



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-3060

21 EXPEDIENTE No. _____

54 TITULO _____

TERAPIA DE COMBINACION EN DONDE SE UTILIZA UN INHIBIDOR

DE RECAPTACION DE SEROTONINA

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71 SOLICITANTE _____

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO _____

Valby-Copenhagen, Dinamarca,

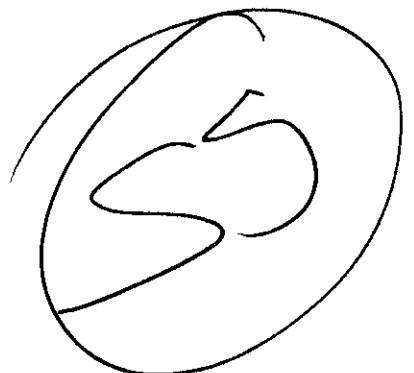
74 APODERADO _____

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén,

22 BOGOTA, D.C., _____

EX





Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación 85803868 88888888

Folios 123 ición

Fecha (FID) 2005-01-17 16 35 38

Tramite 1 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1	☒ 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 Dinamarca Dirección 9 Ottilavej DK-2500 Valby-Copenhagen, Dinamarca Domicilio 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 31 928	
4	INVENTOR (ES) (72)	1 Arne MØRK Parkloddn 23, 2780 Måløv, Dinamarca 2 Thomas Ivo Franciscus Hubert CREMERS Plantsoenstr 12 9717 KV Groningen Holanda 3 Sandra WILLIGERS Helmsvej 38, 2880 Bagsvaerd, Dinamarca		
5	PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/DK2003/000412</u> Fecha <u>19 de junio de 2003</u> Publicación Internacional No <u>WO 2004/000326 A1</u> Fecha <u>31 de diciembre de 2003</u>			
6	Título (54) TERAPIA DE COMBINACIÓN EN DONDE SE UTILIZA UN INHIBIDOR DE RECAPTACIÓN DE SEROTONINA			
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/662, 31/343</u>			
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DK</u>	(32) Fecha <u>20 de junio de 2002</u>	(31) Número de Solicitud <u>PA 2002 00943</u>

9

Comprobante de pago No 05- 105 Fecha 03 de enero de 2005

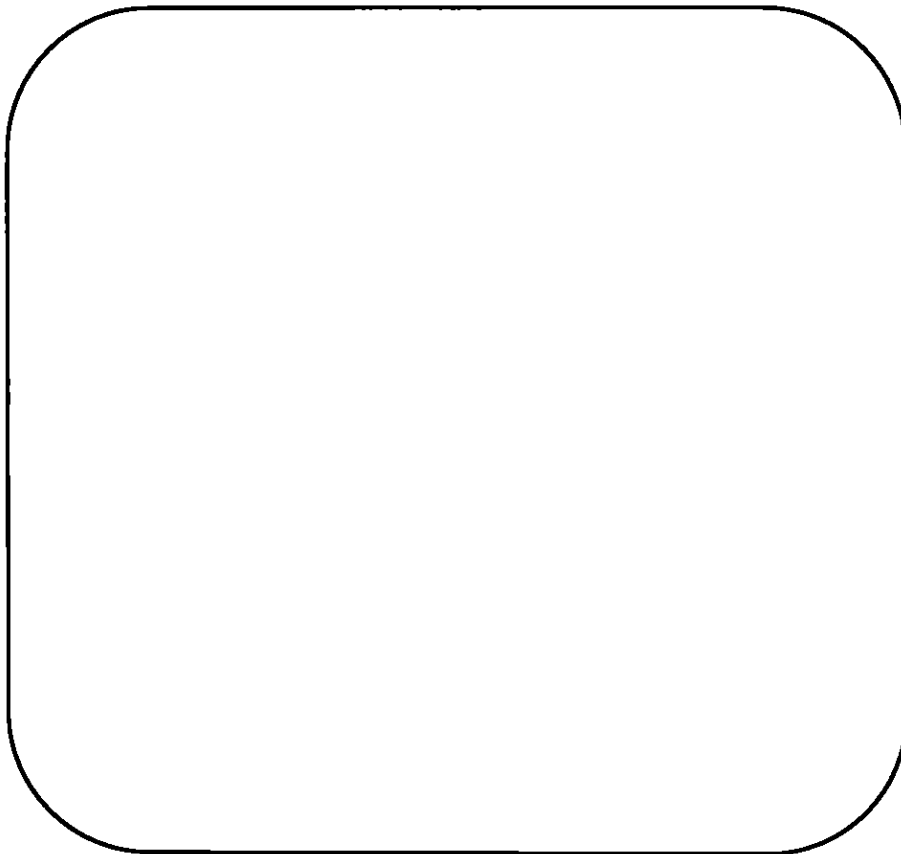
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 443 000 oo
- ☐ 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

US
OFFICE
CARRER 4 N° 72-35
BOGOTÁ, COLOMBIA

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

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

03003
06049

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 al se tratase 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 suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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

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

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

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

In/en Copenhagen
H. Lundbeck A/S
John Mejdahl Petersen
Signature _____ Firma
John Mejdahl Petersen
Patent Department

CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA N° 12.1 1 2.5)

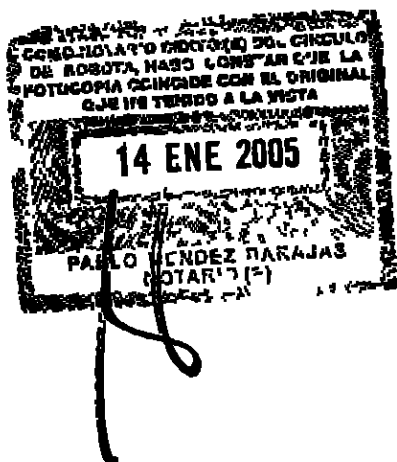
164033 06 0001.2101 12.06 98 RA
60100-02364/98 200 00 K

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto 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*, the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute 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

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

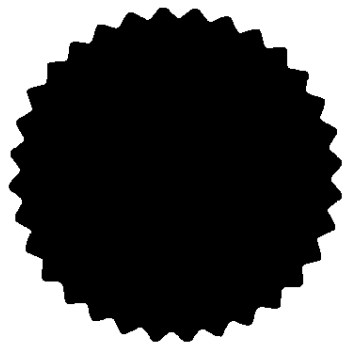
H LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottilliavej, 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

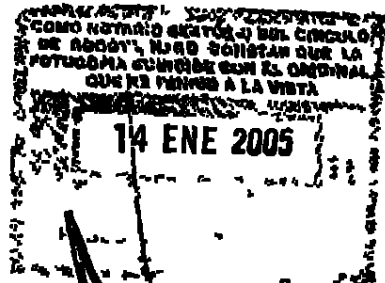


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE EL 18 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P A

Inger Elgaard
INGER ELGAARD

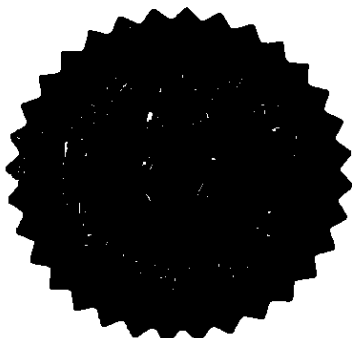




The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"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 registered and incor-
porated under the provisions of the Company Law of the
Kingdom of Denmark



Copenhagen, 14th May 1998

Pia Sødequist

TELEFON TLECF

P. A. SØDEQUIST

14 MAI 1998

FRIEDVART-S

En

INGLEF BLAART

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

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

C E R T I F I C A

Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercia 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 esta autorizado para firmar el documento, de cuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr A/S 22472, cuya copia se adjunta

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

"Se pagaran 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

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

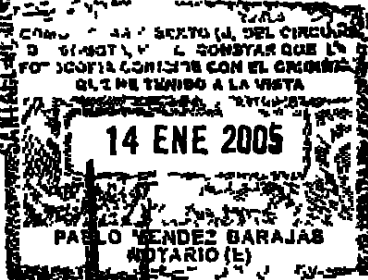
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

651248

98 JUL -1 PM 12 40

Cuba Pineda
CUY FIRMA APTA EN EL
DOCUMENTO DESMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAEL DE JORDAN C



2

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 CLEMENCIA 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

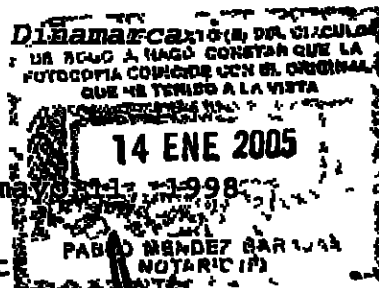
atestigua que

*"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 14 de 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

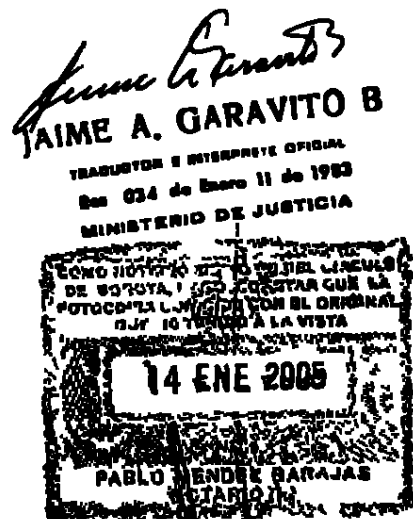
EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá,
D C certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el
1 de julio de 1998 N° 051248 (firmado) Jefe de
Legalizaciones

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

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL 14 PM 12 18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
054833
FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADA



~~BOGOTA, HAGO CURSAR QUE LAS FILAS~~

CONDICION CON LA F. N.º REGISTRADA POR
EL TELLUS, EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BUENOS AIRES 41 JUL 1908

14 JUL 1998

CIRCULO
EXTOR
LA
FOTOCOPIA
CON EL ORIGINAL
QUE ME TENGO A LA VISTA

14 ENE 2005

PABLO MEMOFT
AL TARIO
AJAS

14 ENE 2005

PUBLIC RELS OFT - RAJAS
LITARIO

01 - 664 43471 4880
 02 - 664 43471 4880
 03 - 664 43471 4880

١٢٣٤٥

A-178
A-179

CAVELIER

AB GADOS

WEB SITE: www.cavellier-abogados.com
E MAIL: cavellier@columaat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No 72 35
BOGOTA 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 articulo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento

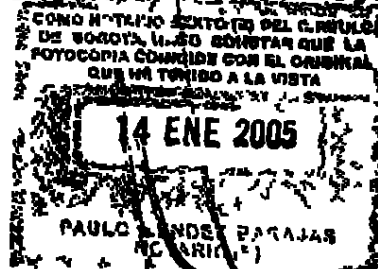
Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T P A No 832

C C No 2.877.924 de Bogota



Acepto



EMILIO FERRERO

T P A No 31 929

C C No 438 019 de Usaquen

2e-780-2

NIT 860 041 367 3

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL
Bogotá, D. C. 14 AGO. 1998
Ante M^{te}, PABLO MENDEZ BARAJAS S
NOTARIO SEXTO EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ
Comparecencia(s) *[Signature]*

[Signature]
2897424
438079

832-880-31929
14 ENE 2005
El notario, en virtud de su cargo, declara que la(s) persona(s) que ha(n) comparecido(s) en el presente documento es(es) la(s) misma(s) que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia

[Signature]
[Signature]
PABLO MENDEZ BARAJAS S
NOTARIO SEXTO EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 December 2003 (31.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/000326 A1

- (51) International Patent Classification⁷ A61K 31/662, 31/343
- (21) International Application Number PCT/DK2003/000412
- (22) International Filing Date: 19 June 2003 (19.06.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data.
PA200200943 20 June 2002 (20.06.2002) DK
60/390,851 20 June 2002 (20.06.2002) US
- (71) Applicant (for all designated States except US) H. LUNDBECK A/S [DK/DK] Ottilavej 9 DK 2500 Valby-Copenhagen (DK)
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): MØRK, Arne [NO/DK], Parkladden 23, DK 2760 Måløv (DK). CREMERS, Thomas, Ivo, Franciscus, Hubert [NL/NL] Plantsoenstr. 12, NL-9717 KV Groningen (NL). WILLIGERS, Sandra [GB/DK] Helmsvej 38, DK-2880 Bagsvaerd (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, PG, 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), Burundian 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 COMBINATION THERAPY WHEREIN A SEROTONIN REUPTAKE INHIBITOR IS USED

(57) Abstract: The invention relates to the use of a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor, and another compound, which is a GABAB receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of depression, anxiety disorders and other affective disorders, such as generalized anxiety disorder, panic anxiety, obsessive compulsive disorder, acute stress disorder, post traumatic stress disorder and social anxiety disorder, eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, dysthymia, premenstrual syndrome, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder, drug abuse or any other disorder responsive to serotonin reuptake inhibitors.

WO 2004/000326 A1

92

Combination therapy wherein a serotonin reuptake inhibitor is used

The present invention relates to the combination of a serotonin reuptake inhibitor and a GABA_B receptor antagonist. Accordingly, the present invention relates to the use of certain compounds, and to compositions of compounds having serotonin reuptake inhibiting activity and GABA_B antagonistic, partial agonistic or inverse agonistic activity for the treatment of depression and other affective disorders. The combined serotonin reuptake inhibiting effect and the GABA_B antagonistic, partial agonistic or inverse agonistic effect may reside within the same chemical entity or in two separate chemical entities.

Background

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

However, clinical studies on depression and anxiety disorders indicate that non-response to SSRIs is substantial, up to 30%. Another, often neglected, factor in antidepressant treatment is compliance, which has a rather profound effect on the patient's motivation to continue pharmacotherapy.

First of all, there is the delay in therapeutic effect of SSRIs. Sometimes symptoms even worsen during the first weeks of treatment. Secondly, sexual dysfunction is a side effect common to all SSRIs. Without addressing these problems, real progress in the pharmacotherapy of depression and anxiety disorders is not likely to happen.

In order to cope with non-response, psychiatrists sometimes make use of augmentation strategies. Augmentation of antidepressant therapy may be accomplished through the co-administration of mood stabilizers such as lithium carbonate or triiodothyronine or by the use of electroshock.

In 1993, an augmentation strategy with pindolol was described by Artigas et al in *Trends Pharmacol Sci* 1993 14, p 262-263 Artigas' idea is based on intracerebral microdialysis experiments in animals In fact, later neurochemical studies built on the desensitization hypothesis by Blier and co-workers stated that the delay in therapeutic effect of antidepressants is related to a gradual desensitization of 5-HT autoreceptors (Blier et al *J Clin Psychopharmacol* 1987, 7 suppl 6, 24S-35S) A key point in their hypothesis is that the effects of SSRIs on the release-controlling somatodendritic autoreceptors (5-HT_{1A}) limit the release of 5-HT in terminal areas and thus the effect of 5-HT uptake inhibition in those regions. This is supported by microdialysis experiments in rats, showing that the increase in extracellular 5-HT elicited by a single dose of an SSRI is augmented by co-administration of a 5-HT_{1A} autoreceptor antagonist (Invernizzi et al *Brain Res* 1992, 584, p 322-324 and Hjorth, S, *J Neurochem*, 1993, 60, p 776-779)

15 The effect of combined administration of a compound that inhibits serotonin reuptake and a 5-HT_{1A} receptor antagonist has been evaluated in several studies (Innis, R.B et al *Eur J Pharmacol* 1987, 143, p 1095-204 and Gartside, S E, *Br J Pharmacol* 1995 115 p 1064-1070, Blier, P et al *Trends in Pharmacol Science* 1994 15 220) In these studies it was found that 5-HT_{1A} receptor antagonists would abolish the initial brake on 5-HT neurotransmission induced by the serotonin reuptake inhibitors and thus produce an immediate boost of 5-HT transmission and a rapid onset of therapeutic action

Several patent applications have been filed which cover the use of a combination of a 5-HT_{1A} antagonist and a serotonin reuptake inhibitor for the treatment of depression (see e g EP-A2-687 472 and EP-A2-714 663)

Another approach to increase terminal 5-HT would be through blockade of the 5-HT_{1B} autoreceptor Microdialysis experiments in rats have indeed shown that increase of hippocampal 5-HT by citalopram is potentiated by GMC 2-29, an experimental 5-HT_{1B} receptor antagonist.

Several patent applications covering the combination of an SSRI and a 5-HT_{1B} antagonist or partial agonist have also been filed (WO 97/28141, WO 96/03400, EP-A-701819 and WO 99/13877)

5 γ-aminobutyric acid (GABA) is the most important inhibitory neurotransmitter in the brain, up to 50% of all central synapses are GABA-ergic (Paredes R.G & Agmo A , Neuroscience and Biobehavioural Reviews, vol 16 pp 145-170 (1992))

10 Noradrenaline, dopamine and serotonin (5-HT) are all under inhibitory control of GABA (Haefely W The role of GABA in anxiolytic/antidepressant drug action Elliott M M , Heal D.J & Marsden C A (eds), pp 151-168, John Wiley & Sons, New York (1992)) There are two subtypes of GABA receptors, GABA_A and GABA_B, which have been extensively studied and their influence on 5HT nerve function and release have been performed

15 Thus stimulation of the GABA_A receptor with the agonist muscimol reduced 5-HT cell activity & 5-HT release in the raphe nuclei (Tao R & Auerbach S B J Psychopharmacology vol 14(2) pp 100-113 (2000)) and blockade of GABA_A receptors increases firing and subsequently elevates levels of extracellular 5-HT (see
20 below - bicuculline & Tao R. *et al* , British Journal of Pharmacology vol 119 pp 1375-1384 (1996))

25 The GABA_B agonist baclofen produced a decrease in 5-HT in the raphe and reduction in the forebrain (Tao R. *et al* , British Journal of Pharmacology vol 119 pp 1375-1384 (1996)) and when administered by itself the GABA_B antagonist, phaclofen, is devoid of effect on 5-HT levels in either the raphe (Abellán M.T *et al* , Neuroreport vol 11 pp941-945 (2000), Tao R. *et al* , British Journal of Pharmacology vol 119 pp 1375-1384 (1996)) or in the forebrain (see below & Tao R. *et al* , British Journal of Pharmacology vol 119 pp 1375-1384 (1996)) However, phaclofen, administered
30 either centrally into the hippocampus or systemically was shown to significantly increase the effects of citalopram on extracellular 5-HT levels, as demonstrated in the findings reported here

The invention

It has now surprisingly been found that a GABA_B antagonist will augment the effect of an SSRI on extracellular 5-HT levels

5

It is therefore suggested that the combination of an SSRI and a GABA_B antagonist or a molecule, which has both 5-HT reuptake inhibitory and GABA_B antagonistic properties, would have a better efficacy and faster onset than an SSRI alone.

10 Antagonism at any GABA_B splice variants, including but not limited to GABA_{BR1a} and GABA_{BR1b} is claimed.

This invention covers both SSRI + GABA_B antagonist in separate or the same molecule

15

The present invention thus provides

The use of a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist for the preparation of a pharmaceutical composition to be used in combination with a
20 serotonin reuptake inhibitor (SRI)

The present invention relates to the use of a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor, and another compound, which is a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist for the preparation of a pharmaceutical composition for the
25 treatment of depression, anxiety disorders and other affective disorders, such as generalized anxiety disorder, panic anxiety, obsessive compulsive disorder, acute stress disorder, post traumatic stress disorder and social anxiety disorder, eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, dysthymia, premenstrual syndrome, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit
30 hyperactivity disorder, drug abuse or any other disorder responsive to serotonin reuptake inhibitors

The present invention also relates to the use of a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist for the preparation of a pharmaceutical composition useful for augmenting and/or providing faster onset of the therapeutic effect of a serotonin reuptake inhibitor

5

In a preferred embodiment, the invention relates to the use as above wherein the serotonin reuptake inhibitor is used for the treatment of depression, anxiety disorders and other affective disorders, including generalized anxiety disorder, panic anxiety, obsessive compulsive disorder, acute stress disorder, post traumatic stress disorder or
10 social anxiety disorder, eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, dysthymia, premenstrual syndrome, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder, drug abuse and any other disorder responsive to a SRI

15 In another embodiment, the invention relates to the use of

- a) a compound which is a serotonin reuptake inhibitor and a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist, or
- b) a combination of a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor, and a
20 compound, which is a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist,

for the preparation of a pharmaceutical composition or kit (kit-of-parts) useful for the treatment of depression, anxiety disorders and other affective disorders, such as generalized anxiety disorder, panic anxiety, obsessive compulsive disorder, acute stress disorder, post traumatic stress disorder and social anxiety disorder, eating
25 disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, dysthymia, premenstrual syndrome, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder, drug abuse or any other disorder responsive to serotonin reuptake inhibitors

30 In two independent embodiments, the invention relates to the use of a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor, and a compound, which is a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist, for the preparation of a
(a) pharmaceutical composition, or

(b) kit

useful for the treatment of depression, anxiety disorders and other affective disorders, such as generalized anxiety disorder, panic anxiety, obsessive compulsive disorder, acute stress disorder, post traumatic stress disorder and social anxiety disorder, eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, dysthymia, premenstrual syndrome, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder, drug abuse or any other disorder responsive to serotonin reuptake inhibitors

- 10 In a further embodiment, the invention relates to a pharmaceutical composition or kit comprising
- a) a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor, and a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist, or
 - b) a combination of a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor, and
- 15 another compound, which is a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist,
- and optionally pharmaceutically acceptable carriers or diluents

- In two further individual embodiments, the invention relates to either a
- 20 pharmaceutical composition or a kit comprising a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor, and another compound, which is a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist, and optionally pharmaceutically acceptable carriers or diluents

- 25 In yet another embodiment, the invention relates to a method for the treatment of depression, anxiety disorders and other affective disorders, such as generalized anxiety disorder, panic anxiety, obsessive compulsive disorder, acute stress disorder, post traumatic stress disorder and social anxiety disorder, eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, dysthymia, premenstrual syndrome, cognitive
- 30 disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder, drug abuse or any other disorder responsive to serotonin reuptake inhibitors comprising administering to a person in need thereof a therapeutically effective amount of

- a) a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor, and a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist, or
- b) a combination of a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor and a compound, which is a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist

Whenever mentioned, each of the options

- a) a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor, and a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist, and
- b) a combination of a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor and a (or another) compound, which is a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist

are intended to be individual embodiments. Accordingly, each of them may be claimed individually

Each of the medical indications depression, anxiety disorders and other affective disorders, including generalized anxiety disorder, panic anxiety, obsessive compulsive disorder, acute stress disorder, post traumatic stress disorder or social anxiety disorder, eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, dysthymia, premenstrual syndrome, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder, drug abuse and any other disorder responsive to a SRI is intended to be an individual embodiment. Accordingly, whenever mentioned in the present description, each of the indications specified above may be claimed individually

