM

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 01.04.2003)
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	410. WO
I	Title of invention	A COMBINATION OF AN NMDA-ANTAGONIST AND ACETYLCHOLINE ESTERASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE
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:	Ottoliavej 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 43 83 01
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)	THOMSEN, Lars, Lykke
III-1-5	Address:	EGEBÆKVEJ 31 DK-2840 Holte Denmark
III-1-6	State of nationality	DK
III-1-7	State of residence	DK

PCT REQUEST

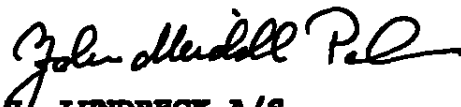
2/5

410 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 22.05.2003 10:09:41 AM

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)	PEDERSEN, Anders, Gersel
III-2-5	Address:	Viggo Rothas Vej 33 DK-2920 Charlottenlund Denmark
III-2-6	State of nationality	DK
III-2-7	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: GE GM KE LS MW ME 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 BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK 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 GQ 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
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 BE CA CH&LI CN CO CR CU CZ (patent and utility model) DE (patent and utility model) DK (patent and utility model) DM DZ EC 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 MX ME NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK (patent and utility model) SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC 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	31 May 2002 (31.05.2002)
VI-1-2	Number	PA 2002 00844
VI-1-3	Country	DK
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	31 May 2002 (31.05.2002)
VI-2-2	Number	60/384,467
VI-2-3	Country	US
VI-3	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
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	-

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-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	John Meidahl Petersen	
X-1-3	Capacity	Director of Corporate Patents and Trademarks	
X-2	Signature of applicant, agent or common representative		
X-2-1	Name (LAST, First)	THOMSEN, Lars, Lykke	
X-3	Signature of applicant, agent or common representative		
X-3-1	Name (LAST, First)	PEDERSEN, Anders, Gersel	

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
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

0	Para uso únicamente de la Oficina Receptora	
0-1	Solicitud Internacional No.	
0-2	Fecha de Presentación Internacional	
0-3	Nombre de la Oficina Receptora y "Solicitud Internacional PCT"	
0-4	Forma – Solicitud PCT PCT/RO/101	
0-4-1	Utilización preparada	PCT-EASY Versión 2.92 (actualizado 01.04.2003)
0-5	Solicitud El signatario solicitó que la presente solicitud Internacional se procese de acuerdo al Tratado de Cooperación en Patente	
0-6	Oficina Receptora (especificada por el solicitante)	Oficina de Patente Danesa y Marcas (RO/DK)
0-7	Referencia de archivo del agente o solicitante.	410 WO
I	Título de la Invención ,	UNA COMBINACIÓN DE ANTAGONISTA DE NMDA E INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
II	Solicitante	
II-1	Esta persona es:	Únicamente solicitante
II-2	Solicitante para	todos los Estados designados excepto US
II-4	Nombre	H. LUNDBECK A/S
II-5	Dirección:	Ottillajev 9 DK-2500 Valby-Copenhagen Dinamarca
II-6	Estado de nacionalidad	DK
II-7	Estado de residencia	DK
II-8	No. Telefónico	+45 36 30 13 11
II-9	No Telefax	+45 36 43 83 01
III-1	Solicitante y/o Inventor	
III-1-1	Esta persona es:	Solicitante e Inventor
III-1-2	Solicitante para	Únicamente US
III-1-4	Nombre (ULTIMO, Primero)	THOMSEN, Lars, Lykke
III-1-5	Dirección:	EGEBÆKVEJ 31 DK-2840 Holte Dinamarca
III-1-6	Estado de nacionalidad	DK
III-1-7	Estado de residencia	DK
III-2	Solicitante y/o Inventor	
III-2-1	Esta persona es:	Solicitante e Inventor
III-2-2	Solicitante para	Únicamente US
III-2-4	Nombre (ULTIMO, Primero)	PEDERSEN, Anders, Gersel
III-2-5	Dirección:	Viggo Rothas Vej 33 DK-2920 Charlottenlund Dinamarca
III-2-6	Estado de nacionalidad	DK
III-2-7	Estado de residencia	DK
V	Estados Designados	

