



No. 05-129157-00008-0000

Fecha: 2008-06-26 16:19:27 Org: 2020 NUCREACRON

Tra: 11 PATENTE INV EVO: 378 PASSECCIONALI

Act: 329 C1CINFORMACION Plus: 44

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE POT

PATENTE DE INVENCION

[]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Edson Navarro

Firma Responsable

Fecha 26-06-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 6, 7 y 10

Cómutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@si.gov.cowww.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

5. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

En la reivindicación 36, se reclaman diferentes combinaciones de gaboxadol con un inhibidor de la reabsorción de serotonina ó de este con cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular; lo anterior es evidencia de que existe más de un grupo inventivo.

G

6. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal d))

Las reivindicaciones de 1-8, no son patentables conforme al presente artículo.

7. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

Las reivindicaciones de 9-35, no son patentables conforme al presente artículo.

8. Análisis de la Oposición: (artículo 43 D. 486):

8.1 OPOSICION DE LAFRANCOL S.A :

José Luis Villamizar Cuellar actuando en calidad de apoderado de LAFRANCOL S.A argumenta que la presente solicitud carece de Novedad y Nivel Inventivo porque:

1-El documento EP1254668 (D1) de 06 /11/2002, se refiere a la combinación de gaboxadol y un SRI. Aunque los SRI no sean los mismos de la solicitud existe una evidente similitud con la formulación propuesta, lo que hace que la materia reclamada carezca por completo de nivel inventivo.

2- El documento WO01/41766 (D2) de 06 /14/2001, se refiere a una combinación de Irindalona con un SRI, seleccionado de: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, venlafaxina, dapoxetina y nefaxodona; que es capaz de elevar el nivel de serotonina extracelular, dicho documento, afecta la actividad inventiva de la solicitud ya que tanto la anterioridad mencionada como la solicitud, resuelven el mismo problema.

3-El documento "Pharmacodynamic effects and posible therapeutic uses of THIP, a specific GABA-agonist" enseña el posible uso de Gaboxadol con otros fármacos, los cuales pueden incrementar la actividad de dichas composiciones.

Menciona el opositor, que las reivindicaciones de uso (1-8) y las de método de tratamiento 9-35) no son objeto de protección. Adicionalmente menciona que es absolutamente predecible la posibilidad de combinación de los principios activos mencionados y el efecto sinérgico, al realizar dichas combinaciones (tal como las reclamadas), por lo que estas carecen de nivel inventivo.

8.2. RATIFICACION Y SUSTENTACION DE LOS ARGUMENTOS DEL OPOSITOR LAFRANCOL S.A FRENTE A LO YA ENVIADO (folios 134 - 145 del 30 / 08 /2007):

El opositor ratifica y sustenta lo anteriormente expuesto en comunicación enviada el 30/08/2007, para que se niegue el beneficio patentario a la totalidad de las reivindicaciones contenidas en el expediente en referencia; en donde se ha explicado, con los documentos anteriormente citados, la carencia novedad y de

2A7

238

Nivel Inventivo. Allega el documento: US 4278676, "Heterocyclic compounds", que revela el compuesto Gaboxadol y su sal de bromhidrato, también se refiere a un método de tratamiento de desordenes neurológicos. Además revela, composiciones de Gabodaxol, las cuales pueden ser adecuadas para combinarse con tranquilizantes menores.

8.3 RESPUESTA DEL SOLICITANTE (folios 152 a 189 ; del 27-02 -2007):

El interesado antes de entrar a discutir los argumentos que realzan la novedad y el nivel inventivo de la presente invención frente a las enseñanzas de los documentos citados por, LAFRANCOL S.A, decide cambiar el capítulo reivindicatorio desistiendo de las reivindicaciones 1-46, radicando un nuevo capítulo reivindicatorio (1-10 reivindicaciones) que se refieren a una composición, conteniendo gaboxadol y escitalopram.

8.3.1 El solicitante en su respuesta frente a lo argumentado por el opositor, (folios 155-LAFRANCOL S.A manifiesta que:

1-Los argumentos del opositor no son validos, dado que una vez analizado los documentos citados por este, no demostró que las anterioridades contengan todas las características técnicas de la invención y que la combinación específica que se reivindica no esta comprendida en alguna de estas anterioridades por lo tanto si muestra NOVEDAD.

2-En cuanto al nivel inventivo, el solicitante afirma que tal combinación específica que se reivindica: Gaboxadol con Escitalopram, presenta un salto inventivo ya que soluciona algunos de los problemas asociados con los antidepresivos, como por ejemplo con el escitalopram cuando se usa solo, como lo demuestran los resultados de la tabla 1. (folio 161 pg 10). De la misma manera afirma que los documentos D1 y D2, no dan indicio de que la combinación Gaboxadol con Escitalopram podría resolver el problema, tal como: mejorar la respuesta de los SSRI, inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina. Por lo tanto dicha combinación si tiene ALTURA INVENTIVA.

De acuerdo con lo mencionado en 1 y 2, los documentos D1 y D2 no le afectarían la novedad ni el nivel inventivo a la solicitud en estudio.

8.4 RESPUESTA DEL EXAMINADOR TECNICO A LA OPOSICION DE LAFRANCOL S.A. Y AL SOLICITANTE.

Esta oficina considera que la **Oposición** presentada por LAFRANCOL S.A, tiene fundamento y que para la evaluación de patentabilidad se tendrán en cuenta los documentos EP1254668 y WO0141766, presentados por el opositor.

9. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Junio 25 de 2003.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	EP1254668	Combination of a serotonin reuptake inhibitor and a GABA-A alpha 2/3 agonist for use in anxiety and depression	Nov/06/2002
D2	WO0141766	The combination of a serotonin reuptake inhibitor and Irindalone	Junio/14/2001

D1 (folios 99-109); D2 (folios 110- 120 y 233-235)

10. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

10.1 Novedad (artículo 16 D486)

Respecto a la solicitud en estudio:

La reivindicación 36, reclama: Una composición farmacéutica que comprende:

- 1-gaboxadol
- 2-un inhibidor de la reabsorción de serotonina (SRI)
- 3- **opcionalmente** diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

Respecto al estado de la Técnica:

D1, divulga: Una composición farmacéutica que comprende:

- 1-Un agonista GABA-A alfa 2/3 o su sal (**gaboxadol**, folio 100, pg 2, párrafo 4 y folio 102, pg 9, párrafo 50).
- 2- **un inhibidor de la reabsorción de serotonina (SRI)** (folio 100, pg 2, párrafo 4 y folio 102, pg 9, párrafo 50).
- 3- **portadores farmacéuticamente aceptables** (folio 102, pg 9, párrafo 50)

La reivindicación 37, reclama la composición de la reivindicación 36 caracterizada porque el SRI puede ser entre otros FLUOXETINA.

D1, en las reivindicaciones 1 y 2, divulga: Una composición farmacéutica que comprende:

- 1- Un agonista GABA-A alfa 2/3 o su sal (**gaboxadol**, folio 100, pg 2, párrafo 4 y folio 102, pg 9, párrafo 50, folio 103 reiv 1, línea 13).
- 2- un inhibidor de la reabsorción de serotonina (SRI) de formula I ó sus sales (**FLUOXETINA** folio 100, pg 2, párrafo 4 y folio 102, pg 9, párrafo 50, reiv 2, formula I, en la cual esta comprendida la Fluoxetina).

Por lo tanto al analizar la anterior comparación, se concluye que no existe novedad en la reivindicación 36 y parte de la 37.

10.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Para el resto de las posibles combinaciones de la reivindicación 37, se procede a realizar el siguiente análisis de nivel inventivo:

249
241
Análisis de las diferencias con respecto al estado de la técnica:

SOLICITUD EN ESTUDIO Reivindicación 37	D1	D2
Composición farmacéutica que comprende:	Composición farmacéutica que comprende:	Composición farmacéutica que comprende:
Gaboxadol	Gaboxadol (Modulador de los receptores de 5HT2) (folio 100, pg 2, párrafo 4 y folio 102, pg 9, párrafo 50).	NO (folio 112, líneas 9) (Irindalone, Modulador de los receptores de 5HT2)
un inhibidor de la reabsorción de serotonina (SRI)	SI	SI (folio 112, líneas 9-12)
seleccionado de: citalopram, escitalopram, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, femoxetina, clomipramina ó sus sales.	NO	SI (folio 114, líneas 5-8) citalopram, escitalopram, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, femoxetina, clomipramina ó sus sales.
Opcionalmente Excipientes	SI	SI
Para controlar la depresión logrando que los SRI, inicien mas rápidamente su efecto terapéutico.	Para controlar la depresión (folio 99, abstract)	Para controlar la depresión (folio 110, abstract) logrando que los SRI, inicien mas rápidamente su efecto terapéutico. (folio 112, líneas 3-4).

El estado de la técnica mas cercano es **D1**, que describe: Una composición (combinación) farmacéutica; que contiene Gaboxadol (Modulador de los receptores de 5HT2) y un inhibidor de la reabsorción de serotonina (SRI), útil para tratar trastornos depresivos. (folio 100, pg 2, párrafo 4).

La reivindicación 37, se diferencia de **D1** en que menciona otros inhibidores de la reabsorción de serotonina (SRI) tales como: citalopram, escitalopram, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, femoxetina, clomipramina ó sus sales.

Efecto Técnico: No se evidencia que haya un efecto técnico sorprendente, cuando se incluyen otros inhibidores de la reabsorción de serotonina (SRI).

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es: como obtener una composición farmacéutica de: Gaboxadol y un inhibidor de la reabsorción de serotonina (SRI), alternativas a las conocidas, útil para tratar trastornos depresivos logrando que los SRI inicien mas rápidamente su efecto terapéutico.

El documento **D2**, describe una manera de solucionar el problema técnico mediante composiciones de Irindalone (modulador de los receptores de 5HT2) y un inhibidor de la reabsorción de serotonina (SRI) tales como: citalopram, escitalopram, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, femoxetina, clomipramina ó sus sales, que son útiles para controlar la depresión logrando que los SRI, inicien mas rápidamente su efecto terapéutico, lo que hubiese sugerido a un experto en la materia las composiciones reivindicadas.

Por esta razón se considera que sustituir el Irindalone (modulador de los receptores de 5HT2) de **D2**, por el Gaboxadol (modulador de los receptores de 5HT2) de **D1**, es evidente para el experto en la materia combinando la solución propuesta por **D2** (lograr que los SRI, inicien mas rápidamente su efecto terapéutico mejorando la actividad de los (SRI) y un efecto sinérgico, folio 235, líneas 17-18) con la composición divulgada del **D1**, llegando de tal manera a las composiciones (combinaciones) de la reivindicación 37.

250
242

Los resultados mostrados en los folios 62 y tabla I (folio 161) no demuestran una ventaja sobre las composiciones conocidas en D1 y D2. La tabla I, no muestra datos completos de resultados del ensayo (resultados de gaboxadol), adicionalmente se observa un error en la casilla Nivel de respuesta (% de escitalopram). Los ensayos realizados no soportan lo que el solicitante pretende mostrar como solución al problema (lograr que los SRI, inicien mas rápidamente su efecto terapéutico mejorando la actividad de los (SRI, con un efecto sinérgico).

En conclusión la reivindicación 37, no tiene nivel inventivo.