Whenever the indications depression, anxiety disorders and other affective disorders, including generalized anxiety disorder, panic anxiety, obsessive compulsive disorder, acute stress disorder, post traumatic stress disorder or social anxiety disorder, eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, dysthymia, premenstrual syndrome, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder, drug abuse and any other disorder responsive to a SRI are mentioned in relation to use of a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist and an SRI, a pharmaceutical composition, a kit, a method of

treatment and a method for the identification of compounds useful for treatment it is intended to be an individual embodiment. Accordingly, each of the indications specified above may individually be claimed together with said use of a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist and an SRI, pharmaceutical composition, kit, method of treatment and method for the identification of compounds useful for treatment

In a particular embodiment, a selective serotonin reuptake inhibitor is used according to the invention

10

In another particular embodiment, a compound, which is selective for the GABA_B receptor is used according to the invention

In a further embodiment, a compound, which is an antagonist, an inverse agonist at the GABA_B receptor is used according to the invention

15

The pharmaceutical composition or kit according to the invention may be administered by simultaneous administration. The term "simultaneous administration" as used herein means, that the GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist and the SRI are administered with a time separation of no more than 15 minutes, such as at most 10 minutes, such as at most 5 minutes or such as at most 2 minutes. The GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist and the SRI may be contained in the "same unit dosage form" or in "discrete dosage forms". As used herein, the term "same unit dosage form" means a dosage form comprising both the SRI and the GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist. As used herein, the term "discrete dosage form" means that the GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist is comprised in one dosage form and that the SRI is comprised in another dosage form

20

Simultaneous administration of GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist and the SRI is optionally combined with administration of supplementary doses of GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist. The supplementary doses of GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist

30

may be given for instance 1, 2, 3 or 4 times a day whereas the SRI and the GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist which are administered by "simultaneous administration" may be given one or more times a day, e g once daily or e g twice daily Accordingly

- 5 • the GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist and the SRI may be administered by simultaneous administration once daily and supplementary doses of GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist may be administered 1, 2, 3 or 4 times a day, such as 1, 2 or 3 times a day, such as once or twice daily, such as twice daily or such as once daily,

10 or

- the GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist and the SRI may be administered by simultaneous administration twice daily and supplementary doses of GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist may be administered 1, 2, 3 or 4 times a day, such as 1, 2 or 3 times a day, such as once or twice daily, such as twice daily or such as once daily
- 15

Alternatively, the pharmaceutical composition or kit according to the invention is administered by sequential administration. The term "sequential administration" as used herein means that 1 or more daily doses of GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist and 1 or more daily doses of SRI are administered with a time separation between two administered doses of more than 15 minutes and less than 4 hours, such as more than 2 hours and less than 4 hours, such as more than 15 minutes and less than 2 hours, such as more than 1 hour and less than 2 hours, such as more than 30 minutes and less than 1 hour, such as more than 15 minutes and less than 30 minutes Either the SRI or the GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist may be administered first. The GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist and the SRI are contained in discrete dosage forms, optionally contained in the same container or package. Typically, 1, 2, 3, 4 or 5 daily doses of GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist and 1 or 2 daily doses of SRI may be administered Accordingly

20

25

30

- the GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist and the SRI may be administered once daily and the GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist may be administered 1, 2, 3, 4 or 5 times a day, such

as 1, 2, 3 or 4 times a day, such as 1, 2 or 3 times a day, such as once or twice daily, such as twice daily or such as once daily,

or

- the GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist and the SRI may be administered twice daily and the GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist may be administered 1, 2, 3, 4 or 5 times a day, such as 1, 2, 3 or 4 times a day, such as 1, 2 or 3 times a day, such as once or twice daily, such as twice daily or such as once daily

Accordingly, the pharmaceutical composition or kit according to the invention may be adapted for simultaneous administration of the active ingredients, or it may be adapted for sequential administration of the active ingredients. When the pharmaceutical composition or kit is adapted for simultaneous administration, the active ingredients may be contained in the same unit dosage form. When the pharmaceutical composition or kit is adapted for sequential administration, the active ingredients are contained in discrete dosage forms, optionally contained in the same container or package. As used herein, an "active ingredient" means an SRI or a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist.

A kit (kit-of-parts) comprises a preparation of the GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist in a first-unit dosage form, and the SRI in a second-unit dosage form, and container means for containing said first and second dosage forms.

In particular, the present invention relates to the use of, and to pharmaceutical compositions or kits comprising the following combinations

CGP 55845 and an SRI selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, vilazodone, duloxetine, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine,

30

CGP 62349 and an SRI selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, duloxetine, vilazodone, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine,

CGP 71982 and an SRI selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, duloxetine, vilazodone, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine,

- 5 CGP 76290 and an SRI selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, duloxetine, vilazodone, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine,

- 10 CGP 76291 and an SRI selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, duloxetine, vilazodone, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine,

- 15 CGP 35348 and an SRI selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, duloxetine, vilazodone, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine,

- 20 CGP 36742 and an SRI selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, duloxetine, vilazodone, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine,

- CGP 46381 and an SRI selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, duloxetine, vilazodone, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine,

- 25 CGP 52432 and an SRI selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, duloxetine, vilazodone, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine,

- 30 CGP 54626 and an SRI selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, duloxetine, vilazodone, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine,

CGP 55845, CGP 62349, CGP 71982, CGP 76290, CGP 76291, CGP 35348, CGP 36742, CGP 46381, CGP 52432 and CGP 54626 are disclosed in Bowery NG et al *Pharmacological Reviews* 2002, 54 No 2, p 247-264

5 SCH 50911 and an SRI selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, duloxetine, vilazodone, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine,

10 Phaclofen and an SRI selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, duloxetine, vilazodone, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine,

15 Saclofen and an SRI selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, duloxetine, vilazodone, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine,

20 2-hydroxysaclofen and an SRI selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, duloxetine, vilazodone, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine,

GAS 360 and an SRI selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, duloxetine, vilazodone, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine

25 In a final embodiment, the present invention relates to a method for the identification of compounds useful for the treatment of depression, anxiety disorders and other affective disorders, such as generalized anxiety disorder, panic anxiety, obsessive compulsive disorder, acute stress disorder, post traumatic stress disorder and social anxiety disorder, eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, 30 dysthymia, premenstrual syndrome, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder, drug abuse or any other disorder responsive to serotonin reuptake inhibitors, comprising, in any order

- (a) measuring the ability of test compounds to inhibit serotonin reuptake and selecting the compounds that have an IC_{50} value below 20 nM,
(b) measuring the affinity of test compounds to the $GABA_B$ receptor and selecting the compounds

5 and thereafter measuring the efficacy of the selected compounds at the $GABA_B$ receptor and selecting the compounds which are antagonists, inverse agonists at the receptor

Preferred $GABA_B$ ligands show affinity of below 1,5 μM , whereas other preferred
10 ligands show affinity of below 1,0 μM and yet other preferred ligands show affinity of below 500 nM. Even more preferred are compounds with affinity below 100 nM

Examples of assays for the selection / detection of $GABA_B$ antagonists, inverse agonists or partial agonists are for example the following

15

Binding assay for the detection of compounds with affinity for $GABA_B$ receptors are described in Karla et al *J Med. Chem.* 1999, 42(11), 2053-2059, or Frydenvang et al *Chirality* 1994, 6(7), 583-589,

20 Efficacy assay for the detection of antagonists, partial agonists or inverse agonists at the $GABA_B$ receptors are for example Kamatchi et al *Brain Res* 1990, 506(2), 181-186, or Brauner-Osborne et al *Br J Pharmacol* 1999, 128(7), 1370-1374

The invention also covers compounds identified according to this method, but is not
25 limited to these assay methods

According to the invention, it has been found that co-administration of $GABA_B$ receptor antagonist or inverse agonist and a serotonin reuptake inhibitor produces a significant increase in the level of serotonin in terminal areas, as measured in
30 microdialysis experiments, compared to the administration of the serotonin reuptake inhibitor alone.

According to the invention, animal studies have shown that GABA_B receptor antagonist or inverse agonist may provide fast onset of therapeutic effect of serotonin reuptake inhibitors and potentiate the anxiolytic potential of serotonin reuptake inhibitors

- 5 The use of a combination of GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist and a serotonin reuptake inhibitor may greatly reduce the amount of serotonin reuptake inhibitor necessary to treat depression and other affective disorders and may thus reduce the side effects caused by the serotonin reuptake inhibitor. In particular, the combination of a reduced amount of SRI and a GABA_B receptor antagonist,
10 inverse agonist or partial agonist may reduce the risk of SSRI-induced sexual dysfunction and sleep disturbances

- Co-administration of a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist and a serotonin reuptake inhibitor may also be useful for the treatment of refractory
15 depression, i.e. depression, which cannot be treated appropriately by administration of a serotonin reuptake inhibitor alone. Typically, GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist may be used as add-on therapy for the augmentation of the response to SRIs in patients where at least 40-60% reduction in symptoms has not been achieved during the first 6 weeks of treatment with an SRI.

- 20 Compounds which are both serotonin reuptake inhibitors and GABA_B receptor antagonists, inverse agonists or partial agonists may have the same pharmacological advantages as the combination of a serotonin reuptake inhibitor and a GABA_B receptor antagonists, inverse agonists or partial agonists, with respect to reduction of side effects,
25 fast onset and in the treatment of treatment resistant patients.

- Many antidepressants with serotonin reuptake inhibiting effect have been described in the literature. Any pharmacologically active compound, which primarily or partly exert its therapeutic effect via inhibition of serotonin reuptake in the CNS, may
30 benefit from augmentation with a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist

The following list contains a number of serotonin reuptake inhibitors, which may benefit from augmentation with a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist citalopram, escitalopram, fluoxetine, R-fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, desmethylvenlafaxine, duloxetine, dapoxetine, vilazodone, nefazodone, imipramine, imipramine N-oxide, desipramine, pirandamine, dazepinil, nefopam, befuraline, fezolamine, femoxetine, clomipramine, cianoimipramine, litoxetine, cericlamine, seproxetine, WY 27587, WY 27866, imeldine, ifoxetine, indeloxazine, tiplucarbine, viqualine, milnacipran, bazineprine, YM 922, S 33005, F 98214-TA, FI 4503, A 80426, EMD 86006, NS 2389, S33005, OPC 14523, alaproclate, cyanodothepine, trimipramine, quinupramine, dothiepin, amoxapine, nitroxazepine, McN 5652, McN 5707, VN 2222, L 792339, roxindole, YM 35992, Ol 77, Org 6582, Org 6997, Org 6906, amitriptyline, amitriptyline N-oxide, nortriptyline, CL 255 663, pirlindole, indatraline, LY 280253, LY 285974, LY 113 821, LY 214 281, CGP 6085 A, RU 25 591, napamezole, diclofensine, trazodone, BMY 42 569, NS 2389, sercloremine, nitroquipazine, ademethionine, sibutramine, desmethylsibutramine, didesmethylsibutramine, clovoxamine vilazodone. The compounds mentioned above may be used in the form of the base or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof Each of the serotonin reuptake inhibitors specified above is intended to be an individual embodiment Accordingly, each of them and the use thereof may be claimed individually

Compounds such as citalopram, escitalopram, fluoxetine, R-fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, desmethylvenlafaxine, duloxetine, dapoxetine, vilazodone, nefazodone, imipramine, imipramine N-oxide, desipramine, pirandamine, dazepinil, nefopam, befuraline, fezolamine, femoxetine, clomipramine, cianoimipramine, litoxetine, cericlamine, seproxetine, imeldine, ifoxetine, indeloxazine, tiplucarbine, viqualine, milnacipran, bazineprine, alaproclate, cyanodothepine, trimipramine, quinupramine, dothiepin, amoxapine, nitroxazepine, roxindole, amitriptyline, amitriptyline N-oxide, nortriptyline, pirlindole, indatraline, napamezole, diclofensine, trazodone, sercloremine, nitroquipazine, ademethionine, sibutramine, desmethylsibutramine, didesmethylsibutramine, clovoxamine vilazodone,

N-[(1-[(6-Fluoro-2-naphthalenyl)methyl]-4-piperidinyl]amino]carbonyl]-3-pyridine
carboxamide (WY 27587),

[trans-6-(2-chlorophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydropyrrolo-(2,1-a)isoquinoline] (McN
5707),

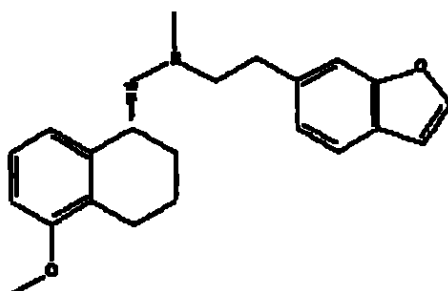
5 (dl-4-exo-amino-8-chloro-benzo-(b)-bicyclo[3 3 1]nona-2-6 alpha(10 alpha)-diene
hydrochloride)(Org 6997),

(dl)-(5 alpha,8 alpha,9 alpha)-5,8,9,10-Tetrahydro-5,9- methanobenzocycloocten-8-
amine hydrochloride (Org 6906),

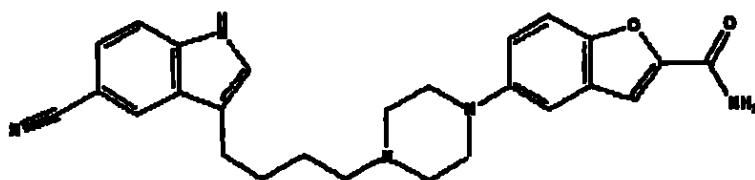
-[2-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinyl]ethyl]-3-isopropyl-6-
10 (methylsulphonyl)-3,4-dihydro-1H-2,1,3-benzothiadiazine-2,2-dioxide (LY393558),

[4-(5,6-dimethyl-2-benzofuranyl)-piperidine] (CGP 6085),

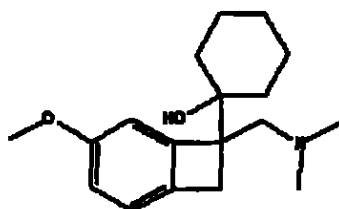
dimethyl-[5-(4-nitro-phenoxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-yl]-amine
(RU 25 591),



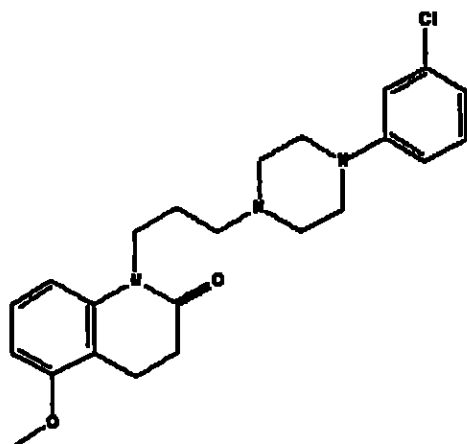
(A 80426),



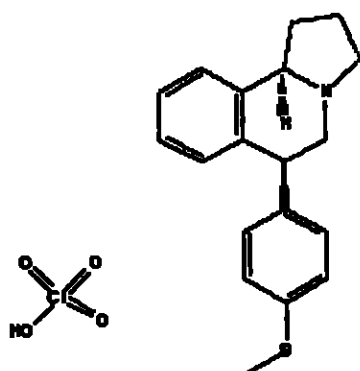
(EMD 86006),



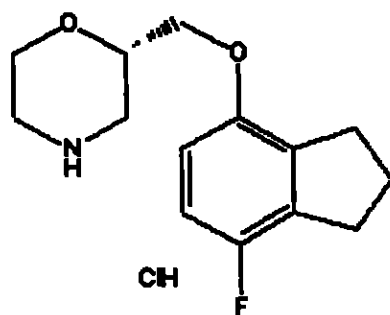
(S33005),



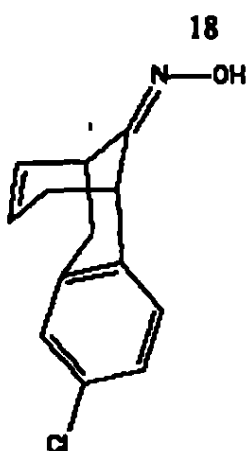
(OPC 14523),



(McN 5652),



(YM 35992).



are preferred. The compounds mentioned above may be used in the form of the base or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof. Each of the serotonin reuptake inhibitors specified above is intended to be an individual embodiment.

5 Accordingly, each of them and the use thereof may be claimed individually.

Other therapeutic compounds, which may benefit from augmentation with GABA_A receptor antagonists, inverse agonist or partial agonists, include compounds, which cause an elevation in the extracellular level of 5-HT in the synaptic cleft, although they are not serotonin reuptake inhibitors. One such compound is tianeptine.

Accordingly, other compounds than SRIs which cause an elevation in the extracellular level of serotonin, may be used instead of SRIs in every aspect of the invention as described herein.

15 The above list of serotonin reuptake inhibitors and other compounds, which cause an increase in the extracellular level of serotonin, may not be construed as limiting

SRIs, which are particularly preferred according to the present invention, include citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, duloxetine, vilazodone, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine.

The term selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) means an inhibitor of the monoamine transporters, which has stronger inhibitory effect at the serotonin transporter than the dopamine and the noradrenaline transporters. Particularly

preferred SSRIs according to the invention are citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, sertraline, duloxetine, vilnazodone and paroxetine

In particular individual embodiments, citalopram or escitalopram is used

5

The following list contains a number of GABA_B antagonists, partial agonists or inverse agonists, which may be used according to the invention CGP-71982, CGP-76290, CGP-76291, CGP-35348, CGP-36742, CGP-46381, CGP-52432, CGP-54626, CGP-55845, CGP-62349, SCH 50911, GAS-360, Phaclofen, Saclofen, 2-

10 hydroxysaclofen Each of the GABA_B antagonists, partial agonists or inverse agonists specified above is intended to be an individual embodiment Accordingly, each of them may be claimed individually

In a preferred embodiment, a GABA_B receptor ligand selected from CGP 71982, CGP 15 76290, CGP 55845 and CGP 62349

In particular individual embodiments, Phaclofen, 2-hydroxysaclofen or CGP-46381 is used

20 Whenever mentioned, each of the terms "GABA_B antagonist, partial agonist or inverse agonist", "GABA_B receptor antagonist, partial agonist or inverse agonist", "GABA_B ligand", and "GABA_B receptor ligand" means GABA_B receptor antagonist, partial GABA_B receptor agonist and inverse GABA_B receptor agonist Each of which is intended to be an individual embodiment. Accordingly, each of these embodiments
25 and the use thereof may be claimed individually

A particular embodiment relates to a GABA_B receptor antagonist and the use thereof

Pharmaceutical compositions

30 Each of the active ingredients according to the invention may be administered alone or together or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or excipients, in either single or multiple doses The pharmaceutical compositions according to the invention may be formulated with pharmaceutically acceptable carriers or diluents as

well as any other known adjuvants and excipients in accordance with conventional techniques such as those disclosed in Remington The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed , Mack Publishing Co , Easton, PA, 1995

- 5 The pharmaceutical compositions may be specifically formulated for administration by any suitable route such as the oral, rectal, nasal, pulmonary, topical (including buccal and sublingual), transdermal, intracisternal, intraperitoneal, vaginal and parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intrathecal, intravenous and intradermal) route, the oral route being preferred. It will be appreciated that the preferred route will depend on the general condition and age of the subject to be treated, the nature of the condition to be treated and the specific active ingredient or active ingredients chosen.

- 15 Pharmaceutical compositions for oral administration include solid dosage forms such as capsules, tablets, dragees, pills, lozenges, powders and granules. Where appropriate, they may be prepared with coatings such as enteric coatings or they may be formulated so as to provide controlled release of one or more active ingredient such as sustained or prolonged release according to methods well known in the art.

- 20 Liquid dosage forms for oral administration include solutions, emulsions, suspensions, syrups and elixirs.

- 25 Pharmaceutical compositions for parenteral administration include sterile aqueous and nonaqueous injectable solutions, dispersions, suspensions or emulsions as well as sterile powders to be reconstituted in sterile injectable solutions or dispersions prior to use. Depot injectable formulations are also contemplated as being within the scope of the present invention.

- 30 Other suitable administration forms include suppositories, sprays, ointments, cremes, gels, inhalants, dermal patches, implants etc.

The pharmaceutical compositions of this invention or those which are manufactured in accordance with this invention may be administered by any suitable route, for

example orally in the form of tablets, capsules, powders, syrups, etc , or parenterally in the form of solutions for injection. For preparing such compositions, methods well known in the art may be used, and any pharmaceutically acceptable carriers, diluents, excipients or other additives normally used in the art may be used

5

A typical oral dosage of each of the active ingredients is in the range of from about 0.001 to about 100 mg/kg body weight per day, preferably from about 0.01 to about 50 mg/kg body weight per day, and more preferred from about 0.05 to about 10 mg/kg body weight per day administered in one or more dosages such as 1 to 3 dosages. The exact dosage will depend upon the frequency and mode of administration, the sex, age, weight and general condition of the subject treated, the nature and severity of the condition treated and any concomitant diseases to be treated and other factors evident to those skilled in the art

10

For parenteral routes such as intravenous, intrathecal, intramuscular and similar administration, typically doses are in the order of about half the dose employed for oral administration

15

The compounds of this invention are generally utilized as the free substance or as a pharmaceutically acceptable salt thereof. One example is a base addition salt of a compound having the utility of a free acid. When an active ingredient contains a free acid such salts are prepared in a conventional manner by treating a solution or suspension of a free acid of the active ingredient with a chemical equivalent of a pharmaceutically acceptable base.

20

25

For parenteral administration, solutions of one or more active ingredient in sterile aqueous solution, aqueous propylene glycol, aqueous vitamin E or sesame or peanut oil may be employed. Such aqueous solutions should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. The aqueous solutions are particularly suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal administration. The sterile aqueous media employed are all readily available by standard techniques known to those skilled in the art

30

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

Suitable pharmaceutical carriers include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous solution and various organic solvents.

Examples of solid carriers are lactose, terra alba, sucrose, cyclodextrin, talc, agar, pectin, acacia, stearic acid and lower alkyl ethers of cellulose, corn starch, potato starch, talcum, magnesium stearate, gelatine, lactose, gums, and the like.

Any other adjuvants or additives usually used for such purposes such as colourings, flavourings, preservatives etc. may be used provided that they are compatible with the active ingredient or ingredients used.

Examples of liquid carriers are syrup, peanut oil, olive oil, phospho lipids, fatty acids, fatty acid amines, polyoxyethylene and water. Similarly, the carrier or diluent may include any sustained release material known in the art, such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate, alone or mixed with a wax.

The pharmaceutical compositions formed by combining one or more active ingredients of the invention with the pharmaceutical acceptable carriers are then readily administered in a variety of dosage forms suitable for the disclosed routes of administration. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form by methods known in the art of pharmacy.

The active ingredients of the invention may be formulated in similar or dissimilar pharmaceutical compositions and unit forms thereof.