V-1	Patente regional (otras clases de protección o tratamiento, si cualquiera, son especificados entre (después de la o las designaciones concernientes)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW y cualquier otro Estado Contratante de Protocolo de Harare y del PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM y cualquier otro Estado que sea un Estado Contratante del Convenio de la patente euroasiática y del PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR y cualquier otro Estado el cual es un Estado Contratante de la Convención de la Patente Europea y del PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG y cualquier otro Estado el cual es un Estado miembro de la OAPI y que sea un Estado Contratante del PCT
V-2	Patente Nacional (otras clases de protección o tratamiento, si cualquiera, son especificados entre (después de la o las designaciones concernientes)	AE AG AL AM AT (patente y modelo de utilidad) AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ (patente y modelo de utilidad) DE (patente y modelo de utilidad) DK (patente y modelo de utilidad) DM DZ EC EE (patente y modelo de utilidad) ES FI (patente y modelo de utilidad) 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 NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK (patente y modelo de utilidad) SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-5	Declaración de Designación Precautoria En adición a las designaciones hechas bajo los puntos V-1, V-2 y V-3, el solicitante también hace todas las designaciones bajo la Regla 4.9(b) que deban ser permitidas bajo el PCT excepto cualesquiera designaciones del o los Estados indicados bajo el punto V-6 siguiente. El solicitante declara que aquellas designaciones adicionales son objeto para confirmación y que cualquier designación que no es confirmada después del término de 15 meses de la fecha de prioridad para ser relacionada como retiro por el solicitante en el término de ese tiempo límite.	
V-6	Exclusión de las designaciones precautorias	NINGUNO
VI-1	Reclamo de prioridad de la solicitud nacional anterior.	
VI-1-1	Fecha de presentación	31 Mayo 2002 (31.05.2002)
VI-1-2	Numero	PA 2002 00844
VI-1-3	País	DK
VI-2	Prioridad reivindicada de la solicitud nacional anterior	
VI-2-1	Ficha de presentación	31 Mayo 2002 (31.05.2002)
VI-2-2	Número	80/384,467
VI-2-3	País	US
VI-3	Documento de Prioridad Solicitado La oficina receptora se solicita para preparar y transmitir a la Oficina Internacional una copia certificada de la o las solicitudes anteriores identificadas en lo anterior como el o los artículos	VI-1
VII-1	Elección de la Autoridad de Búsqueda Internacional	Oficina de Patente Sueca (ISA/SE)
VIII	Explicaciones	numero de explicaciones
VIII-1	Aclaración con respecto al inventor	
VIII-2	aclaración con respecto a la legalidad del solicitante, en el momento de la fecha de Solicitud Internacional para presentar y obtener una Patente	

VIII-3	Explicación con respecto a la capacidad legal de Solicitante en el momento de la fecha de Solicitud Internacional para reivindicar la prioridad de una solicitud previa		
VIII-4	Aclaración del inventor (únicamente en vista de la aprobación en los Estados Unidos de América)		
VIII-5	Explicaciones con respecto a publicaciones que no hagan daño o excepciones de daño a la novedad		
IX	Lista verificada	número de hojas	archivo(s) electrónicos anexos
IX-1	Solicitud	5	-
IX-2	Descripción	7	-
IX-3	Reivindicaciones	2	-
IX-4	Resumen	1	EZABSTOO.TXT
IX-5	Dibujos	0	
IX-7	TOTAL	15	
	Artículos anexos	Documento(s) anexos	archivo(s) electrónicos anexos
IX-8	Hoja de cálculo de derecho	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figura de los dibujos que deben ser unidos al resumen		
IX-20	Idioma de presentación de la solicitud internacional		Inglés
X-1	Firma del solicitante o agente		(firma)
X-1-1	Nombre		H. LUNDBECK A/S
X-1-2	Nombre del signatario		John Meldahl Petersen
X-1-3	Capacidad		Director Corporativo de Patentes y Marcas
X-2	Firma del solicitante o agente		
X-2-1	Nombre (ULTIMO, Primero)		THOMSEN, Lars, Lykke
X-3	Firma del solicitante o agente		
X-3-1	Nombre (ULTIMO, Primero)		PEDERSEN, Anders, Gersel