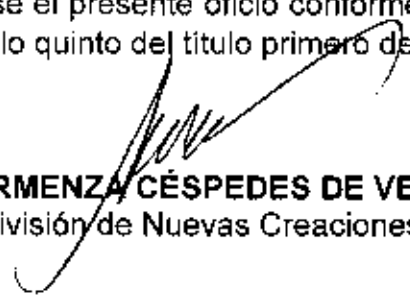
11. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP1254668	36 y 37 37	Novedad Nivel inventivo
D2	WO0141766	37	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

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

_____ 7 JUL. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No.1942	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202078
--------------------------	--

145 85

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 85

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
H. LUNDBECK A/S

REFERENCIA	Radicación No.	05 129157
	Solicitud internacional	DK2004/00459
	Fecha inicio fase nacional	25/01/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	1918
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

28 NOV. 2006

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

adpa10

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 05-129157

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

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 573

DE FECHA **28 DE FEBRERO DEL 2007**, EL TERMINO HABIL SEÑALADO

POR LA LEY EXPIRA EL **30 DE MAYO DEL 2007**

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

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI X NO

Bogotá D.C., Junio de 2007

197 1190

CAVELIER

ABOGA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO:
CARRERA 4 N.
BOGOTA 8, CC



No. 05-129157-00008-0000

Fecha: 2009-06-26 18:19:27 Dep. 2020 NUECREACION
Ley 17 PATENTABLE Ley 378 PASSECCIONALI
Art. 329 C.O.INFORMACION Folios: 44

611
650
860
660

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

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 329

Referencia : Expediente No. 05.129.157
Asunto : Solicitud de patente para: "GABOXADOL
PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESION Y
OTROS TRASTORNOS AFECTIVOS".
Solicitante : H. LUNDBECK A/S
Fecha de solicitud: 22 de Diciembre de 2005.

Yo, Emilio FERRERO, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante en el asunto de la referencia, presento junto con este escrito una solicitud divisional con 45 reivindicaciones que comprende materia contenida en la solicitud inicial y que corresponde a la materia eliminada de la presente solicitud en respuesta a la Acción Oficial No. 10952 que dispuso el traslado de una oposición y por lo tanto cumple con los requerimientos del artículo 36 de la Decisión 486.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-03003-841-079-8
COLO-03003-264-003-6
COLO-03003-841-037-6
MGM\MGM\ID-128960\WPCL3003
No. M-2008-128960\MGM


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05.129157-00008-0000

 Fecha: 2008-06-26 16:19:27 Dep: 2070 NULIFICACIÓN
 Tipo: 11 PATENTE Y/O Ene: 578 IN-NACIONAL
 Act: 329 C/O IN-GRMACIÓN Folios: 44

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES
SOLICITUD DE:

1

☐ Conversión.

☒ División

☐ Fusión

☐ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

2

SOLICITANTE
(71)

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

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca.

 Dirección: 9 Otteliavej,
2500 Copenhagen,
Dinamarca

 Domicilio: Copenhagen,
Dinamarca

Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70

 E-mail: clientes@cavelier.com
IDENTIFICACIÓN

 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: cavelier@cavelier.com
IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☒ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 438.019 T.P. 31.929

4

CONVERSIÓN

Expediente No: _____

De: _____

A: _____

5

DIVISIÓN

 Expediente No: 05.129.157

 No. de Divisionales: 1

6

FUSIÓN

Expediente No: _____

Expediente No: _____

7

 Comprobante de pago No.: 08-46144 Fecha: 9 de junio de 2008

8

Anexos
☒ Comprobante de pago de la tasa por \$501.000.00

☒ Poderes, si fuere el caso

☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

☒ Copia de la Solicitud Divisional.

9

 NOMBRE: EMILIO FERRERO

 FIRMA: [Firma]

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

199

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 05.129.157. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de la fecha 22 de diciembre de 2005.

De acuerdo con el artículo 36 de la Decisión 486, el solicitante aclara que la materia de la presente solicitud queda cubierta por las prioridades DK. No. PA200300956 del 25 de junio de 2003 y DK No. PA200400016 del 7 de enero de 2004.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 05.129.157.

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 2, 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 si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento al ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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

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

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

Given and signed this / Dado y firmado hoy

11 June 1998

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen

Signature
John Meidahl Petersen

Patent Department

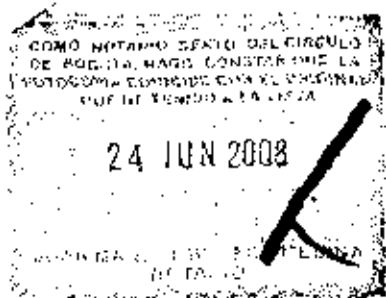
24 JUN 2008

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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



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

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-advogados.com
E-MAIL: cavelier@ultrasonet.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 1 No. 72-35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELÉFONO: (57) (1) 347-3671
TELEFAX: (57) (1) 247-9211 (57) (1) 310-4995

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

Poderdante: H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

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

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

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

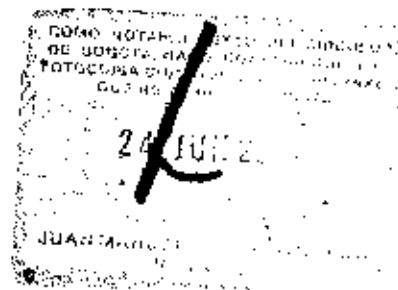
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SECCION DE NOTARIA

RECONOCIMIENTO Y ASESORIA NOTARIAL

14 AGO. 1998

Bogotá, D. C.

A MI, PABLO MENDEZ BARRAL S.