If a solid carrier is used for oral administration, the preparation may be a tablet, placed in a hard gelatine capsule in powder or pellet form or it may be in the form of a

troche or lozenge.

The amount of solid carrier will vary widely but will usually be from about 25 mg to about 1 g

5

If a liquid carrier is used, the preparation may be in the form of a syrup, emulsion, soft gelatine capsule or sterile injectable liquid such as an aqueous or non-aqueous liquid suspension or solution.

- 10 If desired, the pharmaceutical composition of the invention may comprise one or more active ingredients in combination with further pharmacologically active substances such as those described in the foregoing.

15 **Short description of figures**

Figure 1 Effect of local administration of bicuculline (50 μ M), followed by systemic administration of citalopram 10 μ mol/kg s c

- 20 *Figure 2* Effect of local administration of phaclofen (50 μ M), followed by systemic administration of citalopram 10 μ mol/kg s.c.

Figure 3 Effect of co-administration of phaclofen (2 mg/kg s c), followed by systemic administration of citalopram (10 μ mol/kg s c)

25

Figure 4 Effect of administration of GABA_B antagonist 2-hydroxysaclofen (2mg/kg s c) on citalopram induced increase of 5-HT levels in rat ventral hippocampus
F(1,172)=3.01, P<0.05 citalopram 10 μ mol/kg s c , n=13, citalopram 10 μ mol/kg s c and 2-hydroxysaclofen 2 mg/kg s c n=3

30

Figure 5 Effect of administration of GABA_B antagonist CGP 46381 (mg/kg s c) on citalopram induced increase of 5-HT levels in rat ventral hippocampus, citalopram 10

$\mu\text{mol/kg s c}$, $n=13$, citalopram $10 \mu\text{mol/kg s c}$ and CGP 46381 2 mg/kg s c $n=5$, citalopram $10 \mu\text{mol/kg s c}$ and CGP 46381 0.5 mg/kg s c $n=5$, CGP 46381 10 mg/kg s c $n=2$

- 5 **Figure 6** Effect of administration of GABA_B antagonist Phaclofen (2 mg/kg s c) on citalopram induced increase of 5-HT levels in rat prefrontal cortex $F(1,198)=3.25$, $P<0.05$ citalopram $10 \mu\text{mol/kg s c}$, $n=13$, citalopram $10 \mu\text{mol/kg s c}$ and phaclofen 2 mg/kg s c $n=4$

10

Materials and Methods

Animals

- 15 Male albino rats of a Wistar-derived strain (285-320 g, Harlan, Zeist, The Netherlands) were used for the experiments. Upon surgery, rats were housed individually in plastic cages (35 x 35 x 40 cm), and had free access to food and water. Animals were kept on a 12 h light schedule (light on 7.00 a.m.). The experiments are concordant with the declarations of Helsinki and were approved by the animal care
20 committee of the faculty of mathematics and natural science of the University of Groningen

Drugs

- 25 The following drugs were used: Citalopram hydrobromide, 2-hydroxysaclofen, CGP 46381 (Lundbeck A/S, Copenhagen, Denmark), Phaclofen and (+)-Bicuculline (Sigma, St Louis, USA)

Surgery

30

Microdialysis of brain serotonin levels was performed using home made I-shaped probes, made of polyacrylonitrile / sodium methyl sulfonate copolymer dialysis fiber (i.d. $220 \mu\text{m}$, o.d. 0.31 mm , AN 69, Hospal, Italy). Preceding surgery rats were

anaesthetised using isoflurane (O₂/N₂O, 300/300ml/min) Lidocaine-HCl, 10 % (m/v) was used for local anaesthesia. Rats were placed in a stereotaxic frame (Kopf, USA), and probes were inserted into Ventral Hippocampus (V Hippo, L +4.8 mm, IA +3.7 mm, V -8.0 mm) and median prefrontal cortex (PFC, L -0.9 mm, AP +3.5 mm relative to bregma, V -6.0 mm (Paxinos and Watson, 1982) After insertion, probes were secured with dental cement

Microdialysis experiments

Rats were allowed to recover for at least 24 h. Probes were perfused with artificial cerebrospinal fluid containing 147 mM NaCl, 3.0 mM KCl, 1.2 mM CaCl₂, and 1.2 mM MgCl₂, at a flow-rate of 1.5 µl / min (Harvard apparatus, South Natick, Ma., USA) 15 minute microdialysis samples were collected in HPLC vials containing 7.5 µl 0.02 M acetic acid for serotonin analysis

Serotonin analysis

Twenty-µl microdialysate samples were injected via an autoinjector (CMA/200 refrigerated microsampler, CMA, Sweden) onto a 100 x 2.0 mm C18 Hypersil 3 µm column (Bester, Amstelveen, the Netherlands) and separated with a mobile phase consisting of 5 g/L di-ammoniumsulfate, 500 mg/L EDTA, 50 mg/L heptane sulphonic acid, 4 % methanol v/v, and 30 µl/L of triethylamine, pH 4.65 at a flow of 0.4 ml/min (Shimadzu LC-10 AD) 5-HT was detected amperometrically at a glassy carbon electrode at 500 mV vs Ag/AgCl (Antec Leyden, Leiden, The Netherlands) The detection limit was 0.5 fmol 5-HT per 20 µl sample (signal to noise ratio 3)

Data presentation and statistics

Four consecutive microdialysis samples with less than 20 % variation were taken as control and set at 100 % Data are presented as percentages of control level (mean ± S.E.M.) in time Statistical analysis was performed using Sigmastat for Windows (SPSS, Jandel Corporation) Treatments were compared versus controls using two

way analysis of variance (ANOVA) for repeated measurements, followed by Student Newman Keuls test. Level of significance level was set at $p < 0.05$.

Results

5

Local administration of GABA_A antagonist bicuculline, followed by systemic administration of citalopram (fig 1)

Local administration of 50 μ M bicuculline in ventral hippocampus increased
10 serotonin levels by about 150 % (treatment vs time, $F(1,79) = 5.20$, $P = 0.0003$). Post-hoc analysis revealed significance from $t = 45$ to 90 min.

The increase established by systemic administration of 10 μ mol/kg s.c. citalopram was not affected by local application of bicuculline (treatment, $F(1,10) = 4.64$, $P = 0.0567$).

15

Local administration of GABA_B antagonist phaclofen, followed by systemic administration of citalopram (fig 2)

20 Local infusion of GABA_B antagonist Phaclofen did not have any effect on basal levels of 5-HT in ventral hippocampus ($F(1,9) = 1.44$, $P = 0.26$). Systemic administration of citalopram during local administration of phaclofen induced augmented levels of 5-HT (Treatment $F(1,9) = 12.21$, $P = 0.0068$, Treatment vs Time $F(1,112) = 5.03$, $P < 0.0001$). Significant differences during post-hoc analysis was attained from $t = 75$
25 to 150 min.

Simultaneous administration of phaclofen 2 mg/kg s.c. with citalopram 10 μ mol/kg s.c. (fig 3)

30

Co-administration of phaclofen 2 mg/kg s.c. with citalopram 10 μ mol/kg s.c. elicited enhanced levels of 5-HT when compared to citalopram treatment alone (Treatment

$F(1,7)=8.64$, $P=0.021$, Treatment vs Time, $F(1,98)=6.38$, $P<0.0001$) Post-hoc analysis showed different effects from $t=75$ to $t=135$

5 *Simultaneous administration of 2-hydroxysaclofen (2 mg/kg s.c.) with citalopram 10 μ mol/kg s.c. on 5-HT levels (fig 4)*

Simultaneous administration of citalopram with GABA_B antagonist 2-hydroxysaclofen also induced augmented effects on 5-HT levels. Treatment
10 $F(1,14)=4.80$, $P=0.046$, treatment versus time $F(1,172)=3.01$, $P=0.0018$

Simultaneous administration of CGP 46381 with citalopram 10 μ mol/kg s.c. on 5-HT levels (fig 5)

15

Administration of a high dose of the GABA_B antagonist CGP 46381 (10 mg/kg s.c.) did not show any effect on 5-HT levels. However, when CGP 46381 (0.5 and 2 mg/kg) was co-administered with citalopram 10 μ mol/kg an augmented response on 5-HT levels was observed (0.5 mg CGP, treatment $F(1,16)=4.94$, $p=0.04$, treatment
20 vs time ($F(1,193)=3.24$, 0.00081), 2 mg cgp treatment $F(1,16)=2.94$, $p=0.10$, treatment vs time ($F(1,192)=3.79$, 0.001))

25 *Simultaneous administration of phaclofen 2 mg/kg s.c. with citalopram 10 μ mol/kg s.c. on 5-HT levels in PFC (fig 6)*

Co-administration of phaclofen 2 mg/kg s.c. with citalopram 10 μ mol/kg s.c. elicited enhanced levels of 5-HT when compared to citalopram treatment alone (Treatment $F(1,15)=4.61$, $P=0.048$, Treatment vs Time, $F(1,198)=6.325$, $P<0.0008$)

Claims

- 1 The use of a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor, and another
compound, which is a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist
5 for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of depression,
anxiety disorders and other affective disorders, such as generalized anxiety disorder,
panic anxiety, obsessive compulsive disorder, acute stress disorder, post traumatic
stress disorder and social anxiety disorder, eating disorders such as bulimia, anorexia
and obesity, phobias, dysthymia, premenstrual syndrome, cognitive disorders, impulse
10 control disorders, attention deficit hyperactivity disorder, drug abuse or any other
disorder responsive to serotonin reuptake inhibitors
- 2 The use of a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist for the
preparation of a pharmaceutical composition to be used in combination with a
15 serotonin reuptake inhibitor
- 3 The use of a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist for the
preparation of a pharmaceutical composition useful for augmenting and/or providing
faster onset of the therapeutic effect of a serotonin reuptake inhibitor
20
- 4 The use according to any of claims 2-3 wherein the serotonin reuptake inhibitor is
used for the treatment of depression, anxiety disorders and other affective disorders,
including generalized anxiety disorder, panic anxiety, obsessive compulsive disorder,
acute stress disorder, post traumatic stress disorder or social anxiety disorder, eating
25 disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, dysthymia, premenstrual
syndrome, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit
hyperactivity disorder, drug abuse or any other disorder responsive to a SRI
- 5 The use of a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor, and a compound,
30 which is a GABA_B receptor antagonist, inverse agonist or partial agonist,

for the preparation of a pharmaceutical composition for use in the treatment of
depression, anxiety disorders and other affective disorders, such as generalized

- anxiety disorder, panic anxiety, obsessive compulsive disorder, acute stress disorder, post traumatic stress disorder and social anxiety disorder, eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, dysthymia, premenstrual syndrome, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder, drug
- 5 abuse or any other disorder responsive to serotonin reuptake inhibitors
- 6 The use according to any of claims 1-5 wherein a selective serotonin reuptake inhibitor is used
- 10 7 The use according to any of claims 1-5 wherein a compound, which is selective for the GABA_B receptor, is used.
- 8 The use according to any of claims 1-5 or 7 wherein an antagonist or an inverse agonist at the GABA_B receptor is used
- 15 9 The use according to claim 8 wherein a GABA_B receptor antagonist is used
- 10 The use according to any of claims 1-6 wherein the SRI is elected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine,
- 20 dapoxetine, duloxetine, vilazodone, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine
- 11 The use according to claims 1-5 or 7-9 wherein the GABA_B receptor ligand is selected from CGP-71982, CGP-76290, CGP-76291, CGP-35348, CGP-36742, CGP-
- 25 46381, CGP-52432, CGP-54626, CGP-55845, CGP-62349, SCH 50911, GAS-360, Phaclofen, Saclofen, 2-hydroxysaclofen
- 12 A pharmaceutical composition comprising a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor, and another compound, which is a GABA_B receptor antagonist,
- 30 inverse agonist or partial agonist, and optionally pharmaceutically acceptable carriers or diluents

13 A pharmaceutical composition according to claim 12 wherein the serotonin reuptake inhibitor used is a selective serotonin reuptake inhibitor

14 A pharmaceutical composition according to claim 12 wherein the GABA_B antagonist, inverse agonist of partial agonist is selective for the GABA_B receptor

15 A pharmaceutical composition according to any of claims 12 and 14, wherein the GABA_B ligand is a GABA_B receptor antagonist.

16 A pharmaceutical composition according to any of claims 12 and 13 characterized in that the serotonin uptake inhibitor is selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, duloxetine, vilazodone, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine

17 A pharmaceutical composition according to any of claims 12 and 14-15 characterized in that the GABA_B ligand is selected from CGP-71982, CGP-76290, CGP-76291, CGP-35348, CGP-36742, CGP-46381, CGP-52432, CGP-54626, CGP-55845, CGP-55845, CGP-62349, SCH 50911, GAS-360, Phaclofen, Saclofen or 2-hydroxysaclofen

18 A pharmaceutical composition according to any of claims 12-17, which is adapted for simultaneous administration of the active ingredients

19 A pharmaceutical composition according to claim 18 wherein the active ingredients are contained in the same unit dosage form

20 A pharmaceutical composition according to any of claims 12-17 which is adapted for sequential administration of the active ingredients

21 The pharmaceutical composition according to any of claims 18 and 20 wherein the active ingredients are contained in discrete dosage forms

22 A method for the identification of compounds useful for the treatment of depression, anxiety disorders and other affective disorders, such as generalized anxiety disorder, panic anxiety, obsessive compulsive disorder, acute stress disorder, post traumatic stress disorder and social anxiety disorder, eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, dysthymia, premenstrual syndrome, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder, drug abuse or any other disorder responsive to serotonin reuptake inhibitors, comprising, in any order

- 10 (a) measuring the ability of test compounds to inhibit serotonin reuptake and selecting the compounds that have an IC_{50} value below 20 nM,
- (b) measuring the affinity of test compounds to the $GABA_B$ receptor and selecting the compounds,
- and thereafter measuring the efficacy of the selected compounds at the $GABA_B$ receptor and selecting the compounds which are antagonists, inverse agonists or
- 15 partial agonists at the receptor

23 A method according to claim 22 wherein the compound has an affinity in step (b) of less than 500 nM,

- 20 24 A method according to any of claims 22 and 23, wherein the compound has an affinity in step (b) of less than 100 nM

25 A compound identified according to any of the claims 22-24

Figure 1

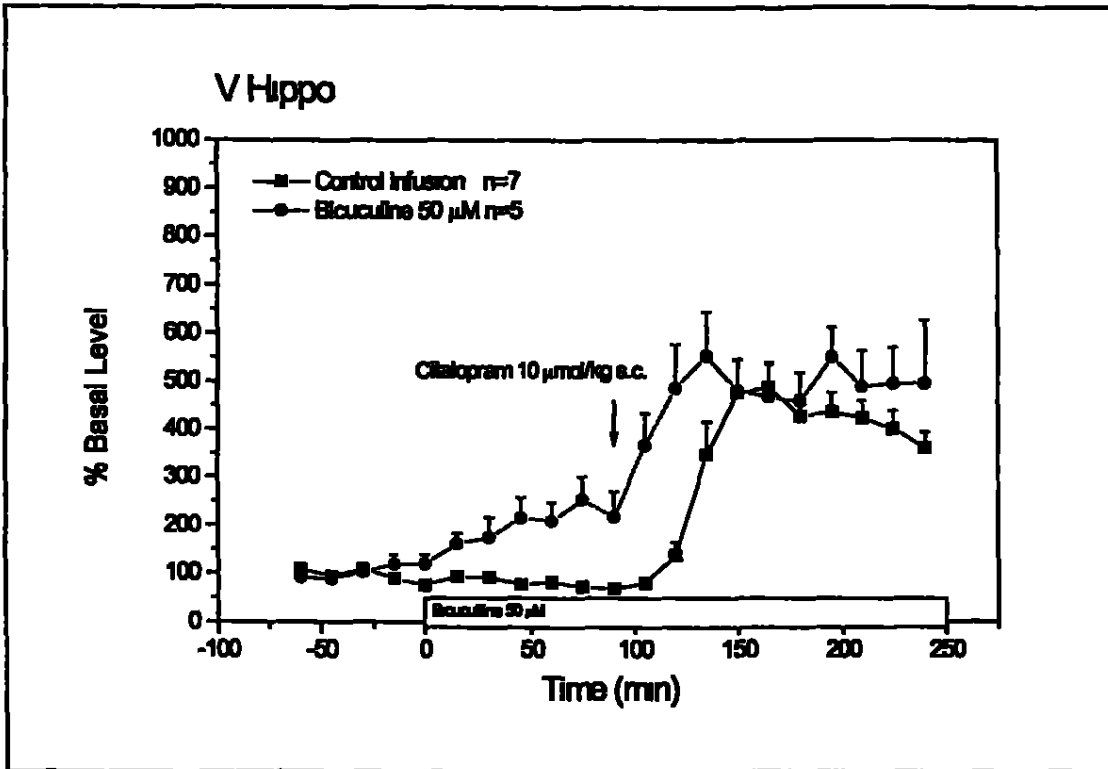
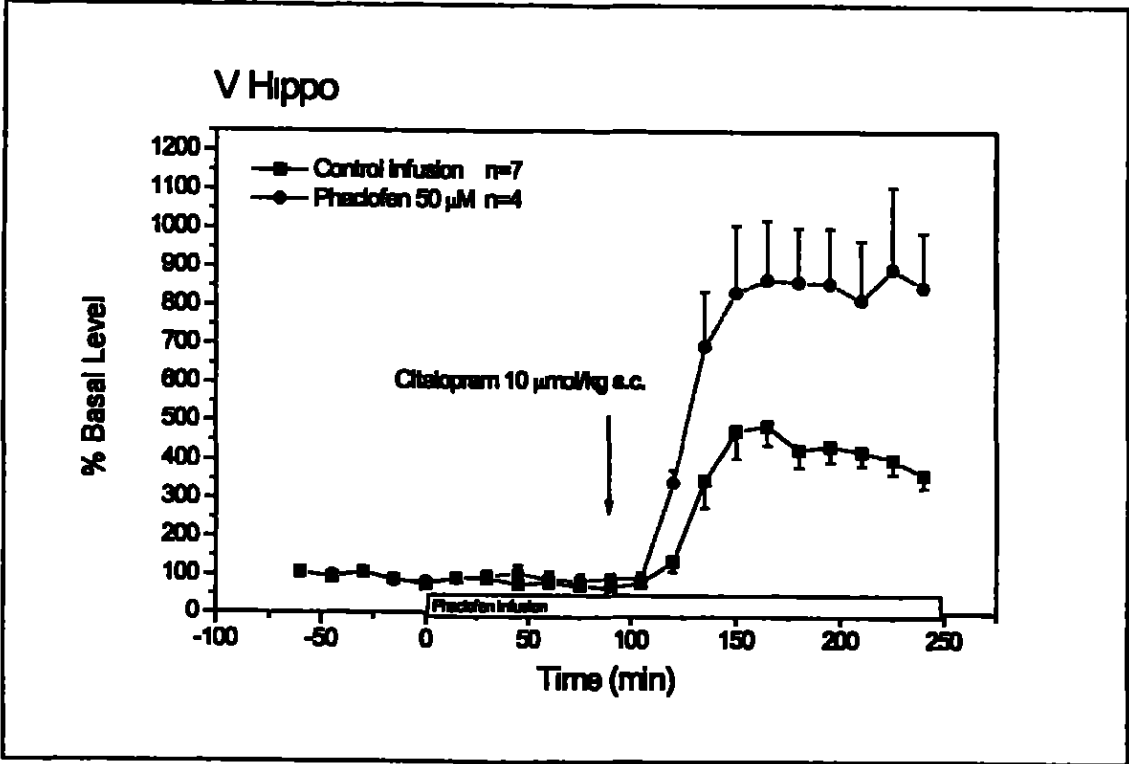


Figure 2



3/6

Figure 3

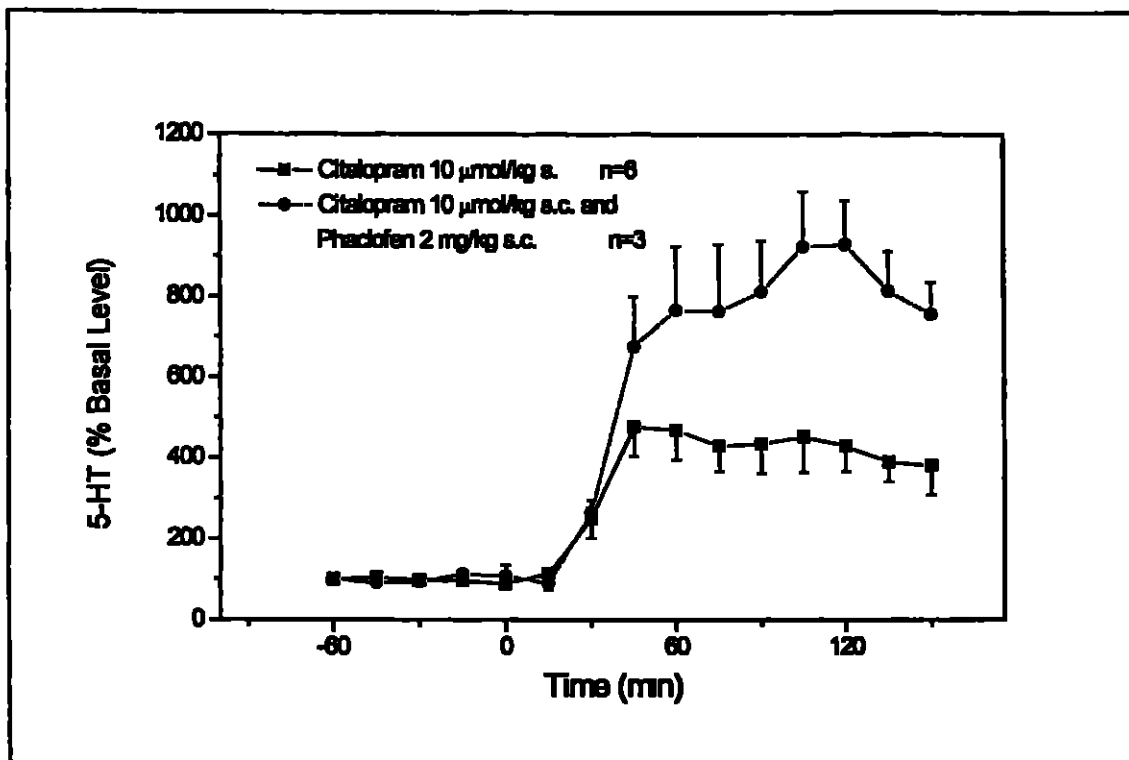
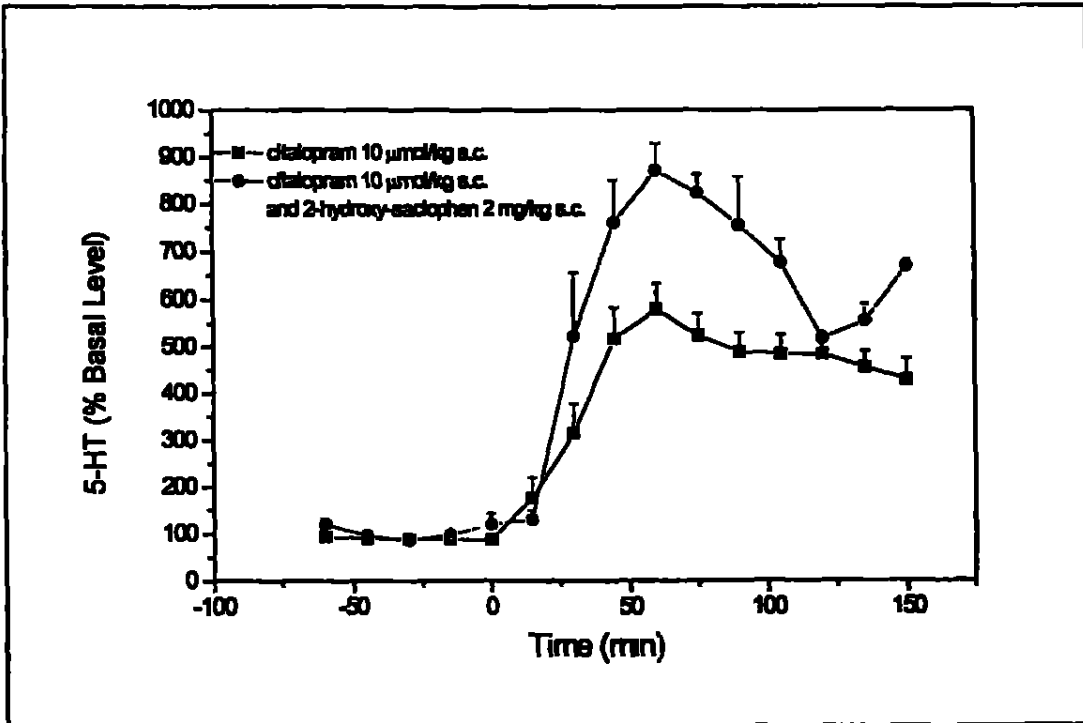