PARA USO UNICAMENTE DE LA OFICINA RECEPTORA

10-1	Fecha de recepción de la Solicitud Internacional propuesta	
10-2	Dibujos	
10-2-1	Recibidos	
10-2-2	No recibidos	
10-3	Fecha corregida de la recepción actual conveniente al último pero inconveniente a los documentos recibidos oportunamente o dibujos que completan la Solicitud Internacional propuesta.	
10-4	Fecha de recepción oportuna de las correcciones requeridas bajo el Artículo 11 (2) PCT.	
10-5	Autoridad de Búsqueda Internacional	ISA/SE
10-6	Transmisión de la copia buscada retrasada hasta el pago de derecho de la búsqueda	

* 10

**UNA COMBINACIÓN DE ANTAGONISTA DE NMDA E INHIBIDORES DE
ACETILCOLINESTERASA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER**

5 La presente invención proporciona un tratamiento para
del deterioro cognitivo benigno (MCI) y para demencia de
diferentes tipos tales como demencia del tipo Alzheimer,
demencia vascular, demencia de cuerpos de Lewy, demencia de
SIDA y demencia frontotemporal mediante la administración de
10 medicamentos con un mecanismo de acción doble.

 Las demencias de diferentes orígenes son un problema
creciente en el mundo. Entre los ancianos, la enfermedad de
Alzheimer es el tipo de demencia más común. La prevalencia de
la enfermedad se eleva del 2% de las personas de 65-70 años de
15 edad incluso hasta 20% de las personas de 80 años de edad o
más. Si bien tal vez no sea el único factor contribuyente, la
mayor expectativa de vida y la población de ancianos
incrementada explica la elevación de la frecuencia de la
enfermedad.

20 La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad
neurodegenerativo lentamente progresiva caracterizada por una
significativa pérdida de la función en más de un dominio
cognitivo. Son comunes las enfermedades asociadas tales como
las enfermedades psiquiátricas y los cambios de comportamiento
25 o personalidad.

En la actualidad, la enfermedad no puede curarse. El tratamiento actual confiere, en algunos pacientes, un retardo de los síntomas, para otros, una modesta mejora cognitiva y una dramática mejora es sólo un pequeño número de pacientes. También es conveniente un progreso lento de la enfermedad para mejorar la calidad de vida para el paciente y de los familiares del paciente. Sin embargo, la experiencia con el tratamiento actual de la terapia para Alzheimer, aún existe un 30% de pacientes que no responden al tratamiento. En consecuencia, existe una gran necesidad de un método para mejorar en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

No se han asimilado por completo los mecanismos detrás de los diferentes tipos de demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer. De los medicamentos disponibles para el tratamiento, que en la actualidad sólo retarda el progreso de la enfermedad, representan diferentes mecanismos de acción en el sistema nervioso central.

Un grupo de medicamentos está representado por los inhibidores de acetilcolinesterasa, de los cuales los medicamentos como Donepezil, Rivastigmina, Galantamina y Tacrina son productos farmacéuticos que tienen esta actividad específica. Los inhibidores de acetilcolinesterasa están aprobados actualmente, en numerosos países para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer benigna moderada.

Otro grupo de medicamentos son los antagonistas de

NMDA, de los cuales la Memantina es un representante. La memantina ha sido aprobada recientemente en los Estados Unidos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderada severa a severa.

5 Pese a los numerosos mecanismos de acción, ambos tipos de medicamentos son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, aunque en diferentes etapas del progreso de la enfermedad.

10 La invención de este modo proporciona la combinación del padecimiento del tratamiento de un paciente a partir de un síndrome de demencia con un primer componente que es un o unos inhibidores de acetilcolinesterasa y un segundo componente que es un antagonista de NMDA.