PROCESO SEXUAL

Gracias por su firma

[Handwritten signature]

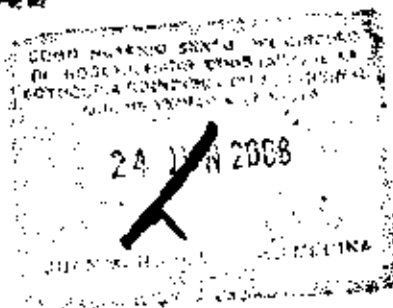
438019 897424

832 - 31929

Yo, el/los (s) que suscribe(s) y declaro(s) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(es) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En consecuencia se firma esta Diligencia

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



844
202

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

John Meidahl Petersen,

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

H. LUNBECK A/S,

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

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

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público

Derechos: 200,- DKK.

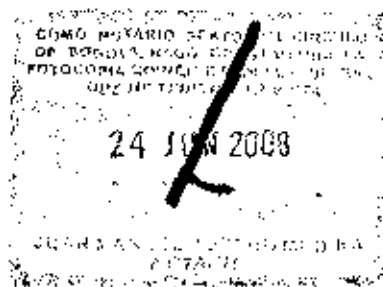


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 10 JUN 1999
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

Engel Helgaard
INGEN HELGAARD





415
203

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 Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist
Pia Sødequist

THE NOTARY OF
P. A. SØDEQUIST

24 MAY 1998

COMO NOTARIO...
DE NOTARIA...
FOTOGRAFIA...
24 JUN 2008

Thore Elgaard
THORE ELGAARD

204

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 GERMÁN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ. 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 Meidahl Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

197 418
205

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

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

atestigua que

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

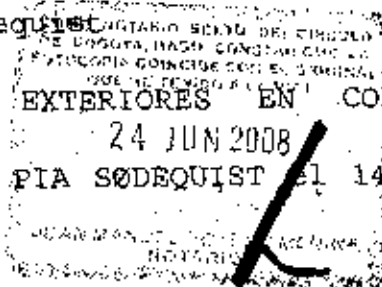
del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el 14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472 en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida con responsabilidad limitada, existe legalmente como una Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente registrada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

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)

Pia Sødequist

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



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

AAJ
AAJ
206

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
WFCL3003- ID # 19

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUN 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
054833
FIRMA A PARCE EN
DOCUMENTO REEMPLAZA
LAS FUNCIONES MORALES

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

COMO NOTARIO SEATO DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, SEO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 JUN 2008
JUAN MANUEL...
NOTARIO

COMO NOTARIO DE LA OFICINA DE NOTARIA
 BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMADO(S)
Juan P. Gorrato
 CONCORDAN CON LA FICHA REGISTRADA POR
 EL (S) A LOS EN ESTA NOTARIA
 SANTAFE DE BOGOTA, 14 JUL 1998



COMO NOTARIO DE LA OFICINA DE NOTARIA
 DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
 DEL 24 JUN 2008
 JUAN P. GORRATO

14 JUL 1998
 24 JUN 2008

2116
207

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

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

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

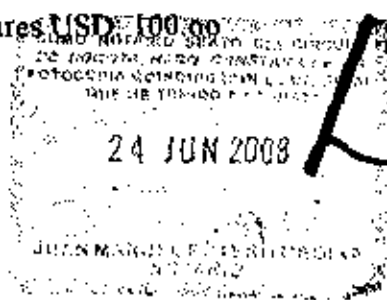
"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00

Derechos Consulares USD. 100.00



121
12
200
200

GABOXADOL PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN Y OTROS TRANSTORNOS AFECTIVOS

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con el uso de gaboxadol en la preparación de medicamentos útiles para el tratamiento de la depresión. La presente invención además se relaciona con el uso de una combinación de gaboxadol y un inhibidor de la reabsorción de serotonina (SRI, por sus siglas en inglés), o cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular, para el tratamiento de la depresión y otros trastornos afectivos.

Antecedentes de la invención

El gaboxadol (THIP), descrito en la Patente EP 0000338 B1 y en la Patente EP 0840601 B1, ha demostrado gran potencial en el tratamiento de trastornos del sueño.

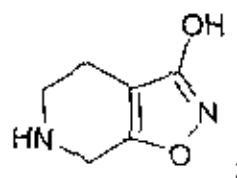
Los inhibidores de la reabsorción de serotonina selectivos (de aquí en adelante, referidos como SSRI (por sus siglas en inglés)) se han convertido en los agentes terapéuticos de elección para el tratamiento de la depresión, de ciertas formas de ansiedad y fobias sociales, dada su eficacia, buena tolerancia y favorable perfil de seguridad, en comparación con los clásicos antidepresivos tricíclicos.

Sin embargo, los estudios clínicos sobre la depresión y los trastornos de ansiedad indican una insensibilidad sustancial a los SSRI, de hasta el 30%. Otro factor que influye en el tratamiento antidepresivo es el cumplimiento, al que a menudo se le resta importancia; éste refleja un efecto muy profundo sobre la motivación del paciente para continuar con la farmacoterapia.

422
135
201
209Descripción de la invención

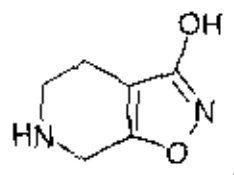
Conforme a la presente invención, se provee una composición farmacéutica para el tratamiento de la depresión.

Gaboxadol tiene la fórmula general



y en toda esta descripción, el término "gaboxadol" tiene la intención de abarcar cualquier forma del compuesto, tal como la base (zwitterión), sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de la base o sal, como así también anhidratos, y además, formas amorfas o cristalinas.

Más específicamente, la presente invención se relaciona con el uso de gaboxadol, que tiene la fórmula general



para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la depresión.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de la depresión, que comprende administrar a un individuo que lo necesita, una cantidad farmacéuticamente aceptable de gaboxadol. Dicho

7274
210

individuo preferentemente es un humano, tal como un ser humano hombre o mujer, niño, adulto o anciano.