Figure 4



5/6

Figure 5

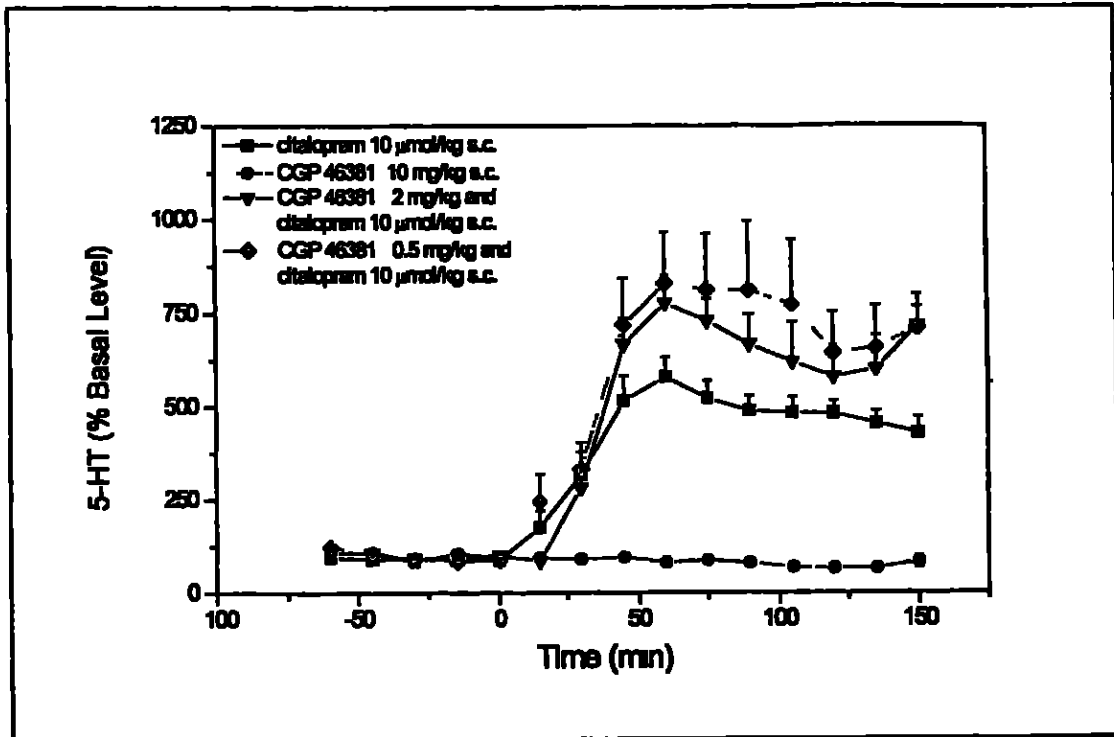
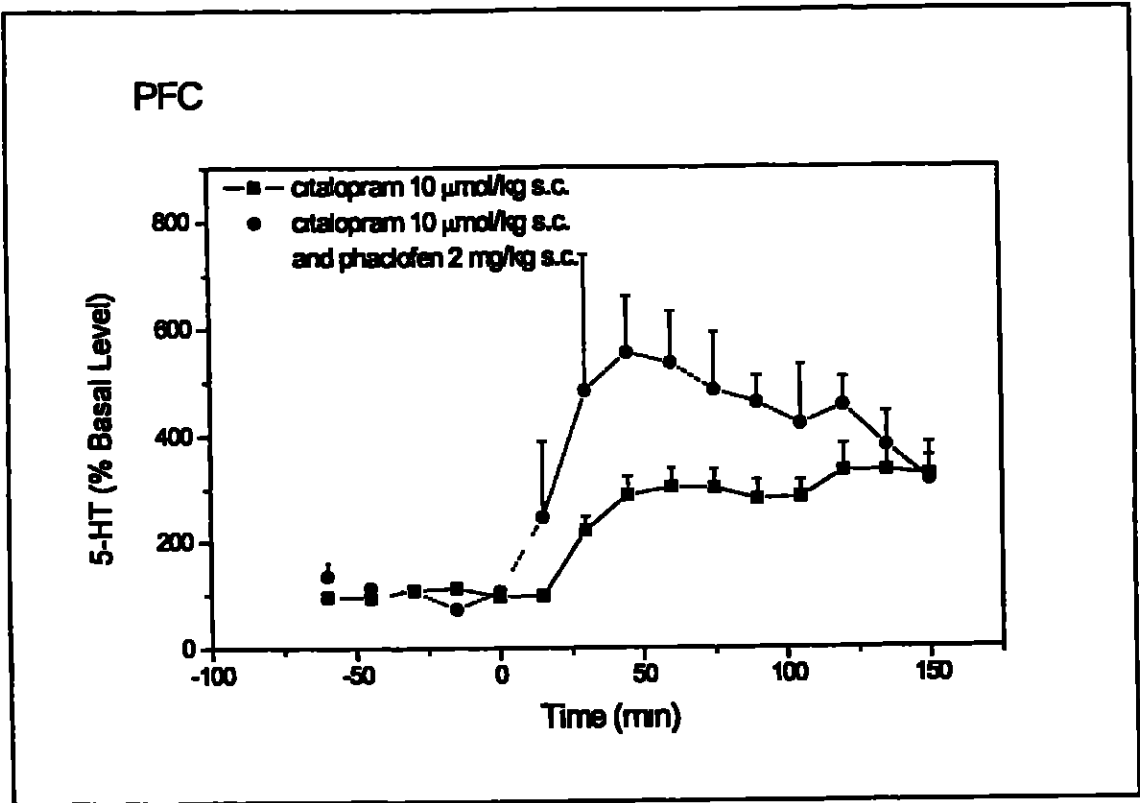


Figure 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/DK 03/00412

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 A61K 31/662, A61K 31/343

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

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WO 9937303 A1 (MERCK SHARP & DOHME LIMITED), 29 July 1999 (29 07 99) --	1-21
A	Journal of Affective Disorders, Volume 61, 2000, Peter D Lundborg M D et al "Short-term cotherapy with clonazepam and fluoxetine anxiety, sleep disturbance and core symptoms of depression", page 73 - page 79 -- -----	1-21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 August 2003

Date of mailing of the international search report

02 -09- 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

Göran Karlsson/EO

Telephone No +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

35
International application No.
PCT/DK03/00412

Claims 22-25 relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search under the provisions of Article (2)(a)(i) of PCT and rule 39.1 of the regulations under PCT, see especially (i) "scientific and mathematical theories" and (iii) "schemes, rules or methods of doing business, performing purely mental acts or playing games". A meaningful search of these claims has therefore not been possible to perform.

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To

H LUNDBECK AS
Patent Department
9, Ottilavej
DK-2500 COPENHAGEN-Valby
DANEMARK

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

28.05.2004

Applicant's or agent's file reference
411 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No
PCT/DK 03/00412

International filing date (day/month/year)
19.06.2003

Priority date (day/month/year)
20.06.2002

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 (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 invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from prior art, to requirements for enabling disclosure, to the 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 523856 epmu d
Fax +49 89 2399 4465

Authorized Officer

4
Tel + 31 21



PCT

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

Applicant's or agent's file reference 411 WO		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/16)	
International application No PCT/DK 03/00412	International filing date (day/month/year) 19 06 2003	Priority date (day/month/year) 20 06 2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/862			
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 15 01 2004		Date of completion of this report 28 05 2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2369 0 Tlx 523656 epmu d Fax +49 89 2369 4485		Authorized Officer Beeck, M Telephone No. +49 89 2369-8473 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No **PCT/DK 03/00412**

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

1-27 as originally filed

Claims, Numbers

1-25 as originally filed

Drawings, Sheets

1/5-6/6 as originally filed

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

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

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

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

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

4 The amendments have resulted in the cancellation of

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No **PCT/DK 03/00412**

5 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c))
(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report)

6 Additional observations, if necessary

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

- 1 The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious) or to be industrially applicable have not been examined in respect of
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos 22-25
because
 - ☐ the said international application, or the said claims Nos relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)
 - ☐ 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 22-25
- 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	1-21
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-21
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-21
	No	Claims	

2 Citations and explanations
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No PCT/DK03/00412

SECTION V

Document WO 99 37303 describes the combination of a GABA_A α 2/3 agonist with a selective serotonin reuptake inhibitor

The subject-matter of the claims differs therefrom in that the serotonin reuptake inhibitor is combined with a GABA_B receptor antagonist, which was not obvious for the person skilled in the art

Therefore the subject-matter of claims 1 to 21 involves an inventive step

41

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente o solicitante 411 WO	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No PCT/DK03/00412	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 19/06/2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 20/06/2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K 31/662		
Solicitante H LUNDBECK A/S et al		

1	Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36
2	Este INFORME consta de una total de <u> 4 </u> hojas, incluyendo la portada ☐ Este informe también se acompaña de ANEXOS , esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este Informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70 16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT) Estos anexos constan de un total de <u> </u> hojas
3	Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos I ☒ Fundamentos del Informe II ☐ Prioridad III ☒ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial IV ☐ Carencia de unidad de la invención V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2) en relación con la novedad nivel inventivo o aplicación Industrial, citas y explicaciones que soportan dicha declaración VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud Internacional VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud Internacional

Fecha de presentación de la demanda 15/01/2004	Fecha de terminación de este reporte 28/05/2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel +49 89 2369-0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2369 - 4465	Funcionario Autorizado Beeck, M Teléfono No. +49 89 2369 8473

Formato PCT/IPEA/409 (portada) (enero 1994)

42

I Base del Informe

- 1 Respecto a los elementos de la solicitud internacional (*Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70 16 y 70 17)*)

- ☒ La descripción
páginas 1 - 27, como se presentaron originalmente
- ☒ Las reivindicaciones
números 1 - 25, como se presentaron originalmente
- ☒ Los dibujos hojas
números 1/6 - 6/6, como se presentaron originalmente

- 2 Respecto al lenguaje todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional a menos que se indique otra cosa en este punto

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____
el cual es

- ☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23 1 (b))
- ☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48 3(b))
- ☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55 2 y/o 55 3)

- 3 Respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o amino ácidos divulgada en la solicitud internacional el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
- ☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
- ☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada ha sido entregada
- ☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado

- 4 Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de

- ☐ la descripción páginas _____
- ☐ las reivindicaciones Nos _____
- ☐ los dibujos página _____

5 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70 2(c)) (Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe)

6 Observaciones adicionales si son necesarias

III No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial

1 La pregunta de si la invención reivindicada parece tener novedad nivel inventivo (que no sea obvia) o que sea aplicable industrialmente no ha sido examinada con respecto a

- ☐ la solicitud internacional completa
☒ las reivindicaciones Nos 22 - 25

Porque

- ☐ la solicitud internacional, o las mencionadas reivindicaciones Nos 7 se relacionan con los siguientes objetos, los cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique*)
☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*indique los elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones Nos son demasiado confusas que no se puede formar ninguna opinión significativa (*especifique*)
☐ la descripción, o las mencionadas reivindicaciones Nos no están adecuadamente soportadas por la descripción que no se puede formar ninguna opinión significativa
☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda para las mencionadas reivindicaciones Nos 22-25

2 No se pudo realizar un examen preliminar internacional significativo debido a fallas en el listado de nucleótidos y/o aminoácidos para dar cumplimiento con los estándares del Anexo C de las Instrucciones Administrativas

- ☐ El formato escrito no ha sido suministrado o no cumple con los estándares
☐ El formato de lectura por computador no ha sido suministrado o no cumple con los estándares

V Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial

1 Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	<u>1 - 21</u>	SI
	Reivindicaciones	<u> </u>	NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones	<u>1 - 21</u>	SI
	Reivindicaciones	<u> </u>	NO
Aplicación Industrial (AI)	Reivindicaciones	<u>1 - 21</u>	SI
	Reivindicaciones	<u> </u>	NO

2 Citas y explicaciones

ver hoja aparte

24

SECCIÓN V

El documento WO 99 37303 describe la combinación de un GABA_A α 2/3 agonista con un inhibidor de serotonina de recaptación selectiva

La materia objeto de las reivindicaciones se diferencia de éste en que el inhibidor de serotonina de recaptación es combinada con un antagonista de receptor de GABA_B , el cual no era obvio para una persona versada en la materia

Por lo tanto, la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 21 comprende un nivel inventivo

PCT REQUEST

1/5

411 WO

Original (for SUBMISSION) printed on 19.06.2003 03:18:46 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2 92 (updated 01 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	411 WO
I	Title of invention	COMBINATION THERAPY WHEREIN A SEROTONIN REUPTAKE INHIBITOR IS USED
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	H LUNDBECK A/S
II-5	Address.	Ottiliavej 9 DK-2500 Valby-Copenhagen Denmark
II-6	State of nationality	DK
II 7	State of residence	DK
II-8	Telephone No.	+45 36 30 13 11
II-9	Facsimile No.	+45 36 44 45 32
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is.	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III 1-4	Name (LAST First)	MØRK, Arne
III 1-5	Address	Parkladden 23 DK-2760 Måløv Denmark
III-1-6	State of nationality	NO
III-1 7	State of residence	DK

PCT REQUEST

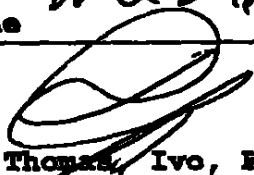
2/5

Original (for SUBMISSION) printed on 19.08.2003 03:18:48 PM

411 WO

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)	CREMERS, Thomas, Ivo, Franciscus, Hubert
III-2-5	Address	Plantsoenstr 12 NL-9717 KV Groningen Netherlands
III-2-6	State of nationality	NL
III-2-7	State of residence	NL
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is.	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST First)	WILLIGERS, Sandra
III-3-5	Address	Helmsvej 38 DK-2880 Bagsvaerd Denmark
III-3-6	State of nationality	GB
III-3-7	State of residence	DK
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP AT BE 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 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 BZ 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 MZ NI NO NZ OM PG 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	20 June 2002 (20 06 2002)
VI-1-2	Number	PA200200943
VI-1-3	Country	DK
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	20 June 2002 (20 06 2002)
VI-2-2	Number	60/390,851
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	27	-
IX-3	Claims	4	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00 TXT
IX-5	Drawings	6	-
IX-7	TOTAL	43	
	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	 H LUNDBECK A/S Lars Kjerrumgaard Section Head, Corporate Patents and Trademarks	
X-1 1	Name		
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		
X-2	Signature of applicant, agent or common representative	X  MØRK, Arne	
X-2-1	Name (LAST First)		
X-3	Signature of applicant, agent or common representative	X  CREMERS, Thomas, Ivo, Francisus, Hubert	
X-3-1	Name (LAST First)		
X-4	Signature of applicant, agent or common representative	X  WILLIGERS, Sandra	
X-4-1	Name (LAST First)		

H Lundbeck A/S

Orstavej 9
DK-2600 Valby København

Tel +45 3830 1311
Fax +45 3843 8301

E-mail hbt@lundbeck.com
www.lundbeck.com

Lundbeck



Patent- og Varemærkestyrelsen
Helgeshøj Allé 81
2630 Taastrup

Attn PCT-afdelingen

Fax samt original med post

Dato 9 juli 2003

Vor ref 411 WO/HBT
Deres ref PCTDK0300412

International patentansøgning nr PCTDK0300412

I henhold til jeres skrivelse af 1 juli 2003, Invitation to correct defects in the international application, fremsender vi hermed ny kopi af PCT-requesten, hvor alle opfindere har skrevet under

Med venlig hilsen

Helle Blegholm Thomsen
Corporate Patents

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

(PCT Rule 47 1(c) first sentence)

To

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

Date of mailing (day/month/year)

31 December 2003 (31 12 2003)

Applicant's or agent's file reference

411 WO

IMPORTANT NOTICE

International application No

PCT/DK2003/000412

International filing date (day/month/year)

19 June 2003 (19 06 2003)

Priority date (day/month/year)

20 June 2002 (20 06 2002)

Applicant

H LUNDBECK A/S et al

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

AU AZ, BY CH CN, CO DE, DZ, EP, HU JP, KG KP KR, MD, MK, MZ, RU, TM US

In accordance with Rule 47 1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s)

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

AE, AG AL, AM, AP AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DK, DM, EA, EC, EE, ES, FI GB, GD, GE GH, GM, HR, ID IL, IN IS, KE KZ, LC LK, LR LS, LT, LU LV MA, MG, MN MW, MX NI NO, NZ, OA, OM PG, PH PL, PT RO SC, SD SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TN, TR TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49 1(a-bis))

- 3 Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 31 December 2003 (31 12 2003) under No. WO 2004/000326

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

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

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

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

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

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

Authorized officer

Gijsbertus Beijer - Carlos Roy

Facsimile No (41 22) 740 14 35

Telephone No. (41 22) 338.91 11

PATENT COOPERATION TREATY

411 WO
57

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To

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

Date of mailing (day/month/year)

26 April 2004 (26 04 2004)

Applicant's or agent's file reference

411 WO

IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/DK2003/000412

International filing date (day/month/year)

19 June 2003 (19 06 2003)

Priority date (day/month/year)

20 June 2002 (20 06 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,PG,PH,PT,SC,SD,SE,SG,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,
UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing if prescribed, a translation of the international application (Article 38(1)(a)) as well as, where applicable by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 38(3)(b) and Rule 74.1).

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

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

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

Facsimile No. (41 22) 338.71.30

Authorized officer

ALI SOLEIMAN

Telephone No. (41 22) 338 8554

52

(19) ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional:
31 de diciembre del 2003 (31.12.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/000326 A1

(51) Clasificación de Patente Internacional⁷: A61K 31/662, 31/343

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/DK2003/000412

(22) Fecha de Presentación Internacional: 18 de junio del 2003 (18.06.2003)

(23) Idioma de Presentación: Inglés

(24) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:
PA200200943 20 de junio del 2002 (20.06.2002) DK
60/390,851 20 de junio del 2002 (20.06.2002) US

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto US): EL LUNDBECK A/S [DK/DK], Østflåvej 9 DK-2500 Valby-Copenhaga (DK).

(72) Inventores: y

(73) Inventores/solicitantes (para EU únicamente) MØRK, Arne [NO/DK], Parkladden 23 DK-2760 Måløv (DK). CREMERS, Thomas, Ivo, Franciscus, Hubert [NL/NL], Plantsoenst. 12, NL-9717 KV Groningen (NL). WILLIGERS, Sandra [GB/DK], Helmevej 38, DK-2880 Bagsvaerd (DK).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT (modelo de utilidad), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (modelo de utilidad), CZ, DE (modelo de utilidad), DE, DK (modelo de utilidad), DK, DM, DZ, EC, EE (modelo de utilidad), EE, ES, FI (modelo de utilidad), 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, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK (modelo de utilidad), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Europea (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (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), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada
— Con el informe de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras, y otras abreviaciones, referidas en la "Guide-ance Notes on Codes and Abbreviations" aparecen al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT

(54) Título: TERAPIA DE COMBINACIÓN EN DONDE SE UTILIZA UN INHIBIDOR DE RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

(57) Resumen

La invención se relaciona al uso de un compuesto, que es un inhibidor de recaptación de serotonina, y otro compuesto que es un antagonista del receptor GABAB, agonista inverso o agonista parcial para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, tales como trastorno de ansiedad generalizada como ansiedad de pánico, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post-traumático y trastorno de ansiedad social, trastornos de la alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distonías, síndrome pre-menstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control del impulso, trastornos de hiperactividad, trastorno de hiperactividad de atención deficiente, abuso de drogas o cualquier otro trastorno que responda a los inhibidores de recaptación de serotonina.

WO 2004/000326 A1

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/DK 03/00412

A. CLASIFICACION DE LA MATERIA OBJETO:		
IPC7 A61K 31/862, A61K 31/343 De acuerdo con la Clasificación de Patente Internacional (IPC) e con ambas, la clasificación nacional y la IPC.		
B. CAMPOS BUSCADOS.		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación). IPC7 A61K		
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 electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, cuando sea práctico, términos usados en la búsqueda).		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS POR SER RELEVANTES.		
Categoría	Cita de documentos, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes relevantes.	Relevante a la reivindicación No
A	WO 9837303 A1 (MERCK SHARP & DOHME LIMITED) 29 Julio 1999 (28 07.99)	1-21
A	Journal of Affective Disorders Volumen 61, 2000, Peter D Lundborg M D et al "Short-term cotherapy with clonazepam and fluoxetine anxiety, sleep disturbance and core symptoms of depression", página 73 – página 79	1-21
☐ 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	"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.	
"E" Documentos anteriores pero publicados en o después de la fecha de presentación internacional.	"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.	
"I" Documento que puede errar 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).	"Y" Documento de relevancia particular la invención reivindicada se se puede considerar que involucra una etapa inventiva cuando el documento se compara con uno u otro documento más, dicha combinación siendo obvia para una persona experta en la técnica.	
"O" Documento que se refiere a una descripción oral, una, exhibición u otro medio.	"B" Documento miembro de la misma familia de patentes.	
"P" Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada.		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de depósito en el correo del reporte de búsqueda internacional	
29 Agosto 2003	02-08-2003	
Nombre y Dirección Postal de la ISA/ Oficina Sueca de Patentes Box 5065 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No +46 8 686 02 88	Funcionario autorizado Göran Karlsson/E6 Teléfono No +46 8 782 25 00	

54

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 Nos 22-25 debido a que se relacionan con la materia objeto no requerida para ser buscada por esta autoridad, a saber véase hoja siguiente
- 2
☐
Las reivindicaciones No 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
- 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

Las reivindicaciones 22-25 se relacionan a una materia en cuestión la cual esta Autoridad de Búsqueda Internacional no requiere buscar bajo las estipulaciones del artículo (2)(a)(i) del PCT de la regla 39.1 de las regulaciones bajo PCT, véase especialmente (i) "teorías científica y matemática" y (iii) "esquemas", reglas o métodos para hacer negocio, realinar actos puramente mentales o desempeñar juegos. Una búsqueda significativa de estas reivindicaciones por lo tanto no ha sido posible realizar.