15 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un primer componente que es un inhibidor (o inhibidores) de la acetilcolinesterasa y un segundo componente que es un antagonista de NMDA.

 Los inhibidores de acetilcolinesterasa incluyen, pero no se limitan a:

20 Donepezil, un compuesto conocido descrito en la EP 296560 y la US 4895841.

 El uso de galantaminas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer ha sido descrito en la EP236684 y la US 4663318.

25 La Rivastigmina ha sido descripta en solicitudes nacionales correspondientes a la US 5602176 y la GB 2203040.

La Tacrina utilizada en el tratamiento del estado de déficit colinérgico, como el de la enfermedad de Alzheimer, ha sido descrita en la EP 328535 y la US 4816456.

Similarmente, cuando se considera la invención en su
5 sentido más amplio, el segundo componente es un compuesto que funciona como antagonista o antagonista parcial de NMDA, del cual existen ensayos como el de Ebert et. al *European Journal of Pharmacology* 1997, 333, 99-104, para determinar esta actividad. Otros compuestos, además de los mencionados aquí,
10 tienen el efecto deseado. Se pretende incluir los compuestos que muestren antagonismo en el ensayo antes descrito.

En la presente invención, se incluye la combinación de un compuesto del grupo de los inhibidores de acetilcolinesterasa con un compuesto del grupo de antagonistas
15 de NMDA. Asimismo, la combinación de dos compuestos del primer grupo con uno o dos o los compuestos seleccionados del segundo grupo también está dentro del alcance de la presente invención y viceversa.

Aunque todas las combinaciones de los compuestos del
20 primer y segundo grupo son útiles, las siguientes combinaciones son consideradas como combinaciones preferidas:

Memantina/Donepezil, Memantina/Galantamina,
Memantina/Rivastagmina y Memantina/Tacrina.

En donde los compuestos que existen como diferentes
25 polimorfos, isómeros, enantiómeros o tautómeros, la presente

invención también abarca estas variaciones, así como también las diferentes sales o solvatos, etc.

Los metabolitos activos de los compuestos descritos también están abarcados por la invención.

5

Enfermedad de Alzheimer

Las características de la Enfermedad de Alzheimer son algunos de los siguientes síntomas que se presentan:

- Demencia
- 10 • Déficits cognitivos (tales como lenguaje, memoria, habilidades motrices y percepción, es decir, afasia, apraxia, agnosia)
- Deterioro progresivo de la memoria y funciones cognitivas.

15 Con frecuencia se presentan algunos de los siguientes síntomas asociados:

Depresión, insomnio, incontinencia, delirio, ilusiones, alucinaciones, estallidos emocionales o físicos, gritos, marcha errante, agresión, agitación, apatía, ingestión
20 anormal, trastornos sexuales y pérdida de peso.

El tono motor incrementado, el mioclono o trastorno de la marcha en las etapas posteriores del progreso de la enfermedad.

Dado que en la actualidad la enfermedad de Alzheimer
25 no es curable, la complejidad del progreso de la enfermedad y

los síntomas asociados con frecuencia dan origen a una multiplicidad de enfermedades, todas de las cuales requieren tratamiento médico. Tales regímenes de tratamiento y efectos colaterales son difíciles de administrar para el paciente, así
5 como para la persona a cargo de la atención de su salud.

En consecuencia, un resultado positivo de un tratamiento para Alzheimer es una función cognitiva mejorada. Un progreso lento de la enfermedad, o un retardo en el progreso normal de la enfermedad es un resultado positivo de un
10 tratamiento.

También se podrían medir las mejoras en los síntomas secundarios o asociados de carácter más psiquiátrico. La ingestión disminuida o el bloqueo total en la ingesta de por ejemplo, medicación antisicótica, antidepresiva, tranquilizante
15 o sedante, también son signos de una respuesta positiva al tratamiento de la causa fundamental de la demencia, es decir, la enfermedad de Alzheimer.