Conforme a la invención, gaboxadol se puede usar como la base (el zwitterión), o como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de ésta, o como un hidrato o anhidrato de dicha sal o base. Las sales del compuesto utilizadas en la invención son sales formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Ejemplos de dichas sales orgánicas son aquéllas con ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilsalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, gluconico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmitico, itacónico, glicólico, p-amino-benzoico, glutámico, bencenosulfónico y teofilinacético, como así también las 8-haloteofilinas, por ejemplo, 8-bromo-teofilina. Ejemplos de dichas sales inorgánicas son aquéllas con ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico. Gaboxadol además se puede usar como el zwitterión, por ejemplo, como su monohidrato.

Las sales de adición de ácido de conformidad con la invención se pueden obtener mediante el tratamiento de gaboxadol con el ácido, en un solvente inerte, seguido de precipitación, aislación y, opcionalmente, recristalización, por métodos conocidos, y si se desea, micronización del producto cristalino por medio de molienda en húmedo o en seco, o de otros procesos convenientes, o preparación de partículas a partir de un proceso de emulsión de solvente. Los métodos adecuados se describen en la Patente EP 0000338.

La precipitación de la sal se lleva a cabo, en general, en un solvente inerte, por ejemplo, un solvente polar inerte, tal como un alcohol (por ejemplo, etanol, 2-propanol y n-propanol), aunque también se pueden usar agua o mezclas de agua y solvente inerte.

25
211

En una realización, gaboxadol se usa en forma de una sal de adición de ácido, o un zwitterión hidrato o zwitterión anhidrato. En otra realización, gaboxadol se usa en forma de la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable seleccionada entre la sal de clorhidrato o bromhidrato, o en forma del zwitterión monohidrato. Es más conveniente utilizar gaboxadol en forma cristalina.

Conforme a la invención, el gaboxadol se puede administrar por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral o parenteral, y puede presentarse en cualquier forma adecuada para dicha administración, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes o soluciones o dispersiones para inyección. Preferentemente, y conforme al propósito de la presente invención, gaboxadol se administra en forma de una entidad farmacéutica sólida, de forma conveniente, como un comprimido o una cápsula, o en forma de una suspensión, solución o dispersión para inyección.

Los métodos para la elaboración de preparaciones farmacéuticas sólidas son bien conocidos en el arte. En consecuencia, los comprimidos se pueden preparar mezclando los ingredientes activos con adyuvantes o diluyentes habituales, o ambos, y posteriormente, comprimiendo la mezcla en una máquina de prensa apropiada. Ejemplos de adyuvantes o diluyentes abarcan: almidón de maíz, lactosa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Se puede utilizar además cualquier otro adyuvante o aditivo, tal como colorantes, aromas, conservantes, etc., siempre que sea compatible con los ingredientes activos.

Una formulación adecuada de gaboxadol se describe en WO 02/094225, presentada el 17 de mayo de 2002. Sin limitar la invención de manera alguna, se tiene la intención de que cualquiera de los aspectos o realizaciones de esta solicitud de patente sea una realización adecuada del medicamento o composiciones farmacéuticas de este documento.

16/12/25
204
2/2

En general, gaboxadol se administra como una forma de dosificación oral, tal como una forma de dosificación oral sólida, habitualmente, comprimidos o cápsulas, o como una forma de dosificación oral líquida. La manera más conveniente de administrar gaboxadol es por vía oral, en formas de dosificación unitarias tales como comprimidos o cápsulas, que contienen el ingrediente activo en una cantidad desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 150 mg por día, tal como desde aproximadamente 0,1 hasta 100 mg por día, en general, desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 50 mg por día, preferentemente, desde alrededor de 2,5 hasta alrededor de 20 mg por día, por ejemplo, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 15 mg por día. La cantidad de gaboxadol se calcula a partir de la forma de base libre.

Gaboxadol se administra como un tratamiento único, o monoterapia, o como tratamiento o terapia de combinación con otros fármacos. En un aspecto particular, se puede combinar gaboxadol con un inhibidor de la reabsorción de serotonina, según se describe más adelante.

Combinación de gaboxadol con un inhibidor de la reabsorción de serotonina

Adicionalmente, se puede usar gaboxadol a fin de proveer un comienzo más rápido del efecto terapéutico de los inhibidores de la reabsorción de serotonina, en particular, de citalopram y escitalopram, y aumentar este efecto.

Ahora se ha descubierto, de manera sorprendente, que gaboxadol se puede utilizar para proveer un comienzo más rápido del efecto terapéutico de inhibidores de la reabsorción de serotonina, y para aumentar este efecto.

En un aspecto, la invención se relaciona con el uso de gaboxadol en la preparación de una composición farmacéutica para ser utilizada en combinación

213

con un inhibidor de la reabsorción de serotonina o con cualquier otro compuesto que logre la elevación del nivel de serotonina extracelular.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de gaboxadol en la preparación de una composición farmacéutica útil para proveer un comienzo más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de la reabsorción de serotonina o de cualquier otro compuesto que logre una elevación del nivel de serotonina extracelular, o para aumentar este efecto, o ambos.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica o equipo que comprende gaboxadol y un compuesto inhibidor de la reabsorción de serotonina, o cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular, y opcionalmente, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

En aun otro aspecto, la invención se relaciona con un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos sensibles a un inhibidor de la reabsorción de serotonina o a cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular, que comprende administrar gaboxadol y un inhibidor de la reabsorción de serotonina o un compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular, a un individuo que lo necesita.