56

Documento de Patente citado en el informe de búsqueda				Fecha de publicación		Miembros de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9937303 A1				29/07/99		AU 748856 B	13/06/02
						AU 2174299 A	09/08/99
						AU 7665198 A	30/12/98
						CA 2317424 A	29/07/99
						EP 1047427 A	02/11/00
						GB 9801538 D	00/00/00
						JP 2002501023 T	15/01/02
						US 6399608 B	04/06/02

Remite

AUTORIDAD INTERNACIONAL DE EXAMEN PRELIMINAR

A H LUNDBECK A/S Patent Department 9 Ottiliavej DK-2500 COPENHAGEN-Valby DINAMARCA
--

PCT

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

Referencia del Solicitante o Agente 411 WO	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
Solicitud Internacional No. PCT/DK 03/00412	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 19 06.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 20 06.2002
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) 2369-0, Tlx 523686 epmu d Fax: (+49-89) 2369-4466	Funcionario autorizado (ilegible) SELO
---	--	--

PCT
REPORTE DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 38 y Regla 70)

Referencia del archivo del agente o solicitante 411 WO	PARA ACCIÓN ADICIONAL (Véase la Notificación de Transmisión del Reporte de la Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/PEA418))																									
Solicitud Internacional No. PCT/DK 03/00412	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 19 06.2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 20 06.2002																								
Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional y la IPC A81K31/862																										
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 38. 2- Este REPORTE consiste de un total de 4 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 emendados y son la base de este reporte y/u hojas que contienen rectificaciones hechas antes de esta Autoridad. (Véase la Regla 70 16 y la Sección 607 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><tr><td>I</td><td>☒</td><td>Basees del reporte</td></tr><tr><td>II</td><td>☐</td><td>Prioridad</td></tr><tr><td>III</td><td>☒</td><td>Sin establecimiento de opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial.</td></tr><tr><td>IV</td><td>☐</td><td>Falta de unidad de la invención</td></tr><tr><td>V</td><td>☒</td><td>Declaración razonada bajo el Artículo 36(2) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyen tal testimonio.</td></tr><tr><td>VI</td><td>☐</td><td>Ciertos documentos citados</td></tr><tr><td>VII</td><td>☐</td><td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td></tr><tr><td>VIII</td><td>☐</td><td>Ciertas observaciones en la solicitud internacional.</td></tr></table>			I	☒	Basees 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 36(2) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyen tal testimonio.	VI	☐	Ciertos documentos citados	VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional	VIII	☐	Ciertas observaciones en la solicitud internacional.
I	☒	Basees 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 36(2) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyen 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 15 01.2004	Fecha de finalización de este reporte 28 05.2004																									
Nombre y Dirección Postal de la Autoridad del Examen Preliminar Internacional (SELLO) Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel +49 89 23699-0 Tlx 523656 epmu d Fax +49 89 2369 - 4485	Funcionario autorizado Beeck, M (SELLO) No Telefónico +49 89 2369 8473																									

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))

La descripción, páginas
 1-27 como se presentaron originalmente.

Las reivindicaciones, Nos
 - 1-25 como se presentaron originalmente.

Los dibujos, Hojas
 1/8-5/8 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.

- ☐ Contenida 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 se 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

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 22-25
 debido a que
- ☐ la solicitud internacional o las reivindicaciones Nos se relacionan a la siguiente materia objeto la cual no requiere un examen preliminar internacional (especificar):
- ☐ la descripción reivindicaciones o dibujos (indicar los elementos particulares en lo siguiente) o las reivindicaciones No. son están 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 22-25

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 38(2) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que apoyan tal testimonio.

1 - Testimonio

Novedad (N)	SI	Reivindicaciones 1-21
	NO	Reivindicaciones
Etapa inventiva (IS)	SI	Reivindicaciones 1-21
	NO	Reivindicaciones
Aplicabilidad Industrial (IA)	SI	Reivindicaciones 1-21
	NO	Reivindicaciones

2- CITAS Y EXPLICACIONES

Véase hoja por separado.

SECCIÓN V

El documento WO 99 37303 describe la combinación de un agonista GABA_A α 2/3 con un inhibidor de reincorporación de serotonina selectiva

La materia en cuestión de las reivindicaciones difiere de la misma en que el inhibidor de reincorporación de serotonina se combina con un antagonista receptor GABA_B, el cual no fue obvio para la persona experta en la técnica

Por lo tanto, la materia en cuestión de las reivindicaciones 1-21 involucra una etapa inventiva

TRATADO DE COOPERACIÓN EN PATENTES

PCT

De la OFICINA INTERNACIONAL

INFORMACION CONCERNIENTE A LAS OFICINAS
ELEGIDAS NOTIFICADAS DE SU ELECCION

(PCT Regla 81.3)

Para

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

Fecha de envío(día/mes/año) 26 de Abril de 2004 (26.04.2004)		INFORMACIÓN IMPORTANTE	
Referencia de expediente del agente o solicitante 411 WO			
Solicitud Internacional No. PCT/DK2003/000412	Fecha de presentación (día/mes/año) 19 de Junio de 2003 (19.06.2003)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 20 de Junio de 2002 (20.06.2002)	
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 PG,PH,PT,SC,SD,SE,SG,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG, UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW 3 Al solicitante se le recuerda que debe entrar a la "fase nacional" antes de la expiración de 30 meses a partir de la fecha de prioridad ante cada una de las oficinas listada antes. Esto deberá hacerse pagando los derechos nacionales y proveyendo al es prescrito una traducción de la solicitud internacional (Artículo 39(1)(a)), así como, cuando es aplicable proveyendo una traducción de los anexos del informe del examen preliminar internacional (Artículo 36(3)(b) y Regla 74.1) 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 La entrada a la fase regional Europea, es pospuesta hasta 31 meses a partir de la fecha de prioridad para todos los Estados designados para los propósitos obtenidos en una patente Europea			

The International Bureau of WIPO 34,chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario Autorizado ALI SOLEIMAN
Facsimil No (41-22) 338 71 30 Forma PCT/IB/332 (Septiembre 1997)	Teléfono No (41-22) 338.8554

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACIÓN DE LA INFORMACION AL SOLICITANTE
DE LA COMUNICACIÓN DE LA SOLICITUD
INTERNACIONAL A LAS OFICINAS DESIGNADAS

(PCT Regla 47 1(c), primer enunciado)

Para

H LUNDBECH A/S
Ottavej 9
DK-2500 Valby-Copenhagen
DINAMARCA

Fecha de envío(día/mes/año) 31 de Diciembre de 2003 (31.12.2003)		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
Referencia de expediente del agente o solicitante: 411 WO			
Solicitud Internacional No PCT/DK2003/000412	Fecha de presentación (día/mes/año) 19 de Junio de 2003 (19.06.2003)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 20 de Junio de 2002 (20.06.2002)	
Solicitante H. LUNDBECK A/S et al			
1 Por medio de la presente se notifica que la Oficina Internacional ha comunicado, conforme al Artículo 20 la solicitud internacional de las siguientes Oficinas designadas en la fecha indicada anteriormente como la fecha de envío de esta Notificación: AU AZ,BY CH CH CO DE,DZ,HU,JP KG KR,MD,MK,MZ,RU TM,US De acuerdo con la Regla 47 1(c), tercera oración cada Oficina designada aceptará la presente Notificación como evidencia concluyente de que la comunicación de la solicitud internacional ha tenido lugar debidamente en la fecha de envío por correo indicada anteriormente, y no se requiere que sea provista ninguna copia de la solicitud internacional a las Oficinas designadas 2. Las siguientes Oficinas designadas tienen abandonados los requerimientos para tal comunicación en este momento: AE, AG AL, AM, AP, AT BA, BB, BG BR, BZ, CA, CR, CU CZ, DK, DM EA, EC EE, ES FI GB, GD GE, GH, GM HR, ID IL, IN IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV MA, MG MN MW MX, NI NO NZ, OA, OM PG, PH, PL, PT RO, SC, SD SE, SG SK, SL, SY TJ TN TR, TT TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW La comunicación será hecha a aquéllas Oficinas sólo en su solicitud. Además aquellas Oficinas no requieren la solicitud para proporcionar una copia de la solicitud internacional (Regla 49 1(a-bis)). 3. Anexo a esta Notificación, hay una copia de la solicitud internacional como se publicó por la Oficina Internacional el 31 de Diciembre de 2003 (31.12.2003) bajo el No. WO 2004/00328 4 TIEMPO LIMITE para enviar una demanda para el examen preliminar internacional y para entrar a la fase nacional El tiempo límite aplicable para entrar a la fase nacional el asunto que se dice en el párrafo siguiente será 30 MESES de la fecha de prioridad y no sólo con respecto a cualquier oficina electa si una demanda para la examinación preliminar internacional se presenta antes del término de 18 meses desde la fecha anterior pero también con respecto a cualquier Oficina designada en ausencia de la presentación de tal demanda donde se modifíco el Artículo 22(1) con efecto desde el 1 de abril del 2002 aplica con respecto a la Oficina designada. Para detalles adicionales, véase Gaceta PCT No 44/2001 del 1 de noviembre 2001 páginas 19928,19932 y 19934 así como el boletín PCT emitido en Octubre y Noviembre 2001 y Febrero 2002 En la práctica los límites de tiempo diferentes al límite de tiempo de 30 meses continuará aplicando durante varios periodos de tiempo con respecto a ciertas Oficinas designadas o electas. Para actualizaciones regulares en los límites de tiempo aplicables (20 21 30 o 31 meses u otro límite de tiempo), oficina por Oficina se refiere a la Gaceta PCT al boletín de prensa PCT y a la guía del Solicitante PCT Volumen II Capítulos Nacionales todos disponibles del sitio Internet de la WIPO http://www.wipo.int/pct/en/index.html Para presentar una demanda para examinación preliminar internacional véase la Guía del Solicitante PCT Volumen I/A, Capítulo IX. Solo un solicitante quien no es ciudadano nacional o residente de Estado contratante PCT el cual se compromete por el Capítulo II a tener el derecho para presentar una demanda para la examinación preliminar internacional (en la presente todos los Estados Contratantes PCT se comprometen por el Capítulo II) Es la responsabilidad única del solicitante a monitorear todos estos límites			
The International Bureau of WIPO 34,chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza		Funcionario Autorizado Gjlsbertus Beljer – Carlos Roy	
Facsimil No (41-22) 740 14.35 Forma PCT/IB/308 (Abril 2002)		Teléfono No (41-22) 338 91 11	

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 0-4-1	Forma - Solicitud PCT PCT/RO/101 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 Danesa de Patente y Marcas (RO/DK)
0-7	Referencia de archivo del agente o solicitante	411 WO
I	Título de la invención	TERAPIA DE COMBINACIÓN EN DONDE SE UTILIZA UN INHIBIDOR DE RECAPTACIÓN DE SEROTONINA
II	Solicitante	
II-1 II-2 II-4 II-5	Esta persona es Solicitante para Nombre Dirección	Únicamente solicitante todos los Estados designados excepto US H LUNDBECK A/S Ottållevej 9 DK-2500 Valby-Copenhagen Dinamarca
II-6 II-7 II-8 II-9	Estado de nacionalidad Estado de residencia No Telefónico No Telefax	DK DK +45 36 30 13 11 +45 36 44 45 32
III-1 III-1-1 III-1-2 III-1-4 III-1-5	Solicitante y/o inventor Esta persona es: Solicitante para Nombre Dirección	solicitante e inventor Únicamente US MØRK, Arne Parkladden 23 DK-2760 Måløv Dinamarca
III-1-6 III-1-7	Estado de nacionalidad Estado de residencia	NO DK
III-2 III-2-1 III-2-2 III-2-4 III-2-5	Solicitante y/o inventor Esta persona es: Solicitante para Nombre (ULTIMO, Primero) Dirección	solicitante e inventor Únicamente US CREMERS Thomas, Ivo Franciscus, Hubert Plantsoenstr 12 NL-9717 KV Groningen Holanda
III-2-6 III-2-7	Estado de nacionalidad Estado de residencia	NL NL
III-3	Solicitante y/o inventor	
III-3-1 III-3-2 III-3-4 III-3-5	Esta persona es: Solicitante para Nombre Dirección	solicitante e inventor Únicamente US WILLIGERS, Sandra Helmsvej 38 DK-2880 Bagegaard Dinamarca
III-3-6 III-3-7	Estado de nacionalidad Estado de residencia	GB DK
V	Estados Designados	

65

V-1	Patente regional (otras clases de protección o tratamiento, al 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 RO 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 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, al 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 PG 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 retro 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	20 Junio 2002 (20 06.2002)	
VI-1-2	Numero	PA200200943	
VI-1-3	País	DK	
VI-2	Prioridad reivindicada de la solicitud nacional anterior		
VI-2-1	Ficha de presentación	20 Junio 2002 (20 06.2002)	
VI-2-2	Numero	60/390,851	
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	-	

CL

VII-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	-	
VII-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	27	-
IX-3	Reivindicaciones	4	-
IX-4	Resumen	1	EZABSTOO TXT
IX-5	Dibujos	6	
IX-7	TOTAL	43	
	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	Lara Kjarumgaard	
X-1-3	Capacidad	Director Corporativo de Patentes y Marcas	
X-2	Firma del solicitante o agente	(firma)	
X-2-1	Nombre (ULTIMO, Primero)	MØRK, Ama	
X-3	Firma del solicitante o agente	(firma)	
X-3-1	Nombre	CREMERS, Thomas, Ivo, Franciscus, Hubert	
X-4	Firma del solicitante o agente	(firma)	
X-4-1	Nombre (ULTIMO, Primero)	WILLIGERS, Sandra	

**TERAPIA DE COMBINACIÓN EN DONDE SE UTILIZA UN INHIBIDOR DE
RECAPTACIÓN DE SEROTONINA**

La presente invención se relaciona con la combinación
5 de un inhibidor de recaptación de serotonina y un antagonista
de receptor GABA_B. Por consiguiente, la presente invención se
relaciona con el uso de determinados compuestos y a
composiciones de compuestos que presentan actividad inhibitoria
de recaptación de serotonina y actividad antagonista, agonista
10 parcial o agonista inversa sobre el receptor GABA_B para el
tratamiento de la depresión y otros trastornos afectivos. El
efecto de inhibición de recaptación de serotonina y el efecto
antagonista, agonista parcial o agonista inverso sobre el
receptor GABA_B, combinados, pueden residir en la misma entidad
15 química o en entidades químicas separadas.

Antecedentes

Los inhibidores selectivos de recaptación de
serotonina (de aquí en adelante denominados los SSRI) se han
20 convertido en medicamentos de primera elección en el
tratamiento de la depresión, ciertas formas de ansiedad y
fobias sociales, debido a que son efectivos, bien tolerados y
presentan un perfil de seguridad favorable en comparación con
los antidepresivos tricíclicos clásicos.

25 No obstante, Los estudios clínicos sobre depresión y

trastornos de ansiedad indican que la falta de respuesta a los SSRI es sustancial, de hasta un 30%. Otro factor, que suele omitirse en el tratamiento antidepresivo es el cumplimiento, que presenta un efecto más bien profundo sobre la motivación del paciente para continuar el tratamiento farmacológico

En primer lugar, existe un retardo en el efecto terapéutico de los SSRI. En algunas ocasiones los síntomas empeoran durante las primeras semanas de tratamiento. En segundo lugar, la disfunción sexual es un efecto secundario común a todos los SSRI. Si no se tratan estos problemas, es improbable que suceda un progreso real en la farmacoterapia de la depresión y trastornos de ansiedad

A fin de enfrentar la falta de respuesta, los psiquiatras suelen utilizar estrategias de aumento. El aumento del tratamiento antidepresivo puede llevarse a cabo mediante la co-administración de estabilizadores del ánimo como carbonato de litio o triiodotironina o mediante la utilización de electroshock

En 1993, se describe una estrategia de aumento con pindolol por Artigas et al en *Trends Pharmacol Sci* 1993, 14, p 262-263. La idea de Artigas se basa en experiencias de microdiálisis intracerebral en animales. En efecto, estudios neuroquímicos posteriores basados en la hipótesis de desensibilización de Blier y colaboradores expresaron que el retardo en el efecto terapéutico de los antidepresivos se

relaciona con una desensibilización gradual de los autorreceptores de 5-HT (Blair et al *J Clin Psychopharmacol* 1987, 7 Suppl 6, 248-358) Un punto clave en su hipótesis es que el efecto de los SSRI sobre los autorreceptores somatodendríticos que controlan la liberación (5-HT_{1A}), limita la liberación de 5-HT en las áreas terminales, y de este modo, el efecto de la inhibición de la recaptación de 5-HT en esas regiones. Esto está avalado por experiencias de microdiálisis en ratas, que muestran que el incremento en la 5-HT extracelular producida por una única dosis de un SSRI aumenta por la co-administración de un antagonista del autorreceptor 5-HT_{1A} (Invernizzi et al *Brain Res*, 1992, 584, p 322-324 y Hjorth, S, *J Neurochem*, 1993, 60, p 776-779)

Diversos estudios han evaluado el efecto de la administración combinada de un compuesto que inhibe la recaptación de serotonina y de un antagonista del receptor 5-HT_{1A} (Innis, R B et al *Eur J Pharmacol* 1987, 143, p 1095-204 y Gartside, S E, *Br J Pharmacol* 1995, 115, p 1064-1070, Blair P et al *Trends in Pharmacol Science* 1994, 15, 220) En estos estudios se observó que los antagonistas del receptor 5-HT_{1A} neutralizarían el freno inicial sobre la neurotransmisión serotoninérgica inducida por los inhibidores de recaptación de serotonina y, de este modo, producirían una aceleración de la transmisión serotoninérgica y un comienzo rápido de la acción terapéutica

Se han presentado diversas patentes que comprenden el uso de una combinación de un antagonista del receptor 5-HT_{1A} y un inhibidor de recaptación de serotonina para el tratamiento de la depresión (véase ejemplo EP-A2-687 472 y EP-A2-714 663)

5 Otro abordaje para incrementar la 5-HT en los terminales sería a través del bloqueo del autorreceptor 5-HT_{1B}. Las experiencias de microdiálisis en ratas han mostrado realmente que el GMC 2-29, un antagonista experimental del receptor 5-HT_{1B}, potencia el aumento de la 5-HT en el
10 hipocampo

También se han presentado diversas solicitudes de patente que comprenden la combinación de un SSRI y un antagonista o agonista parcial del receptor 5-HT_{1B} (WO 97/28141, WO 96/03400, EP-A-701819 y WO 99/13877)

15 El ácido γ-aminobutírico (GABA) es el neurotransmisor cerebral inhibitorio más importante, hasta un 50% de las sinapsis centrales son GABA-érgicas (Paredes R G & Agmo A , Neuroscience and Biobehavioural Reviews, vol 16 pp 145-170 (1992))

20 La noradrenalina, dopamina y serotonina (5-HT) se encuentran bajo el control inhibitorio del GABA (Haefely W The role of GABA in anxiolytic/antidepressant drug action Elliott M M , Heal D J & Marsden C A (eds), pp 151-168, John Wiley & Sons, New York (1992)) Existen dos subtipos de receptores del
25 GABA, GABA_A y GABA_B, los cuales han sido estudiados en forma

extensiva y sobre cuya influencia sobre la función nerviosa y liberación de la 5-HT se ha experimentado

Es así, que la estimulación del receptor GABA_A con el agonista muscimol redujo la actividad celular y la liberación de 5-HT en el núcleo del rafe (Tao R Auerbach S B J Psychopharmacology vol 14(2) pp 100-113 (2000)), y el bloqueo de los receptores GABA_A aumenta la descarga y en forma subsiguiente eleva niveles de 5-HT extracelular (ver más abajo - bicuculina & Tao R et al , British Journal of Pharmacology vol 119 pp 1375-1384 (1996))

El agonista del receptor GABA_B, baclofeno, produjo una disminución de la 5-HT en el núcleo del rafe y en el cerebro anterior (Tao R et al , British Journal of Pharmacology vol 119 pp 1375-1384 (1996)) y cuando se administra el antagonista del receptor GABA_B, faclofen, carece de efecto sobre niveles de 5-HT en el núcleo del rafe (Abellán M T et al , Neuroreport vol 11 pp 941-945 (2000), Tao R et al , British Journal of Pharmacology vol 119 pp 1375-1384 (1996)) o en el cerebro anterior (ver más abajo & Tao R et al , British Journal of Pharmacology vol 119 pp 1375-1384 (1996)) Sin embargo, se observó que el faclofen, administrado en forma central en el hipocampo o en forma sistémica, aumenta significativamente los efectos del citalopram sobre los niveles extracelulares de 5-HT, como se demuestra en las observaciones aquí informadas

La invención

Recientemente se ha observado con sorpresa que un antagonista del receptor GABA_B aumenta el efecto de un SSRI sobre los niveles extracelulares de 5-HT

Por consiguiente, se sugiere que la combinación de un SSRI y un antagonista del receptor GABA_B o de una molécula que presente ambas propiedades, inhibidor de la recaptación de 5-HT y antagonista del receptor GABA_B, presentaría mejor eficacia y comienzo de acción más rápido que un SSRI sólo

Se reivindica el antagonismo de cualquiera de las variantes de unión del receptor GABA_B, que incluyen pero no están limitadas al GABA_{BRLA} y GABA_{BRLB}

Esta invención comprende al SSRI + el antagonista del receptor GABA_B en la misma molécula o en moléculas separadas

De este modo, la presente invención proporciona

El uso de un antagonista del receptor GABA_B, agonista inverso o agonista parcial para la preparación de una composición farmacéutica a utilizarse en combinación con un inhibidor de recaptación de serotonina (SRI)