Cuando se evalúa un tratamiento de combinación, podría evaluarse un efecto sinérgico de la administración
20 combinada y podría reducirse la dosis total del tratamiento de combinación de los compuestos individuales con respecto a las dosis empleadas para la administración de los compuestos solos.

La presente invención cubre el tratamiento del deterioro cognitivo benigno y la demencia independientemente de
25 la causa fundamental. Por ejemplo, la demencia puede ser la

46

enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia de cuerpos de Lewy, demencia del SIDA o demencia frontotemporal.

En el contexto de esta invención, la enfermedad de Alzheimer incluye todas las etapas de la enfermedad, es decir, enfermedad de Alzheimer benigna, moderada y severa.

En el contexto de esta invención, el deterioro cognitivo benigno se caracteriza por los síntomas definidos por Petersen et. al.

10 Composiciones Farmacéuticas

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad efectiva de los ingredientes activos, en forma de sal de adición de ácido o base o en forma de base, en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede asumir una variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se presentan convenientemente en forma de dosis unitarias adecuadas, por ejemplo, para la administración por vía oral, nasal, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, como por ejemplo agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de las preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones, o portadores

sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e igual en el caso de los polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma de dosificación oral unitaria más ventajosa, en cuyo caso se emplean, naturalmente, portadores farmacéuticos sólidos. En el caso de las composiciones parenterales, el portador habitualmente comprende agua estéril, por lo menos en gran parte, si bien se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para contribuir a la solubilidad.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas en forma de dosis unitarias para facilitar la administración y la uniformidad de dosificación.

La expresión forma de dosificación unitaria, utilizada en la descripción y las reivindicaciones de la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en combinación con el portador farmacéutico necesario. Entre los ejemplos de dichas formas de dosificación unitarias se cuentan las tabletas (incluyendo tabletas revestidas o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, sellos, soluciones o suspensiones inyectables, cucharadas de té, cucharadas soperas y similares, así como múltiples segregados de los mismos.

K 18

El antagonista de NMDA puede ser administrado antes, durante o después de la administración del inhibidor de acetilcolinesterasa, siempre que el tiempo entre la administración del inhibidor de acetilcolinesterasa y la administración del inhibidor de acetilcolinesterasa sea tal que se dé lugar a que los ingredientes actúen sinérgicamente sobre el SNC.

Cuando se contempla la administración simultánea del antagonista de NMDA y un inhibidor de acetilcolinesterasa, puede ser especialmente conveniente una composición que contenga tanto el inhibidor de acetilcolinesterasa como el antagonista de NMDA. Las composiciones pueden prepararse de acuerdo con lo descrito anteriormente.

También se puede realizar la administración simultánea mediante la administración de los ingredientes activos en dos formas de dosificación unitaria separadas.

Cuando se contempla la administración consecutiva del antagonista de NMDA, la composición farmacéutica puede comprender, por ejemplo, un kit que incluya formas de dosificación unitaria discretas que contienen el antagonista de NMDA y formas de dosificación unitaria discretas que contienen un inhibidor de acetilcolinesterasa, todas combinadas en el mismo envase o paquete, por ejemplo un paquete blíster.

Rangos de Dosificación

La selección de dosificación del primer y segundo

componente es aquella que brinde al paciente un alivio de los síntomas de la enfermedad. La dosificación depende de varios factores tales como la potencia de los compuestos elegidos, el modo de administración, la edad y el peso del paciente, la
5 severidad del trastorno a tratar y similares. Esto se considera competencia del profesional y puede consultarse la literatura pertinente para las dosis recomendadas de cada compuesto.

Los rangos de dosificación del antagonista de NMDA, Memantina, son de 0.1 mg-500 mg de ingrediente activo por
10 dosis. Más preferiblemente son de 1-50 mg y más preferiblemente de 2-25 mg. Actualmente, la dosis administrada preferiblemente es de 20 mg.