En un aspecto adicional, la invención se relaciona con el uso de gaboxadol y un compuesto inhibidor de la reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades o trastornos sensibles al efecto terapéutico de un inhibidor de la reabsorción de serotonina o de cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

En otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de gaboxadol para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un individuo

427
EBC
21A

que va a ser medicado, o que está medicado con el inhibidor de la reabsorción de serotonina o con cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular, en donde dicho individuo sufre de una enfermedad o trastorno sensible al efecto terapéutico de un inhibidor de la reabsorción de serotonina o de cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

En aun otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de gaboxadol y un compuesto inhibidor de la reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular, para la preparación de un equipo para el tratamiento de enfermedades o trastornos sensibles al efecto terapéutico de un inhibidor de la reabsorción de serotonina o de cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

En un aspecto adicional, la invención se relaciona con un método para proveer un comienzo más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de la reabsorción de serotonina o de cualquier otro compuesto que logre una elevación del nivel de serotonina extracelular, o para aumentar su efecto, o ambos, que comprende administrar gaboxadol a un individuo que va a ser medicado o que está medicado con el inhibidor de la reabsorción de serotonina o con cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular. Dicho individuo, preferentemente, es un humano, tal como un ser humano hombre o mujer, niño, adulto o anciano.

En una realización, el inhibidor de la reabsorción de serotonina o el compuesto que logra una elevación en el nivel de serotonina extracelular se usa en el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, desórdenes de la alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos del

control de impulsos, trastorno de hiperactividad con déficit de atención y drogadependencia, en particular, depresión.

En otra realización, el inhibidor de la reabsorción de serotonina o el compuesto que logra una elevación en el nivel de serotonina extracelular se usa en el tratamiento de trastornos de ansiedad, entre ellos, trastorno de ansiedad general, ansiedad por pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático o trastorno de ansiedad social.

En otra realización, el inhibidor de la reabsorción de serotonina se selecciona entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos. Con propósitos de aclaración, se establece que cada uno de estos inhibidores de la reabsorción de serotonina especificados tiene la finalidad de constituir una realización individual. Por lo tanto, cada uno de ellos y su uso pueden reivindicarse de manera individual.

En aun otra realización, el inhibidor de la reabsorción de serotonina es un inhibidor de la reabsorción de serotonina selectivo (SSRI).

En una realización adicional, la composición farmacéutica o equipo preparado se adapta para administración simultánea de los ingredientes activos. En una realización, los ingredientes activos están contenidos en la misma forma de dosificación unitaria.

En aun otra realización, la composición farmacéutica o equipo preparado se adapta para administración en serie de los ingredientes activos. En una realización, los ingredientes activos están contenidos en formas de dosificación unitarias separadas.

En un aspecto adicional, la presente invención se relaciona con el uso de gaboxadol para la preparación de una composición farmacéutica para ser utilizada

en combinación con un inhibidor de la reabsorción de serotonina o con cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

En particular, la presente invención se relaciona con el uso de gaboxadol para la preparación de una composición farmacéutica útil para proveer un comienzo más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de la reabsorción de serotonina o de cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular, o para aumentar dicho efecto, o ambos.

Más en particular, la presente invención se relaciona con el uso anterior de gaboxadol, para el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos tales como trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad por pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático y trastorno de ansiedad social, desórdenes de la alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos del control de impulsos, trastorno de hiperactividad con déficit de atención y drogadependencia, en particular, depresión, con un inhibidor de la reabsorción de serotonina o con cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

Los trastornos de ansiedad mencionados anteriormente abarcan trastorno de ansiedad general, ansiedad por pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático o trastorno de ansiedad social.

Según se utiliza en el presente documento, el término "aumentar" abarca la mejoría del efecto terapéutico o la potenciación del efecto terapéutico, o ambos, de un SRI o de un compuesto que causa la elevación en el nivel de 5-HT extracelular.

En una realización adicional, la invención se relaciona con el uso de gaboxadol y un compuesto inhibidor de la reabsorción de serotonina o un

2/30
2/27
2/17

compuesto que logra una elevación en el nivel de serotonina extracelular, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades o trastornos sensibles al efecto terapéutico de un inhibidor de la reabsorción de serotonina o de cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

En otra realización, la invención se relaciona con el uso de gaboxadol y un compuesto inhibidor de la reabsorción de serotonina o un compuesto que logra una elevación en el nivel de serotonina extracelular, para la preparación de un equipo de partes (equipo) para el tratamiento de enfermedades o trastornos sensibles al efecto terapéutico de un inhibidor de la reabsorción de serotonina o de cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

Las enfermedades sensibles a un inhibidor de la reabsorción de serotonina abarcan depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, desórdenes de la alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos del control de impulsos, trastorno de hiperactividad con déficit de atención y drogadependencia, en particular, depresión.

El término "trastornos de ansiedad" se define según lo descrito anteriormente.

En una realización, la presente invención se refiere al uso de gaboxadol para la preparación de una composición farmacéutica según se define anteriormente, adaptada para la administración simultánea de los ingredientes activos. En particular, dichas composiciones farmacéuticas pueden contener los ingredientes activos dentro de la misma forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en la misma cápsula o comprimido. Dichas formas de dosificación

22
11
25

unitaria pueden contener los ingredientes activos como una mezcla homogénea o en compartimientos separados de la forma de dosificación unitaria.

En otra realización, la presente invención se relaciona con el uso de gaboxadol para la preparación de una composición farmacéutica o equipo, según se define anteriormente, adaptado para la administración en serie de los ingredientes activos. En particular, dichas composiciones farmacéuticas pueden contener los ingredientes activos en formas de dosificación unitaria separadas, por ejemplo, cápsulas o comprimidos separados que contienen cualquiera de los ingredientes activos. Estas formas de dosificación unitaria separadas pueden estar contenidas en el mismo contenedor o envase, por ejemplo, en un envase de ampollas.