La presente invención se refiere al uso de un compuesto, el cual es un inhibidor de recaptación de serotonina, y otro compuesto, el cual es un antagonista del receptor GABA_B, agonista inverso o agonista parcial para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento

de la depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos
afectivos, tales como trastorno de ansiedad generalizada,
pánico/ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de
estrés agudo, trastorno de estrés postraumático y trastorno de
5 ansiedad social, trastornos alimentarios tales como bulimia,
anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual,
trastornos cognitivos, trastornos de control del impuls ,
trastorno de déficit de atención/hiperactividad, abuso de
fármacos o cualquier otro trastorno que responda a inhibidores
10 de recaptación de serotonina

La presente invención se refiere además al uso de un
antagonista del receptor GABA_A, agonista inverso o agonista
parcial para la preparación de una composición farmacéutica
útil para aumentar y/o promover el comienzo más rápido del
15 efecto terapéutico de un inhibidor de recaptación de
serotonina

En una modalidad preferida, la invención se refiere
al uso antes mencionado, en el cual el inhibidor de recaptación
de serotonina se utiliza para el tratamiento de la depresión,
20 trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos,
comprendiendo el trastorno de ansiedad generalizada,
pánico/ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de
estrés agudo, trastorno de estrés postraumático o trastorno de
ansiedad social, trastornos alimentarios tales como bulimia,
25 anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual,

trastornos cognitivos, trastornos de control del impulso, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, abuso de fármacos o cualquier otro trastorno que responda a un SRI

- En otra modalidad, la invención se refiere al uso de
- 5 a) un compuesto el cual es un inhibidor de recaptación de serotonina y un antagonista del receptor GABA_A, agonista inverso o agonista parcial, o
- b) una combinación de un compuesto, el cual es un inhibidor de recaptación de serotonina, y un
- 10 compuesto, el cual es un antagonista del receptor GABA_A, agonista inverso o agonista parcial,
- para la preparación de una composición farmacéutica o kit (kit de partes) útil para el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, tales como el
- 15 trastorno de ansiedad generalizada, pánico/ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático y trastorno de ansiedad social, trastornos alimentarios tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos,
- 20 trastornos de control del impulso, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, abuso de fármacos o cualquier otro trastorno que responda a inhibidores de recaptación de serotonina

En dos modalidades independientes, la invención se

25 refiere al uso de un compuesto, el cual es un inhibidor de

recaptación de serotonina, y un compuesto, el cual es un antagonista del receptor GABA_B, agonista inverso o agonista parcial, para la preparación de

a) una composición farmacéutica, o

5 b) un kit

útil para el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, tales como el trastorno de ansiedad generalizada, pánico/ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés
10 postraumático y trastorno de ansiedad social, trastornos alimentarios tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control del impulso, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, abuso de fármacos o cualquier otro
15 trastorno que responda a inhibidores de recaptación de serotonina

En una modalidad posterior, la invención se refiere a una composición farmacéutica o kit que comprende

a) un compuesto, el cual es un inhibidor de recaptación
20 de serotonina, y un antagonista del receptor GABA_B, agonista inverso o agonista parcial, o

b) una combinación de un compuesto, el cual es un inhibidor de recaptación de serotonina, y otro compuesto, el cual es un antagonista del receptor
25 GABA_B, agonista inverso o agonista parcial,

y en forma opcí nal, portadores o diluyentes aceptables desde el punto de vista farmacéutico

En dos modalidades individuales posteriores, la invención se refiere a una composición farmacéutica o a un kit que comprenden un compuesto, el cual es un inhibidor de recaptación de serotonina, y otro compuesto, el cual es un antagonista del receptor GABA_a, agonista inverso o agonista parcial, y en forma opcional, portadores o diluyentes aceptables desde el punto de vista farmacéutico

En otra modalidad más, la invención se refiere a un método para el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, tales como el trastorno de ansiedad generalizada, pánico/ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático y trastorno de ansiedad social, trastornos alimentarios tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control del impulso, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, abuso de fármacos o cualquier otro trastorno que responda a inhibidores de recaptación de serotonina, que comprende la administración a una persona que necesita del mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de

a) un compuesto, el cual es un inhibidor de recaptación de serotonina y, un antagonista del receptor GABA_a, agonista inverso o agonista parcial, o

- b) una combinación de un compuesto, el cual es un inhibidor de recaptación de serotonina y un compuesto, el cual es un antagonista del receptor GABA_B, agonista inverso o agonista parcial

5 Siempre que se las mencione, cada una de las opciones

- a) un compuesto, el cual es un inhibidor de recaptación de serotonina y, un antagonista del receptor GABA_B, agonista inverso o agonista parcial, y

- b) una combinación de un compuesto, el cual es un inhibidor de recaptación de serotonina y un compuesto (u otro), el cual es un antagonista del receptor GABA_B, agonista inverso o agonista parcial
- 10

se entienden como modalidades individuales De acuerdo con esto, cada una de ellas puede reivindicarse en forma individual

15

Cada una de las indicaciones médicas depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, comprendiendo el trastorno de ansiedad generalizada, pánico/ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático o trastorno de ansiedad social, trastornos alimentarios tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control del impulso, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, abuso de fármacos o cualquier otro trastorno que responda a un SRI se

20

25

entiende como una modalidad individual De acuerdo con esto, siempre que se las mencione en la descripción presente, cada una de las indicaciones especificadas anteriormente puede reivindicarse en forma individual

5 Siempre que las indicaciones depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, comprendiendo el trastorno de ansiedad generalizada, pánico/ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático o trastorno de ansiedad social, trastornos
10 alimentarios tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control del impulso, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, abuso de fármacos o cualquier otro trastorno que responda a un SRI se mencionen en relación con el
15 uso de un antagonista del receptor GABA_B, agonista inverso o agonista parcial y de un SRI, una composición farmacéutica, un kit, un método de tratamiento y un método para la identificación de compuestos útiles para el tratamiento, se entiende que son una modalidad individual De acuerdo con esto,
20 cada una de las indicaciones especificadas anteriormente puede reivindicarse en forma individual junta con dicho uso de un antagonista del receptor GABA_B, agonista inverso o agonista parcial y un SRI, composición farmacéutica, kit, método de tratamiento y método para la identificación de compuestos
25 útiles para el tratamiento

En una modalidad particular, se usa de acuerdo con la invención un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina

En otra modalidad particular, se usa de acuerdo con la invención un compuesto, el cual es selectivo para el
5 receptor GABA_B

En otra modalidad, se usa de acuerdo con la invención un compuesto, el cual es antagonista, un agonista inverso al receptor GABA_B

La composición farmacéutica o kit de acuerdo con la
10 invención puede administrarse por administración simultánea. El término "administración simultánea" como se emplea aquí significa que el antagonista del receptor GABA_B, agonista inverso o agonista parcial y el SRI son administrados con una separación en tiempo no más que 15 minutos, tal como hasta 10
15 minutos, tal como hasta 5 minutos o tal como hasta 2 minutos. El antagonista del receptor GABA_B, agonista inverso o agonista parcial y el SRI pueden estar contenidos en la "misma forma de dosificación unitaria" o en "formas de dosificación discretas". Como se emplea aquí, el término "misma forma de dosificación
20 unitaria" significa una forma de dosificación que comprende ambos el SRI y el antagonista del receptor GABA_B, agonista inverso o agonista parcial. Como se emplea aquí, el término "forma de dosificación discreta" significa que el antagonista del receptor GABA_B, agonista inverso o agonista parcial está
25 comprendido en una forma de dosificación y que el SRI está

comprendido en otra forma de dosificación

La administración simultánea del antagonista del receptor GABA_A, el agonista inverso o agonista parcial y el SRI está opcionalmente combinada con la administración de dosis
5 suplementarias del antagonista del receptor GABA_A, agonista inverso o agonista parcial Las dosis suplementarias del antagonista del receptor GABA_A, agonista inverso o agonista parcial pueden estar dadas por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces al día mientras que el SRI y el antagonista del receptor GABA_A,
10 agonista inverso o agonista parcial pueden administrarse por "administración simultánea" pueden estar dadas una o más veces al día, por ejemplo una vez por día o dos veces por día Por consiguiente

- el antagonista del receptor GABA_A, agonista
15 inverso o agonista parcial y el SRI pueden administrarse por administración simultánea una vez al día y dosis suplementarias del antagonista del receptor GABA_A, agonista inverso o agonista parcial pueden administrarse 1, 2, 3 ó 4 veces al día, tales como 1, 2 ó 3 veces al día, tales como 1 ó 2 veces al día,
20 tales como 2 veces al día o tales como una vez al día,

o

- el antagonista del receptor GABA_A, agonista
inverso o agonista parcial y el SRI pueden administrarse por
administración simultánea dos veces al día y dosis
25 suplementarias del antagonista del receptor GABA_A, agonista

inverso o agonista parcial pueden administrarse 1, 2, 3 ó 4 veces al día, tales como 1, 2 ó 3 veces al día, tales como 1 ó 2 veces al día, tales como 2 veces al día o tales como una vez al día

5 Alternativamente, la composición farmacéutica o kit de acuerdo a la invención se administra por administración secuencial. El término "administración secuencial" tal como se emplea aquí significa, que una o más dosis diarias del antagonista del receptor GABA_A, agonista inverso o agonista
10 parcial y una o más dosis diarias de SRI se administra con una separación de tiempo entre 2 dosis administradas de más de 15 minutos y menos de 4 horas, tal como más de 2 horas y menos de 4 horas, tal como más de 15 minutos y menos de 2 horas, tal como más de 1 hora y menos de 2 horas, tal como más de 30
15 minutos y menos de 1 hora, tal como más de 15 minutos y menos de 30 minutos. Se puede administrar primero el SRI o el antagonista del receptor GABA_A, agonista inverso o agonista parcial. El antagonista del receptor GABA_A, agonista inverso o agonista parcial y el SRI están contenidos en formas de
20 dosificación discretas opcionalmente contenidos en el mismo contenedor o envase. Típicamente, se pueden administrar dosis diarias de 1, 2, 3, 4 ó 5 veces del antagonista del receptor GABA_A, agonista inverso o agonista parcial y las dosis diarias de 1 ó 2 veces del SRI. En consecuencia

25 • el antagonista del receptor GABA_A, agonista

inverso o agonista parcial y el SRI pueden administrarse una vez al día y el antagonista del receptor GABA_A, agonista inverso o agonista parcial pueden administrarse 1, 2, 3, 4 ó 5 veces al día, tales como 1, 2, 3 ó 4 veces al día, tales como 1, 2 ó 3 veces al día, tales como una o dos veces al día, tales como dos veces al día o tal como una vez al día, o

• El antagonista del receptor GABA_A, agonista inverso o agonista parcial y el SRI pueden administrarse dos veces al día y el antagonista del receptor GABA_A, agonista inverso o agonista parcial pueden administrarse 1, 2, 3, 4 ó 5 veces al día, tales como 1, 2, 3 ó 4 veces al día, tales como 1, 2 ó 3 veces al día, tales como 1 ó 2 veces al día, tales como dos veces al día o tal como una vez al día

En consecuencia, la composición farmacéutica o kit de acuerdo a la invención pueden adaptarse para administración simultánea de los ingredientes activos, o pueden adaptarse para administración secuencial de los ingredientes activos. Cuando la composición farmacéutica o kit está adaptada para la administración simultánea, los ingredientes activos pueden estar contenidos en la misma forma de dosificación unitaria. Cuando la composición farmacéutica o kit está adaptada para la administración secuencial, los ingredientes activos están contenidos en formas de dosificación discretas, opcionalmente contenidas en el mismo contenedor o envase. Como se emplea aquí, un "ingrediente activo" significa un SRI o un antagonista

del receptor GABA_B, agonista inverso o agonista parcial

Un kit (kit de partes) comprende una preparación del antagonista del receptor GABA_B, agonista inverso o agonista parcial en una primera forma de dosificación unitaria, y el SRI
5 en una segunda forma de dosificación unitaria, y un contenedor destinado a contener tal primera y segunda formas de dosificación

En particular, la presente invención se refiere al uso y a composiciones farmacéuticas o kits que comprenden las
10 siguientes combinaciones

CGP 55845 y un SRI seleccionado de citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, vilazodona, duloxetina, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina,

15 CGP 62349 y un SRI seleccionado de citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina,

CGP 71982 y un SRI seleccionado de citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina,
20

CGP 76290 y un SRI seleccionado de citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona,
25

imipramina, famoxetina y clomipramina,

CGP 76291 y un SRI seleccionado de citalopram,
escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina,
venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona,
5 imipramina, femoxetina y clomipramina,

CGP 35348 y un SRI seleccionado de citalopram,
escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina,
venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona,
imipramina, femoxetina y clomipramina,

10 CGP 36742 y un SRI seleccionado de citalopram,
escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina,
venlafaxina, depoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona,
imipramina, femoxetina y clomipramina,

CGP 46381 y un SRI seleccionado de citalopram,
15 escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina,
venlafaxina, depoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona,
imipramina, femoxetina y clomipramina,

CGP 52432 y un SRI seleccionado de citalopram,
escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina,
20 venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona,
imipramina, femoxetina y clomipramina,

CGP 54626 y un SRI seleccionado de citalopram,
escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina,
venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona,
25 imipramina, femoxetina y clomipramina, CGP 55845, CGP 62349,

CGP 71982, CGP 76290, CGP 76291, CGP 35348, CGP 36742, CGP 46381, CGP 52432 y CGP 54626 se describen en Bowery NG et al *Pharmacological Reviews* 2002, 54 No 2, p 247-264

SCH 50911 y un SRI seleccionado de citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina,

Faclofen y un SRI seleccionado de citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina,

Saclofen y un SRI seleccionado de citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina,

2-hidroxisaclofen y un SRI seleccionado de citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina,

GAS 360 y un SRI seleccionado de citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina

En una modalidad final, la presente invención se refiere a un método para la identificación de compuestos útiles

para el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, tales como el trastorno de ansiedad generalizada, pánico/ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático y
5 trastorno de ansiedad social, trastornos alimentarios tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control del impulso, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, abuso de fármacos o cualquier otro trastorno que responda a
10 inhibidores de recaptación de serotonina, que comprendan, en cualquier orden

a) determinar la capacidad de los compuestos analizados de inhibir la recaptación de serotonina y seleccionar los compuestos que presentan un valor de IC_{50} por
15 debajo de 20 nM,

b) determinar la afinidad de los compuestos analizados por el receptor $GABA_A$ y seleccionarlos y después de esto determinar la eficacia de los compuestos seleccionados en el receptor $GABA_A$ y seleccionar los que son
20 antagonistas, agonistas inversos en el receptor

Los ligandos preferidos del receptor $GABA_A$ muestran afinidad por debajo de 15 μM , mientras que otros ligandos preferidos muestran afinidad por debajo de 10 μM y otros ligandos con más preferencia muestran afinidad por debajo de
25 500 nM. Se prefieren aún más los compuestos con afinidad por

debajo de 100 nM

Son ejemplos de ensayos para la selección/detección de antagonistas, agonistas inversos o agonistas parciales del receptor GABA_A los siguientes

5 En Karla et al , *J Med Chem* 1999, 42(11), 2053-2059, o Frydenvang et al , *Chirality*, 1994, 6(7), 583-589, se describen ensayos de unión para la detección de compuestos con afinidad por los receptores GABA_A

10 En Kamatchi et al , *Brain Res* , 1990, 506(2), 181-186, o Brauner-Osborne et al , *Br J Pharmacol* 1999, 128(7), 1370-1374, se encuentran ejemplos de ensayos de eficacia para la detección de antagonistas, agonistas parciales o agonistas inversos de los receptores GABA_A

15 La invención comprende también compuestos identificados de acuerdo con este método, pero no está limitada a estos métodos de ensayo

20 De acuerdo con la invención, se ha observado que la c -administración de un antagonista o agonista inverso del receptor GABA_A y un inhibidor de recaptación de serotonina, produce un aumento significativo del nivel de serotonina en las áreas de las terminales, según se determinó en experiencias de microdiálisis, en comparación con la administración del inhibidor de recaptación de serotonina sólo

25 De acuerdo con la invención, los estudios en animales mostraron que un antagonista o agonista inverso del receptor

GABA_B puede proporcionar un comienzo más rápido del efecto terapéutico de los inhibidores de recaptación de serotonina y potenciar el potencial antiansioso de los inhibidores de recaptación de serotonina

5 El uso de una combinación de un antagonista del receptor GABA_B, agonista inverso o agonista parcial y un inhibidor de recaptación de serotonina puede reducir en gran medida la cantidad de inhibidor de recaptación de serotonina necesario para tratar la depresión y otros trastornos
10 afectivos, y puede así reducir los efectos colaterales causados de los inhibidores de recaptación de serotonina. En particular, la combinación de una cantidad reducida de SRI y un antagonista del receptor GABA_B, agonista inverso o agonista parcial puede reducir el riesgo de disfunción sexual y perturbaciones del
15 sueño inducidas por el SSRI

La co-administración de un antagonista del receptor GABA_B, agonista inverso o agonista parcial y un inhibidor de recaptación de serotonina puede también ser de utilidad para el tratamiento de la depresión refractaria, es decir depresión que
20 n puede tratarse en forma apropiada mediante la administración de un inhibidor de recaptación de serotonina sólo. Comúnmente, puede usarse el antagonista del receptor GABA_B, agonista inverso o agonista parcial como tratamiento adicional para aumentar la respuesta a los SRI en pacientes en los que no se
25 ha logrado una reducción de los síntomas de por lo menos 40-60%

durante las primeras 6 semanas de tratamiento con un SRI

Los compuestos que son inhibidores de recaptación de serotonina y antagonistas, agonistas inversos o agonistas parciales del receptor GABA_A pueden presentar las mismas
5 ventajas farmacológicas que la combinación de un inhibidor de recaptación de serotonina y un antagonista del receptor GABA_A, agonista inverso o agonista parcial, con respecto a la reducción de efectos colaterales, rapidez de comienzo de acción y en el tratamiento de pacientes con resistencia al
10 tratamiento

En la literatura se describen numerosos antidepresivos con efecto inhibidor de recaptación de serotonina. Cualquier compuesto activo desde el punto de vista farmacológico, que ejerce fundamentalmente o parcialmente su
15 efecto terapéutico mediante la inhibición de recaptación de serotonina en el SNC, puede beneficiarse del aumento con un antagonista del receptor GABA_A, agonista inverso o agonista parcial

La siguiente lista contiene un número de inhibidores
20 de recaptación de serotonina, que pueden beneficiarse del aumento con un antagonista del receptor GABA_A, agonista inverso o agonista parcial: citalopram, escitalopram, fluoxetina, R-fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, desmetilvenlafaxina, duloxetina, dapoxetina, vilazodona,
25 nefazodona, imipramina, imipramina N-óxido, desipramina,

pirandamina, dazepinil, nefopam, befuralina, fezolamina,
femoxetina, clomipramina, cianoimipramina, litoxetina,
cericlamina, seproxetina, WY 27587, WY 27866, imeldina,
ifoxetina, indeloxazina, triflucarbina, viqualina, milnacipran,
5 bazinaprina, YM 922, S 33005, F 98214-TA, FI 4503, A 80426, EMD
86006, NS 2389, S33005, OPC 14523, alaproclato, cianodotepina,
trimipramina, quinupramina, dotiepine, amoxapina,
nitroxazepina, McN 5652, McN 5707, VN 2222, L 792339, roxindol,
YM 35992, 01 77, Org 6582, Org 6997, Org 6906, amitriptilina,
10 amitriptilina N-Óxido, nortriptilina, CL 255 663, pirlindol,
indatralina, LY 280253, LY 285974, LY 113 821, LY 214 281, CGP
6085 A, RU 25 591, napamezol, diclofensina, trazodona, BMY
42 569, NS 2389, sercloremina, nitroquipazina, ademetionina,
sibutramina, desmetilsubitramina, didesmetilsubitramina,
15 clovoxamina, vilazodona Los compuestos mencionados
anteriormente pueden utilizarse en forma de base o de una sal
de las mismas, por adición de un ácido, aceptable desde el
punto de vista farmacéutico Cada uno de los inhibidores de
recaptación de serotonina especificados anteriormente se
20 entiende como una modalidad individual De acuerdo con est ,
cada uno de ellos y su utilización puede reivindicarse en forma
individual

Son preferidos los compuestos tales como citalopram,
escitalopram, fluoxetina, R-fluoxetina, sertralina, paroxetina,
25 fluvoxamina, venlafaxina, desmetilvenlafaxina, duloxetina,

dapoxetina, vilazodona, nefazodona, imipramina, N-óxido de imipramina, desipramina, pirandamina, dazepinil, nefopam, befuralina, fezolamina, femoxetina, clomipramina, cianoimipramina, litoxetina, cericlamina, seproxetina, 5 imeldina, ifoxetina, indeloxazina, tiflucarbina, viqualina, milnacipran, bazineprina, alaproclato, cianodotepina, trimipramina, quinupramina, dotiepina, amoxapina, nitroxazepina, roxindol, amitriptilina, N-óxido de amitriptilina, nortriptilina, pirlindol, indatralina, 10 napamezol, diclofenisina, trazodona, sercloramina, nitroquipazina, ademetionina, sibutramina, desmetilsubitramina, didesmetilsubitramina, clovoxamina, vilazodona,

Carboxamida de N-[(1-[(6-fluor-2-naftalenil)metil]-4-piperidinil]amino]carbonil]-3-piridina (WY 27587),

15 [trans-6-(2-clorofenil)-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo-(2,1-a)isoquinolina] (McN5707),

(clorhidrato de dl-4-exo-amino-8-cloro-benzo-(b)-biciclo[3 3 1]nona-2-6-alfa(10 alfa)-dieno (Org 6997),

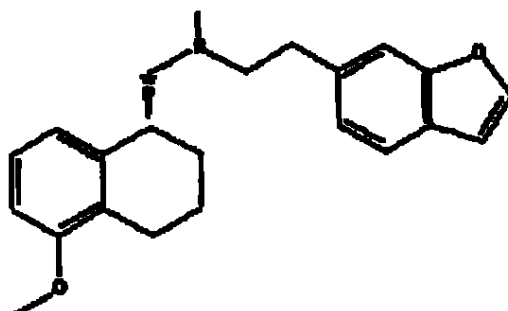
clorhidrato de (dl)-(5 alfa,8 alfa,9 alfa)-5,8,9,10-tetrahidro-5,9-metanobenzocicloocten-8-amina (Org 6906), 20

- [2-[4-(6-fluor-1H-indol-3-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil]etil]-3-isopropil-6-(metilsulfonil)-3,4-dihidro-1H-2,1,3-benzotiadiazina-2,2-dióxido (LY393558),

[4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-piperidina] (CGP 25 6085),