La dosificación del segundo componente, el inhibidor de acetilcolinesterasa, depende en la dosificación del
15 antagonista de NMDA administrado o viceversa. La dosis diaria promedio del inhibidor de acetilcolinesterasa es de 0.1 mg-600 mg del ingrediente activo por dosis, más preferiblemente de 1-50 mg y más preferiblemente de 2-25 mg. En la actualidad, los regímenes de dosificación disponibles para el inhibidor de
20 acetilcolinesterasa son los siguientes:

Tacrina	10-40 mg cuatro veces por día
Donepezil	5-10 mg por día
Rivastigmina	3-12 mg por día
Galantamina	4-24 mg por día.

8/4

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende: (a) una cantidad efectiva de uno o más inhibidores de acetilcolinesterasa o una sal farmacéuticamente efectiva del mismo y (b) una cantidad efectiva de uno o más antagonistas de NMDA.

2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el componente (a) se seleccionan del grupo que consisten de Tacrina, Donepezil, Rivastigmina y Galantamina o mezclas de los mismos.

3. Composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el componente (a) es Donepezil.

4. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el componente (b) es Memantina.

5. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde componente (a) y el componente (b) están en el mismo portador de administración.

6. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el componente (a) y el componente (b) están en diferentes portadores de administración.

7. Uso de una composición que comprende: (a) una cantidad efectiva de uno o más inhibidores de acetilcolinesterasa o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismo y (b) una cantidad efectiva de uno o más antagonistas de NMDA o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del deterioro cognitivo benigno o demencia.

8. Uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la demencia es del tipo de Alzheimer.

5 9. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, en donde el componente (a) se selecciona del grupo que consiste de Tacrina, Donepezil, Rivastigmina y Galantamina y mezclas de los mismos.

10 10. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 7-9, en donde el componente (a) es Donepezil.

 11. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 7-10, en donde el componente (b) es Memantina.

15 12. Método para tratar el deterioro cognitivo benigno o la demencia en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva farmacéutica de una composición que comprende: (a) una cantidad efectiva de uno o más inhibidores de acetilcolinesterasa o una sal farmacéuticamente efectiva de los mismos y (b) una cantidad efectiva de uno o más antagonistas de NMDA.

20 13. Método de la reivindicación 11, en donde el componente (a) y el componente (b) son administrados simultáneamente.

25 14. Método de la reivindicación 11, en donde el componente (a) y el componente (b) son administrados concomitantemente.

~~S2~~
S2

15. Método con cualquiera de las reivindicaciones
11-13 en donde la demencia es del tipo Alzheimer.

S
H**RESUMEN**

Una composición farmacéutica que comprende (a) una cantidad efectiva de uno o más inhibidores de acetilcolinesterasa o una sal farmacéuticamente efectiva de los mismo y (b) una cantidad efectiva de uno o más antagonistas de NMDA.

#IT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 95,690
FECHA : DICIEMBRE 13 DE 2004

ST
ST
ST
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04120943 00000000 Folios: 55
Fecha (MD): 2004-12-27 16:59:42
Tramite : 002 PATENTES D. 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)
Radicacion : 04120943 00000000 Folios: 55
Fecha (MD): 2004-12-27 16:59:42
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6

32758707 13/12/2004 51,017,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 03003-841-023-6

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04128943 00000000 Folios 55
Fecha (H/D) 2004-12-27 16:59:42
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO (COPIA)
Radicacion : 04128943 00000000 Folios 55
Fecha (H/D) 2004-12-27 16:59:42
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia : 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRE
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒	()	() ☒
Indicacion de que se solicita la concesión de una patente	()	() ☒
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	() ☒
Descripción de la invención	()	() ☒
Dibujos de ser estos 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 o fotografica 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

2020

Bogotá D C
Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
H.LUNDBECK A/S

No de Expediente	04-128943
Solicitud internacional	PCT/DK03/00342
Fecha límite inicio fase nacional	31/12/2004
Trámite	011
Evento	379 - 0 - 12020
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


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

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

~~04 FEB. 2005~~
202063

1 Feb 2005