Conforme a lo utilizado en el presente documento, el término "equipo" significa una composición farmacéutica que contiene cada uno de los ingredientes activos, pero en formas de dosificación unitaria separadas.

La invención además se relaciona con una composición farmacéutica o equipo que comprende gaboxadol y un compuesto inhibidor de la reabsorción de serotonina, o cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de 5-HT extracelular, y opcionalmente, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica o equipo de la invención se puede adaptar para administración simultánea de los ingredientes activos, o para administración en serie de los ingredientes activos, según se describe anteriormente.

Finalmente, la presente invención se relaciona con un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos sensibles a un inhibidor de la reabsorción de serotonina o a cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular, que comprende administrar gaboxadol y un

23
24
219

inhibidor de la reabsorción de serotonina o un compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular, a un individuo que lo necesita.

En particular, la presente invención se relaciona con un método para proveer un comienzo más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de la reabsorción de serotonina o de cualquier otro compuesto que logre una elevación del nivel de serotonina extracelular, o para aumentar su efecto, o ambos, que comprende administrar gaboxadol a un individuo que va a ser medicado o que está medicado con el inhibidor de la reabsorción de serotonina o con cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

Los individuos que pueden beneficiarse con el tratamiento de una combinación como la que se describe anteriormente pueden sufrir de depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, desórdenes de la alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, síndrome premenstrual, distimia, trastornos cognitivos, trastornos del control de impulsos, trastorno de hiperactividad con déficit de atención y drogadependencia, en particular, depresión.

Tal como se menciona anteriormente, los trastornos de ansiedad abarcan trastorno de ansiedad general, ansiedad por pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático o trastorno de ansiedad social.

Gaboxadol y el inhibidor de la reabsorción de serotonina se pueden administrar en forma simultánea, según se describe con anterioridad.

Alternativamente, los ingredientes activos se pueden administrar en serie, por ejemplo, en dos formas de dosificación unitaria separadas, según se describe con anterioridad.

Ahora se ha descubierto, de manera sorprendente, que la administración conjunta de gaboxadol y un inhibidor de la reabsorción de serotonina produce una

2474
212
220

mayor respuesta significativa en un modelo animal pronóstico del efecto antidepresivo, el ensayo de natación obligada del ratón, en comparación con la administración del inhibidor de la reabsorción de serotonina solo.

Como se menciona anteriormente, los inhibidores de la reabsorción de serotonina muestran demorado comienzo de acción. Aun en aquellas personas sensibles a SSRI, se necesitan varias semanas de tratamiento para lograr un alivio de los síntomas. Gaboxadol puede proveer un rápido comienzo del efecto terapéutico de los inhibidores de la reabsorción de serotonina.

El uso de una combinación de gaboxadol y un inhibidor de la reabsorción de serotonina puede disminuir en gran medida la cantidad de inhibidor de reabsorción de serotonina necesaria para tratar la depresión y otros trastornos afectivos, y por lo tanto, puede reducir, de esta manera, los efectos colaterales causados por el inhibidor de la reabsorción de serotonina. En particular, la combinación de una reducida cantidad de SRI y gaboxadol puede disminuir el riesgo de disfunción sexual y alteraciones del sueño inducidas por SSRI.

La administración conjunta de gaboxadol y un inhibidor de la reabsorción de serotonina además puede ser útil para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento, es decir, la depresión que no puede ser tratada apropiadamente mediante la administración de un inhibidor de la reabsorción de serotonina solo. En general, se puede usar gaboxadol como tratamiento adicional, a fin de aumentar la respuesta a los SRI en pacientes donde no se ha logrado una reducción de los síntomas de por lo menos el 40 a 60%, durante las primeras 6 semanas de tratamiento con un SRI.

En general, se usa gaboxadol en forma de una sal de adición de ácido, o un zwitterión hidrato o zwitterión anhidrato. En otra realización, se usa gaboxadol en forma de la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable seleccionada

221

entre la sal de clorhidrato o bromhidrato, o en forma del zwitterión monohidrato.

Más convenientemente, gaboxadol se presenta en una forma cristalina.

En la literatura se han descrito diversos antidepresivos con efecto inhibidor de la reabsorción de serotonina. Cualquier compuesto farmacológicamente activo, que principalmente o en parte ejerce su efecto terapéutico mediante la inhibición de la reabsorción de serotonina en el sistema nervioso central (SNC) puede beneficiarse con el aumento de efecto obtenido con gaboxadol.

La siguiente lista comprende una cantidad de inhibidores de la reabsorción de serotonina que pueden beneficiarse con el aumento de efecto producido por gaboxadol: citalopram, escitalopram, fluoxetina, R-fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, imipramina N-óxido, desipramina, pirandamina, dazepinil, nefopam, befuralina, fezolamina, femoxetina, clomipramina, ciancimipramina, litoxetina, cericlamina, seproxetina, WY 27587, WY 27866, imeldina, ifoxetina, tifulcarbina, vicualina, milnacipran, bazineprina, YM 922, S 33005, F 98214-TA, OPC 14523, alaproclato, cianodotepina, trimipramina, quinupramina, dotiepirina, amoxapina, nitroxazepina, McN 5652, McN 5707, O1 77, Org 6582, Org 6897, Org 6906, amitriptilina, amitriptilina N-óxido, nortriptilina, CL 255.663, pirindol, indatralina, LY 113.821, LY 214.281, CGP 6085 A, RU 25.591, napamezol, diclofensina, trazodona, EMD 68.843, BMV 42.569, NS 2388, sercloremina, nitroquipazina, ademetonina, sibutramina, clovoxamina, desmetilsubitramina, didesmetilsubitramina, clovoxamina vilazodona, N-[(1-[(6-Fluor-2-naftalenil)metil]-4-piperidinil)amino]carbonil]-3-piridincarboxamida, [trans-6-(2-clorofenil)-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirroló-(2,1-a)isoquinolina] (McN 5707),