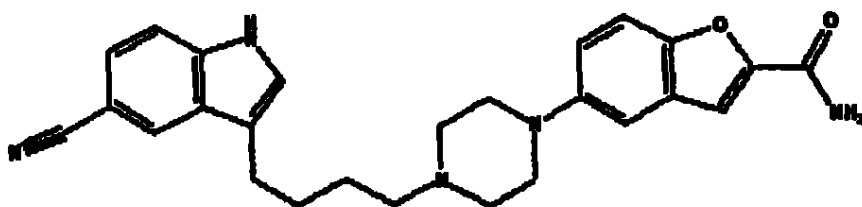
dimetil-[5-(4-nitro-fenoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il]-amina (RU 25591),

5



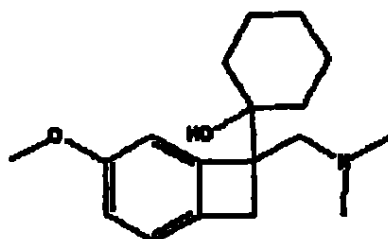
(A 80426),

10



(EMD 86006),

15



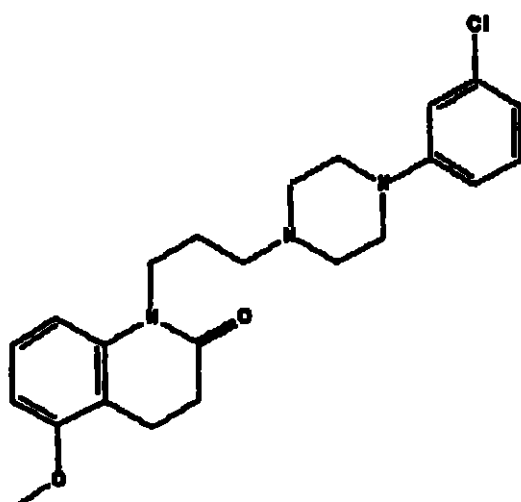
(S33005),

20

25

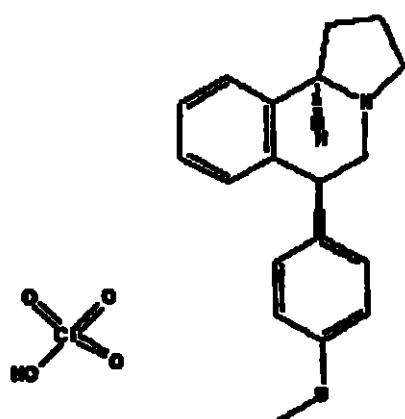
27

5



(OPC 14523),

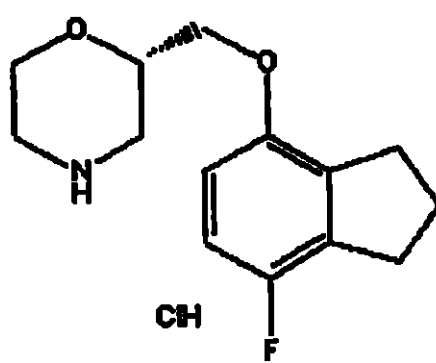
10



(McN 5652),

15

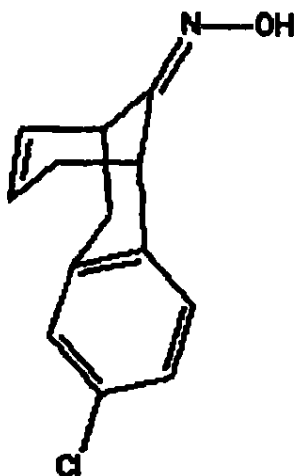
20



(YM 35992),

25

5



(Org 6582),

10 Los compuestos anteriormente mencionados pueden utilizarse en la forma de la base o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de los mismos Se pretende una modalidad individual para cada uno de los inhibidores de recaptación de serotonina especificados anteriormente En
15 consecuencia, cada uno de ellos y el uso de los mismos pueden reivindicarse individualmente

 Otros compuestos terapéuticos, que pueden beneficiarse del aumento con un antagonista del receptor GABA_B, agonista inverso o agonista parcial, comprenden compuestos que
20 causan un incremento del nivel extracelular de 5-HT en la hendidura sináptica, aunque no son inhibidores de recaptación de serotonina Uno de tales compuestos es la tianeptina

 Consecuentemente, según se describe en la presente, en lugar de los SR1, pueden usarse otros compuestos distintos a
25 los SR1 que causen un incremento del nivel extracelular en cada

95

aspecto de la invención

La lista anterior de inhibidores de recaptación de serotonina y otros compuestos, que causan un incremento en el nivel extracelular de serotonina, puede no interpretarse como
5 limitante

Los SRI particularmente preferidos de acuerdo con la presente invención, comprenden citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramina,
10 femoxetina y clomipramina

El término inhibidor selectivo de recaptación de serotonina (SSRI) designa a un inhibidor de los transportadores de monoaminas, que ejerce un efecto inhibitorio más potente sobre el transportador de serotonina que sobre los
15 transportadores de dopamina y noradrenalina. Los SSRI particularmente preferidos de acuerdo con la invención son citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, duloxetina, vilazodona y paroxetina.

En modalidades individuales particulares, se usan
20 citalopram o escitalopram

La siguiente lista contiene un número de antagonistas, agonistas parciales o agonistas inversos del receptor GABA_A, que pueden usarse de acuerdo con la invención
CGP-71982, CGP-76290, CGP-76291, CGP-35348, CGP-36742, CGP-
25 46381, CGP-52432, CGP-54626, CGP-55845, CGP-62349, SHC 50911,

GAS-360, Faclofen, Saclofen, 2-hidroxisacl fen Cada un de los antagonistas, agonistas parciales o agonistas inversos del receptor GABA_B especificados anteriormente se entiende como una modalidad individual Consecuentemente, cada uno de ellos puede
5 reivindicarse en forma individual

En una modalidad preferida, se usa un ligando del receptor GABA_B seleccionado entre CGP-71982, CGP-76290, CGP-55845 y CGP-62349

En modalidades individuales particulares, se usan
10 Faclofen, 2-hidroxisaclofen o CGP-46381

Siempre que se lo mencione, cada uno de los términos "antagonista, agonista parcial o agonista inverso del GABA_B", "antagonista, agonista parcial o agonista inverso del receptor GABA_B", "ligando del GABA_B" y "ligando del receptor GABA_B",
15 designan un antagonista del receptor GABA_B, un agonista parcial del receptor GABA_B y un agonista inverso del receptor GABA_B Cada uno de los cuales se entiende como una modalidad individual Consecuentemente, cada una de estas modalidades y su uso pueden reivindicarse en forma individual

20 Una modalidad particular se refiere a un antagonista del receptor GABA_B Y al uso del mismo

Composiciones farmacéuticas

Cada uno de los ingredientes activos de acuerdo con
25 la invención puede administrarse solos o juntos, o en

combinación con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, ya sea en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden formularse con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como también con cualquier otro adyuvante o excipiente conocido de acuerdo con técnicas convencionales tales como aquellas descritas en Remington The Science and Practice of Pharmacy, edición 19, Gennaro, Ed Mack Publishing Co, Easton, PA, 1995.

10 Las composiciones farmacéuticas pueden específicamente formularse para la administración por cualquier vía adecuada tal como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdermal, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral
15 (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradermal), siendo la vía oral preferida. Se apreciará que la vía preferida dependerá de las condiciones generales y de la edad del sujeto a ser tratado, la naturaleza de la condición a ser tratada y el ingrediente activo específico o ingredientes
20 activos elegidos.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral incluyen formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, tabletas, polvos y gránulos. Cuando es apropiado son preparados con
25 recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o son

formulados de manera de proporcionar liberación controlada de uno o más ingredientes activos tales como liberación sostenida o prolongada de acuerdo a los métodos bien conocidos en la técnica

5 Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires

Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas estériles
10 y soluciones inyectables no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones así como polvos estériles a reconstituirse en soluciones inyectables estériles o dispersiones previos al uso Las formulaciones inyectables de depósito también están contempladas dentro del alcance de la presente invención

15 Otras formas de administración apropiadas incluyen supositorios, sprays, ungüentos, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos, implantes, etc

Las composiciones farmacéuticas de esta invención o de aquellas que son manufacturadas de acuerdo con esta
20 invención pueden administrarse por cualquier ruta apropiada por ejemplo, oralmente en la forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, etc , o parenteralmente en la forma de soluciones por inyección Para preparar tales composiciones, pueden utilizarse métodos bien conocidos en la técnica y
25 también pueden utilizarse cualquier portador farmacéuticamente

aceptable, diluyentes, excipientes u otros aditivos normalmente empleados en la técnica

Una dosificación oral típica de cada ingrediente activo está en el rango de aproximadamente 0.001 a 5 aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferible de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día y más preferible de aproximadamente 0.05 a 10 aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día administrados en una o más dosificaciones tales como 1 a 3 dosificaciones La 10 dosificación exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y la condición general del sujeto tratado, la naturaleza y severidad de la condición tratada y cualquier enfermedad concomitante a ser tratada y otros factores evidentes para aquellos expertos en la 15 técnica

Para las vías parenterales tales como intravenosa, intratecal, intramuscular y administración similar, las dosificaciones típicas están en el orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para la administración oral

20 Los compuestos de esta invención son generalmente utilizados como la sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Un ejemplo es una sal de adición de base de un compuesto que tiene la utilidad de un ácido libre. Cuando un ingrediente activo contiene un ácido 25 libre tal como sales, son preparados en una manera convencional

para tratar una solución o suspensión de un ácido libre del ingrediente activo con un equivalente químico de una base farmacéuticamente aceptable

Para la administración parenteral, se pueden emplear
5 las soluciones de uno o más ingredientes activos en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa, o aceite de ajonjolí o de maní. Tales soluciones acuosas deberían ser apropiadamente tamponadas si es necesario y el diluyente líquido debe tornarse primero isotónico con suficiente sal o
10 glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente apropiadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados están todos fácilmente disponibles por técnicas estándar conocidas para aquellos expertos en la técnica.

15 Las soluciones para inyecciones pueden prepararse al disolver uno o más ingredientes activos y aditivos posibles en una parte del solvente para inyección, preferentemente agua estéril, ajustando la solución a un volumen deseado, esterilizando la solución y completando en ampollas o frascos
20 adecuados. Cualquier aditivo apropiado convencionalmente utilizado en la técnica puede agregarse, tal como agentes de tonicidad, preservativos, antioxidantes, etc.

Los portadores farmacéuticamente adecuados incluyen diluyentes o rellenos sólidos inertes, solución acuosa
25 estéril y varios solventes orgánicos.

10

Ejemplos de portadores sólidos son lactosa, terra alba, sucrosa, ciclodextrina, talco, agar, pectina, acacia, ácido esteárico y alquiléteres inferiores de celulosa, almidón de maíz, almidón de papa, talco, estearato de magnesio, 5 gelatina, lactosa, gomas y similares

Cualquier otros adyuvantes o aditivos usualmente utilizados para estos propósitos tales como colorantes, saborizantes, preservativos, etc pueden utilizarse con la condición de que sean compatibles con el ingrediente activo o 10 los ingredientes utilizados

Ejemplos de portadores líquidos son jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. Similarmente, el portador o diluyente puede incluir cualquier material deliberación 15 s conocida conocido en la técnica, tales como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera

Las composiciones farmacéuticas formadas por combinación de uno o más ingredientes activos de la invención 20 con portadores farmacéuticamente aceptables son fácilmente administrados en una variedad de formas de dosificación apropiadas para las vías de administración descritas. Las formulaciones pueden convenientemente presentarse en formas de dosificación unitaria por métodos conocidos en la técnica de la 25 farmacia

Los ingredientes activos de la invención pueden formularse en composiciones farmacéuticas similares o diferentes y formas unitarias de las mismas

Si se emplea un portador sólido para la
5 administración oral, la preparación puede ser tableta, colocada en una cápsula de gelatina dura en polvo o forma de pellet o puede estar en forma de una gragea o comprimido medicinal

La cantidad del portador sólido puede variar ampliamente pero será usualmente de aproximadamente 25 mg a
10 aproximadamente 1 g

Si se utiliza un portador líquido, la preparación puede estar en la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa

15 Si se desea, la composición farmacéutica de la invención puede comprender uno o más ingredientes activos en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas tales como aquellas descritas en lo anterior

20 Breve descripción de las figuras

Figura 1 Efecto de la administración local de bicuculina (50 μ M), seguida de la administración sistémica de citalopram 10 μ mol/kg s c

Figura 2 Efecto de la administración local de
25 faclofen (50 μ M), seguida de la administración sistémica de

citalopram 10 $\mu\text{mol/kg}$ s c

Figura 3 Efecto de la co-administración de faclofen (2 mg/kg s c), seguida de la administración sistémica de citalopram (10 $\mu\text{mol/kg}$ s c)

5 Figura 4 Efecto de la administración del antagonista de GABA_B 2-hidroxisaclofen (2mg/kg s c) sobre el aumento inducido por citalopram de niveles de 5-HT en el hipocampo ventral de ratas $F(1\ 172)=3\ 01$, $P<0\ 05$, citalopram 10 $\mu\text{mol/kg}$ s c , n=13, citalopram 10 $\mu\text{mol/kg}$ s c y 2-hidroxisaclofen
10 2 mg/kg s c n=3

Figura 5 Efecto de la administración del antagonista de GABA_B CGP 46381 (mg/kg s c) sobre el aumento inducido por citalopram de niveles de 5-HT en el hipocampo ventral de ratas, citalopram 10 $\mu\text{mol/kg}$ s c y CGP 46381 2 mg/kg s c n=5,
15 citalopram 10 $\mu\text{mol/kg}$ s c y CGP 46381 0.5 mg/kg s c n=5, CGP 46381 10 mg/kg s c n=2

Figura 6 Efecto de la administración del antagonista de GABA_B Faclofen (2mg/kg s c) sobre el aumento inducido por citalopram de niveles de 5-HT en el córtex prefrontal de ratas
20 $F(1\ 198)=3\ 25$, $P<0\ 05$ citalopram 10 $\mu\text{mol/kg}$ s c , n=13, citalopram 10 $\mu\text{mol/kg}$ s c y faclofen 2 mg/kg s c n=4

Materiales y Métodos

25 Animales

Se utilizaron para los experimentos ratas albinas macho de una cepa derivada de Wistar (285-320 g, Harlan, Zeist, Holanda) Previo a la cirugía, las ratas se alojaron en forma individual en jaulas plásticas (35 x 35 x 40 cm) y tuvieron libre acceso a alimento y agua. Los animales se mantuvieron en un programa de 12 horas de iluminación (luz encendida a las 7 00 a m). Los experimentos son de conformidad con las declaraciones de Helsinki y se aprobaron por el comité de protección animal de la facultad de matemática y ciencias naturales de la Universidad de Groningen.

Fármacos

Se utilizaron los siguientes fármacos: Citalopram bromhidrato, 2-hidroxisaclofen, CGP 46381 (Lundbeck A/S, Copenhagen, Dinamarca), Faclofen y (+)-Bicuculina (Sigma, St Louis, EUA).

Cirugía

La microdiálisis de los niveles de serotonina cerebral se realizó utilizando sondas en forma de I de fabricación casera, elaboradas con fibra copolímera para diálisis de poliacrilonitrilo/metilsulfonato de sodio (id 220 μ m, o d 0 31 μ m, AN 69, Hospal, Italia). Con anterioridad a la cirugía, las ratas se anestesiaron utilizando isoflurano (O_2/N_2O , 300/300 ml/min). Se utilizó Lidocaina-HCl al 10% (p/v).

para anestesia local Las ratas se colocaron en un armazón estereotáctica (Kopf, EUA) y las sondas se insertaron en el Hipocampo Ventral (Hipoc V L +4.8 mm, IA +3.7 mm, V -8.0 mm) y el córtex prefrontal mediano (PFC, L-0.9 mm, AP +3.5 mm respecto del bregma, V -6.0 mm (Paxinos y Watson, 1982) Después de la inserción, las sondas se aseguraron con cemento dental

Experimentos de microdialisis

10 Se permitió que las ratas se recuperaran por lo menos durante 24 horas Las sondas se perfundieron con fluido cerebroespinal artificial que contiene NaCl 147 mM, KCl 3.0 mM, CaCl₂ 1.2 mM y MgCl₂ 1.2 mM, a una velocidad de flujo de 1.5 µl/minuto (aparato Harvard, South Natick, Ma, EUA) Se recolectaron muestras de microdialisis de 15 minutos en frascos de HPLC que contenían 7.5 µl de ácido acético 0.02 M para el análisis de la serotonina

Análisis de serotonina

20 Se inyectaron muestras del microdializado de veinte µl mediante un autoinyector (micromuestreador refrigerado CMA/200, CMA, Suecia) en una columna Hypersil C18 de 3 µm, de 100 x 2.0 mm (Bester, Amstelveen, Holanda) y se separaron con una fase móvil que consiste de sulfato diamónico 5 g/l, EDTA 25 500 mg/l, 50 mg/l de ácido heptansulfónico, 4% de metanol v/v y

30 µl/L de trietilamina, pH 4.65 a un flujo de 0.4 ml/minuto (Shimadzu LC-10 AD). La 5-HT se detectó en forma amperométricamente en un electrodo de carbono vítreo a 500 mV en comparación con Ag/AgCl (Antec Leyden, Leiden, Holanda). El límite de detección fue de 0.5 mol de 5-HT por cada 20 µl de muestra (relación señal a ruido 3).

Presentación de datos y estadística

Se tomaron cuatro muestras consecutivas de microdiálisis con menos del 20% de variación como control y se fijaron con el valor 100%. Los datos se presentan como porcentajes respecto del nivel de control (media $\pm$ Error Estándar de la Media) en el tiempo. El análisis estadístico se realizó utilizando Sigmaplot for Windows (SPSS, Jandel Corporation). Los tratamientos se compararon frente a controles utilizando análisis de dos vías de varianza (ANOVA) para mediciones repetidas, seguido de la prueba de Student Newman Keuls. El nivel del nivel de significación se fijó en $p < 0.05$.

20 Resultados

Administración local del antagonista de GABA a bicuculina, seguida de administración sistémica de citaloprom (fig. 1)

La administración local de bicuculina 50 µM en el hipocampo ventral aumentó los niveles de serotonina en

alrededor del 150% (tratamiento vs tiempo, $F(1, 79) = 5.20$, $P=0.0003$) El análisis pos-hoc reveló un significado desde $t=45$ hasta 90 minutos

El incremento establecido por administración sistémica de $10 \mu\text{mol/kg s.c.}$ de citalopram no resultó afectado por la aplicación local de bicuculina (tratamiento, $F(1, 10) = 4.64$, $P=0.0567$)

Administración local del antagonista de GABA_B , faclofen, seguida de administración sistémica de citaloprom (fig 2)

La administración local del antagonista de GABA_B , Faclofen no tuvo ningún efecto sobre los niveles básicos de 5-HT en el hipocampo ventral ($F(1, 9) = 1.44$, $P=0.26$) La administración sistémica de citalopram durante la administración local de faclofen indujo niveles aumentados de 5-HT (Tratamiento $F(1, 9) = 12.21$, $P=0.0068$, Tratamiento vs Tiempo $F(1, 112) = 5.03$, $P<0.0001$) Se obtuvieron diferencias significativas durante el análisis pos-hoc desde $t = 75$ hasta 150 minutos

20

Administración simultánea de faclofen 2 mg/kg s.c. con citaloprom $10 \mu\text{mol/kg s.c.}$ (fig 3)

La administración combinada de faclofen 2 mg/kg s.c. con citalopram $10 \mu\text{mol/kg s.c.}$ produjo niveles aumentados de 5-HT cuando se comparó con el tratamiento con sólo citalopram

25

(Tratamiento $F(1, 7)=8.64$ $P=0.021$, Tratamiento vs Tiempo, $F(1, 98)=6.38$ $P<0.0001$) El análisis pos-hoc mostró diferentes efectos desde $t=75$ hasta $t=135$

- 5 *Administración simultánea de 2-hidroxisaclofen (2 mg/kg s.c.) con citalopram 10 μ mol/kg s.c. sobre niveles de 5-HT (fig. 4)*

La administración simultánea de citalopram con el antagonista del receptor GABA_A, 2-hidroxisaclofen también indujo efectos aumentados sobre niveles de 5-HT. Tratamiento $F(1, 14)=4.80$ $P=0.046$, tratamiento vs tiempo, $F(1, 172)=3.01$, $p=0.0018$

Administración simultánea de CGP 46381 con citalopram 10 μ mol/kg s.c. sobre niveles de 5-HT (fig. 5)

- 15 La administración de una dosis elevada del antagonista del receptor GABA_A, CGP 46381 (10 mg/kg s.c.) no mostró ningún efecto sobre niveles de 5-HT. Sin embargo, cuando CGP 46381 (0.5 y 2 mg/kg) se administró en forma conjunta con 10 μ mol/kg de citalopram, se observó una respuesta aumentada sobre niveles de 5-HT (0.5 mg de CGP, tratamiento $F(1, 16)=4.94$, $p=0.04$, tratamiento vs tiempo ($F(1, 193)=3.24$, $P=0.00081$), tratamiento con 2 mg de CGP $F(1, 16)=2.94$, $p=0.10$, tratamiento vs tiempo ($F(1, 192)=3.79$, $P=0.001$).

- 25 *Administración simultánea de 2 mg/kg s.c. de faclofen con*

10 $\mu\text{mol/kg}$ s c de citalopram sobre niveles de 5-HT en PFC
(fig 6)

La co-administración de 2 mg/kg s c de faclofen con
10 $\mu\text{mol/kg}$ s c de citalopram produjo niveles aumentados de
5 5-HT cuando se comparó con el tratamiento con sólo citalopram
(Tratamiento $F(1\ 15)=4\ 61$ $P=0\ 048$, Tratamiento vs Tiempo,
 $F(1\ 198)=6\ 3\ 25$ $P<0\ 0008$)



REIVINDICACIONES

1 Uso de un compuesto, que es un inhibidor de
recaptación de serotonina, y otro compuesto, que es un
antagonista del receptor GABA_B, agonista inverso o agonista
5 parcial, para la preparación de una composición farmacéutica
para el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad y
otros trastornos afectivos, tales como trastorno de ansiedad
generalizada, pánico/ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo,
trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático y
10 trastorno de ansiedad social, trastornos alimentarios tales
como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome
premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control del
impulso, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, abuso
de fármacos o cualquier otro trastorno que responda a
15 inhibidores de recaptación de serotonina

2 Uso de un antagonista del receptor GABA_B, agonista
inverso o agonista parcial, para la preparación de una
composición farmacéutica para utilizarse en combinación con un
inhibidor de recaptación de serotonina

20 3 Uso de un antagonista del receptor GABA_B, agonista
inverso o agonista parcial, para la preparación de una
composición farmacéutica útil para aumentar y/o proveer un
comienzo más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de
recaptación de serotonina

25 4 Uso de acuerdo con cualquiera de las



reivindicaciones 2-3, en donde el inhibidor de recaptación de serotonina se utiliza para el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, incluyendo el trastorno de ansiedad generalizada, pánico/ansiedad, 5 trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático y trastorno de ansiedad social, trastornos alimentarios tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control del impulso, trastorno de 10 déficit de atención/hiperactividad, abuso de fármacos o cualquier otro trastorno que responda a un SRI

5 Uso de un compuesto, que es un inhibidor de recaptación de serotonina, y de un compuesto, que es un antagonista del receptor GABA_A, agonista inverso o agonista 15 parcial, para la preparación de una composición farmacéutica para utilizar en el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, tales como trastorno de ansiedad generalizada, pánico/ansiedad, trastorno obsesivo c mpulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés 20 postraumático y trastorno de ansiedad social, trastornos alimentarios tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control del impulso, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, abuso de fármacos o cualquier otro 25 trastorno que responda a inhibidores de recaptación de

112

serotonina

6 Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde se utiliza un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina

5 7 Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde se utiliza un compuesto que es selectivo para el receptor GABA_A

8 Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 ó 7, en donde se utiliza un antagonista o
10 un agonista inverso en el receptor GABA_A

9 Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde se utiliza un antagonista del receptor GABA_A

10 Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el SRI se selecciona de
15 citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina

11 Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-5 ó 7-9, en donde el ligando del receptor GABA_A se selecciona de
20 CGP-71982, CGP-76290, CGP-76291, CGP-35348, CGP-36742, CGP-46381, CGP-52432, CGP-54626, CGP-55845, CGP-62349, SCH 50911, GAS-360, Faclofen, Saclofen, 2-hidroxisaclofen

12 Composición farmacéutica que comprende un compuesto, que es un inhibidor de recaptación de serotonina, y
25 otro compuesto, que es un antagonista del receptor GABA_A,

agonista inverso o agonista parcial, y opcionalmente portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables

13 Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el inhibidor de recaptación de serotonina es un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina

14 Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el antagonista del receptor GABA_A, agonista inverso o agonista parcial es selectivo para el receptor GABA_A

15 Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 y 14, en donde el ligando de GABA_A es un antagonista del receptor GABA_A

16 Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 y 13, caracterizada porque el inhibidor de recaptación de serotonina se selecciona de citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, duloxetina, vilazodona, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina

17 Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 y 14-15, caracterizada porque el ligando de GABA_A se selecciona de CGP-71982, CGP-76290, CGP-76291, CGP-35348, CGP-36742, GPC-46381, CGP-52432, CGP-54626, CGP-55845, CGP-55845, CGP-62349, SCH 50911, GAS-360, Faclofen, Saclofen o 2-hidroxisaclofen

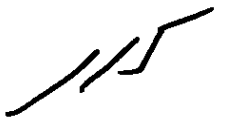
18 Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-17, que se adapta para la administración simultánea de los ingredientes activos

19 Composición farmacéutica de acuerdo con la
5 reivindicación 18, en donde los ingredientes activos están contenidos en la misma forma de dosificación unitaria

20 Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-17, que se adapta para la administración secuencial de los ingredientes activos

10 21 Composición farmacéutica de acuerdo, con cualquiera de las reivindicaciones 18 y 20, en donde los ingredientes activos están contenidos en formas de dosificación discretas

22 Método para la identificación de compuestos
15 útiles para el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, tales como trastornos de ansiedad generalizada, pánico/ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés p
20 traumaumático y trastorno de ansiedad social, trastornos alimentarios tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control del impulso, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, abuso de fármacos o cualquier otro
25 trastorno que responda a inhibidores de recaptación de serotonina, que comprende, en cualquier orden (a) medir la



capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la
recaptación de la serotonina y seleccionar los compuestos que
tengan un valor de IC50 por debajo de 20 nM, (b) medir la
afinidad de los compuestos de prueba hacia el receptor GABA_A y
5 seleccionar los compuestos, y a partir de allí medir la
eficacia de los compuestos seleccionados en el receptor GABA_A y
seleccionar los compuestos que sean antagonistas, agonistas
inversos o agonistas parciales en el receptor

23 Método de acuerdo con la reivindicación 22, en
10 donde el compuesto tiene una afinidad en la etapa (b) menor que
500 nM

24 Método de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 22 y 23, en donde el compuesto tiene una
afinidad en la etapa (b) menor que 100 nM

15 25 Compuesto identificado de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 22-24

RESUMEN

La invención se relaciona al uso de un compuesto, que es un inhibidor de recaptación de serotonina, y otro compuesto que es un antagonista del receptor GABA_A, agonista inverso o
5 agonista parcial para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, tales como trastorno de ansiedad generalizada como ansiedad de pánico, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de
10 estrés pos-traumático y trastorno de ansiedad social, trastornos de la alimentación tales como bulimia, anorexia y
besidad, fobias, distimias, síndrome pro-menstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control del impulso, trastornos de hiperactividad, trastorno de hiperactividad de atención
15 deficiente, abuso de drogas o cualquier otro trastorno que responda a los inhibidores de recaptación de serotonina

Figura 1

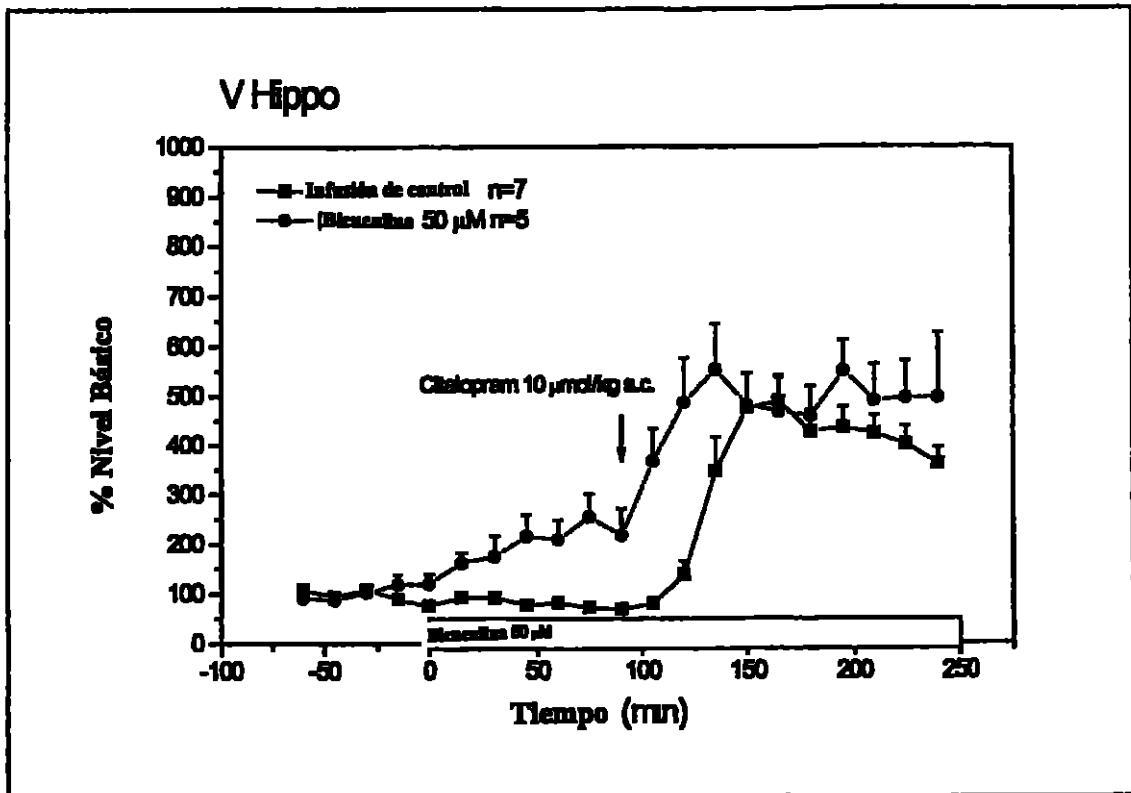
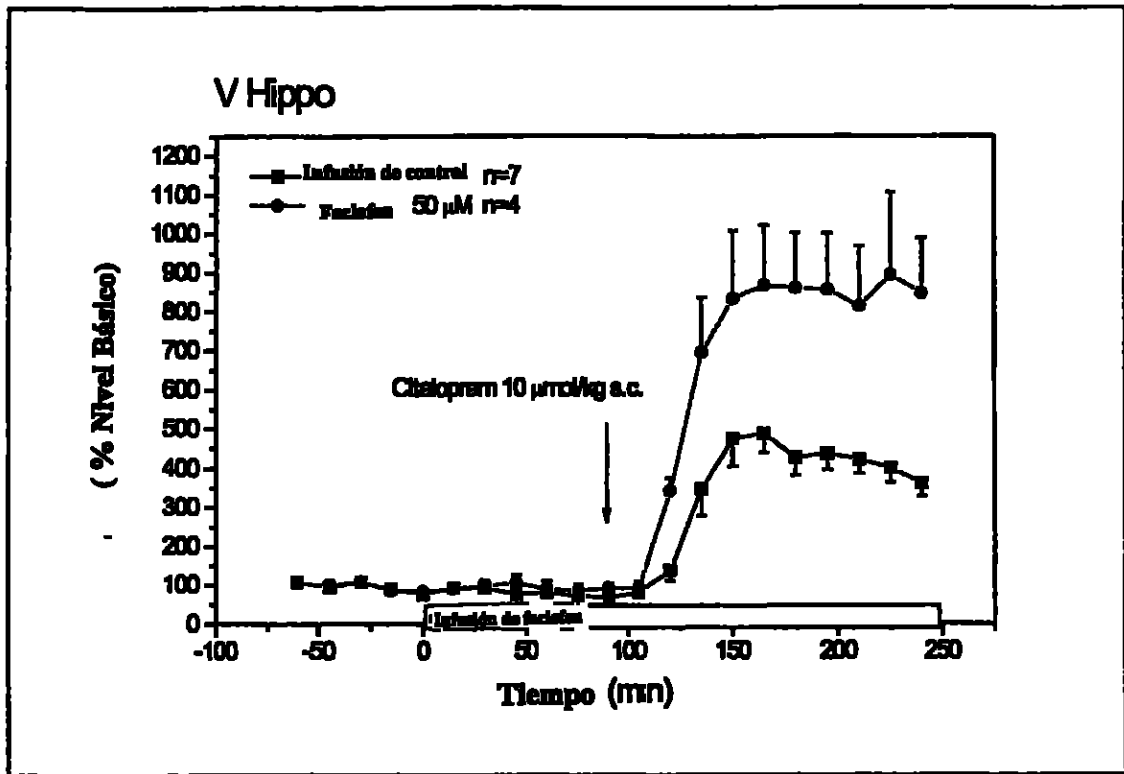


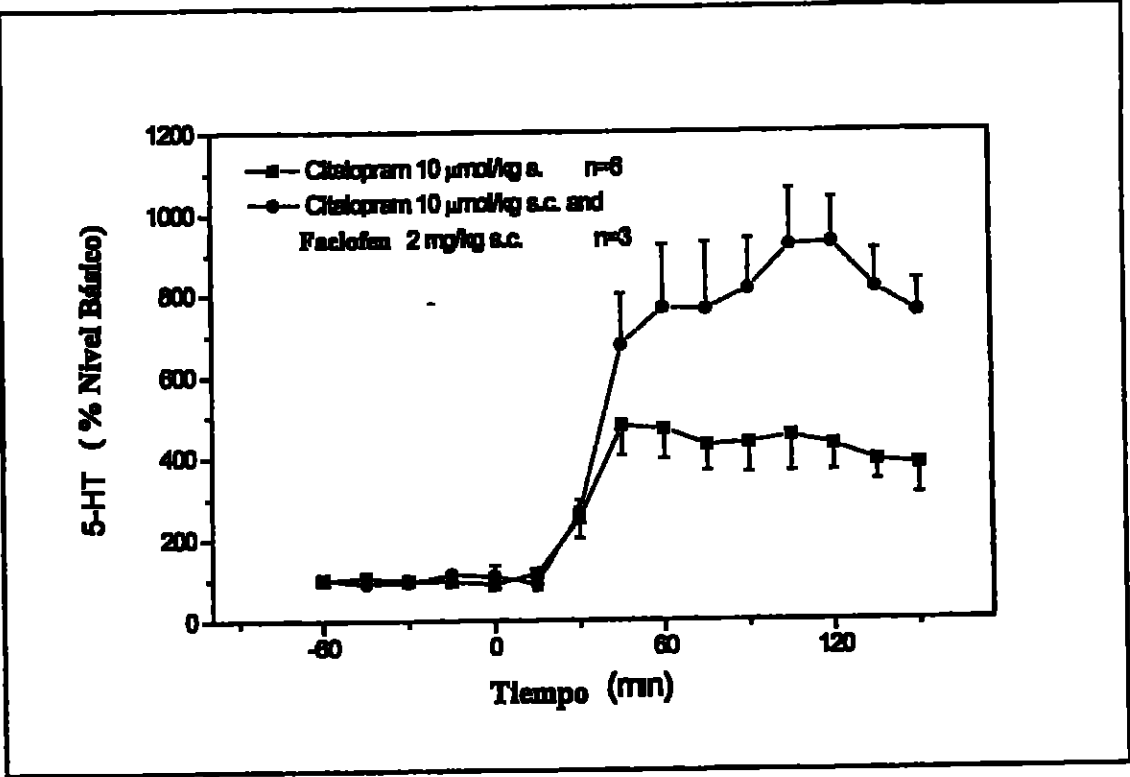
Figura 2

118



119

Figura 3



120

Figura 4

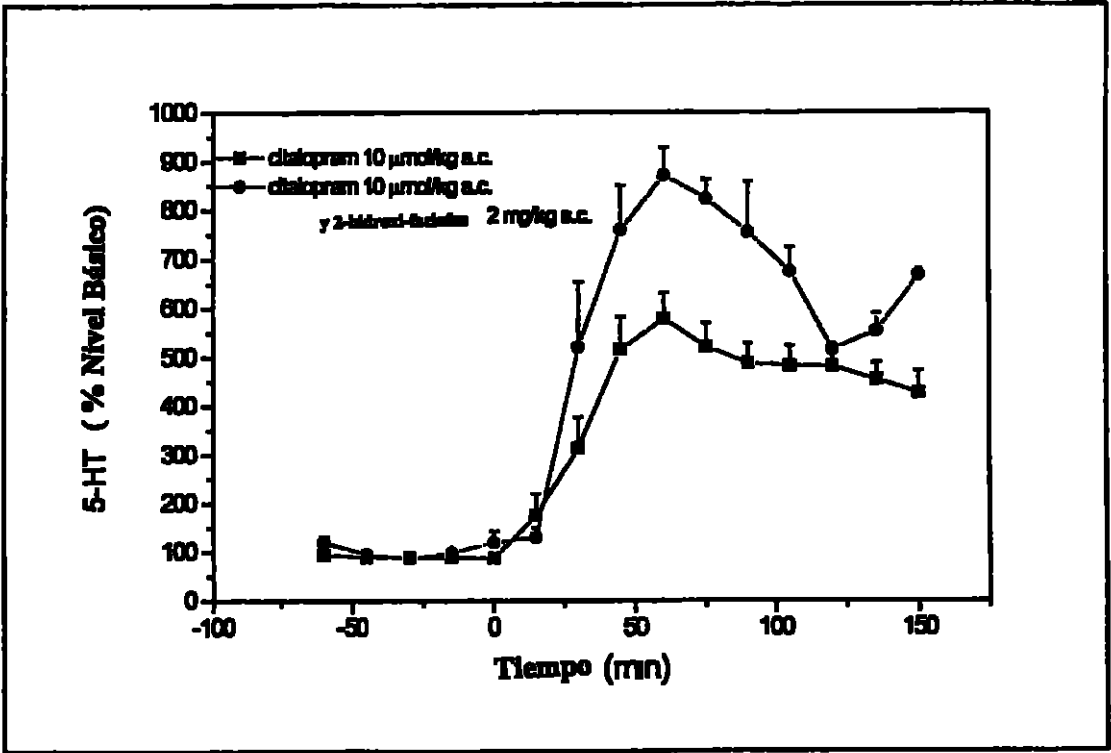


Figura 5

921

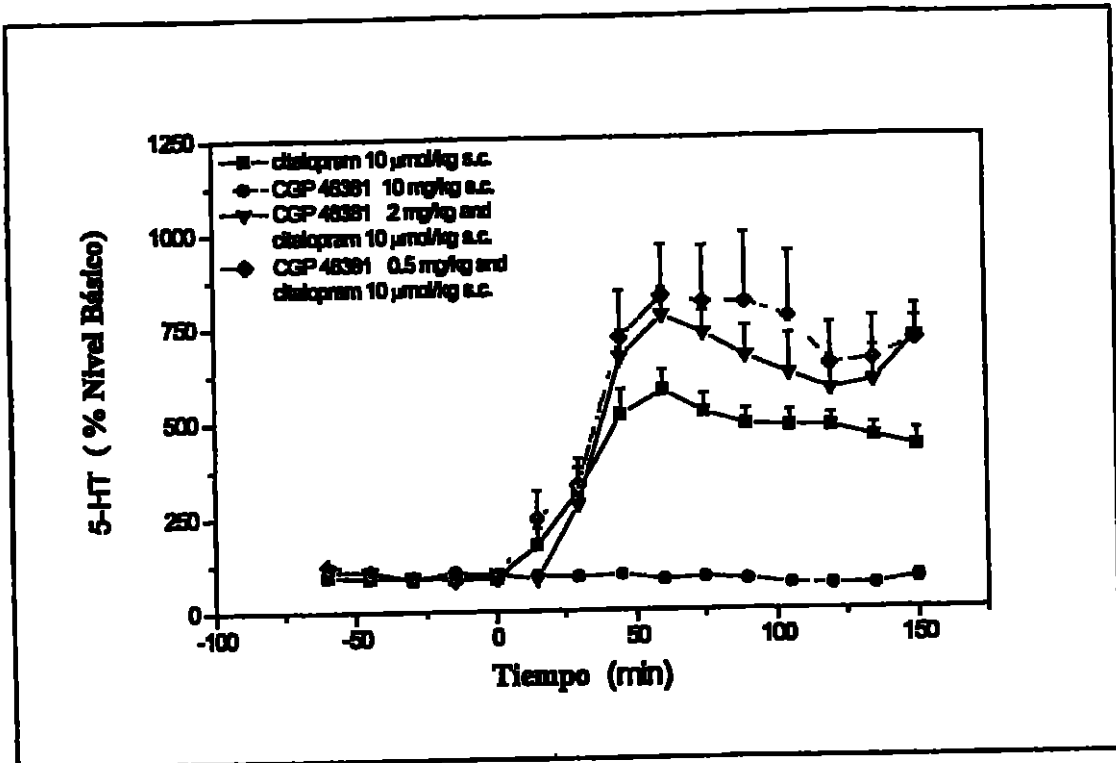
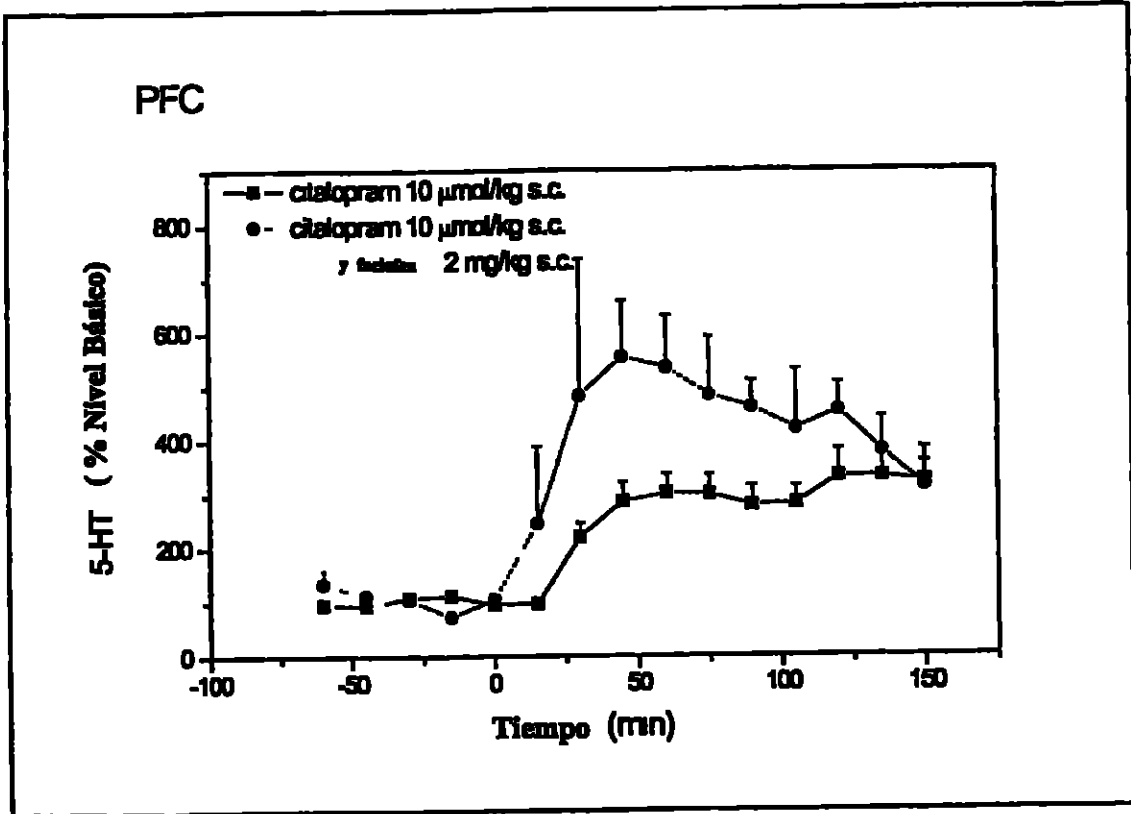


Figura 6



123

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 105
FECHA ENERO 3 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación 05003060 00000000 Folios 123
Fecha (AMB) 2005-01-17 16 55 30
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32738703	03/01/2005	45,425,400 00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	443,000 00
		TOTAL	443,000

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Colo 03003-841-024-4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 85883068 00000000 Folios 123
Fecha (AMD) 2005-01-17 16:55:38
Tramite 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2009 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE "FORMA"

()

✓

Indicacion de que se solicita la concesion de una patente

()

✓

Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 grafica o fotografica del Diseño Industrial

Material que incorpora el diseño

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

ESQUEMA DE TRAZADO

- Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de Trazado

()

✓

- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

()

✓

La solicitud

()

✓

Representación grafica del esquema de trazado

()

✓

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Comprobante de pago de las tasas establecidas

()

Firma Responsable

Claudia M. Nevo

Fecha

125

2020

Bogotá D C
Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
H LUNDBECK

No de Expediente	05-3060	
Solicitud internacional	PCT/DK2003/000412	
Fecha limite inicio fase nacional	2005-01-20	
Trámite	011	
Evento	379	12034
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 Matena de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Unica 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 requenimiento, 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 Unica N° 10 de 2001


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

El anterior requenimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
202063 **04 FEB. 2005**