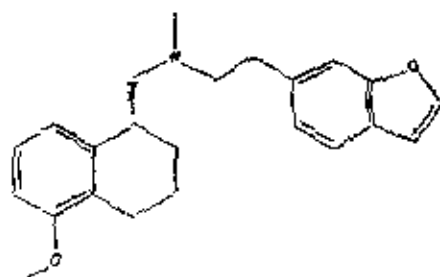
265
214
222

(dl-4-exo-amino-8-doro-benzo-(b)-bicyclo[3.3.1]nona-2-6 alfa(10 alfa)-dieno, clorhidrato) (Org 6997),

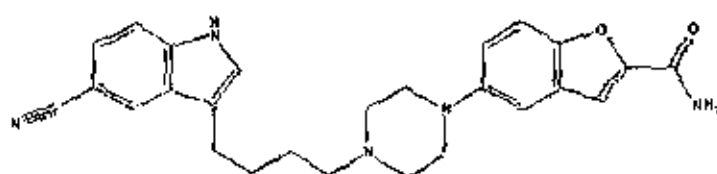
(dl)-(5 alfa,8 alfa,9 alfa)-5,8,9,10-Tetrahidro-5,9-metanobenzocicloocten-8-amina, clorhidrato (Org 6906),

-[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-benzotiadiazin-2,2-dióxido (LY393558), [4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-piperidina] (CGP 6085),

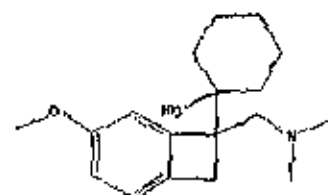
dimetil-[5-(4-nitro-fenoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il]-amina (RU 25.591),



(A 80426).

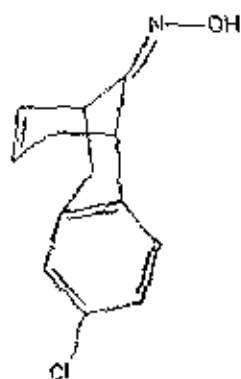


(EMD 86006).



(S33005).

131
229
216
229



(Org 6582).

Los compuestos arriba mencionados se pueden usar en forma de la base o de una sal farmacéuticamente aceptable, tal como su sal de adición de ácido. Se tiene la intención de que cada uno de los inhibidores de la reabsorción de serotonina especificados constituya una realización individual. Por lo tanto, cada uno de ellos y su uso pueden reivindicarse en forma individual.

Otros compuestos terapéuticos que pueden beneficiarse con el aumento de efecto producido por gaboxadol comprenden compuestos que logran una elevación del nivel extracelular de 5-HT en la sinapsis, si bien no son inhibidores de la reabsorción de serotonina. Uno de dichos compuestos es tianeptina.

La lista anterior de inhibidores de la reabsorción de serotonina y otros compuestos que provocan un aumento en el nivel extracelular de serotonina no debe interpretarse como limitativa.

En una realización, los SRI se seleccionan entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina. Con propósitos de aclaración, se establece que cada uno de estos SRI representan realizaciones individuales, y pueden constituir el tema de reivindicaciones individuales.

El término "inhibidor de la reabsorción de serotonina selectivo (SSRI)" significa un inhibidor de los transportadores de la monoamina que tiene un efecto

29
132
217
225

inhibidor más fuerte en el transportador de serotonina que en los transportadores de la dopamina y noradrenalina.

Los inhibidores de la reabsorción de serotonina selectivos (SSRI) se encuentran entre los inhibidores de la reabsorción de serotonina más preferidos utilizados de conformidad con la presente invención. Por lo tanto, en otra realización, el SRI es seleccionado entre SSRI, tales como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina o paroxetina.

Los ingredientes activos de acuerdo con la invención, es decir, gaboxadol y el SRI o compuesto que logra un aumento de los niveles de serotonina extracelular, se pueden usar en la forma de base libre o en forma de su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en donde esta última se obtiene mediante la reacción de la forma de base con un ácido apropiado.

Citalopram se usa, preferentemente, en forma del bromhidrato o como la base; escitalopram, en forma del oxalato; fluoxetina, sertralina y paroxetina, en forma del clorhidrato; y fluvoxamina, en forma del maleato.

Como se menciona anteriormente, la combinación de gaboxadol con un inhibidor de la reabsorción de serotonina muestra, inesperadamente, un efecto sinérgico sobre el SNC. En consecuencia, puede ser eficaz un tratamiento de combinación utilizando gaboxadol y dosis del inhibidor de la reabsorción de serotonina inferiores a las utilizadas normalmente en una monoterapia, en donde pueden prevenirse o reducirse los efectos colaterales asociados con las mayores cantidades del inhibidor de la reabsorción de serotonina empleadas en la monoterapia.

Adicionalmente, el tratamiento de combinación con gaboxadol utilizando una dosis normal de inhibidor de la reabsorción de serotonina posee la ventaja de lograr un efecto eficaz sobre el SNC, en un gran número de pacientes que no responden a la monoterapia convencional con SSRI.

30
218
226

La cantidad de gaboxadol utilizado en el tratamiento de combinación puede variar desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 150 mg por día, tal como desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100 mg por día, desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 50 mg por día, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50 mg por día, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 mg por día. Las bajas cantidades de gaboxadol, que no tienen efecto significativo en los trastornos del sueño, han demostrado un claro e importante efecto en el tratamiento de combinación con un inhibidor de la reabsorción de serotonina, tal como escitalopram. Las bajas cantidades, en general, se seleccionan desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 2,5 mg por día, tal como desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 2,0 mg por día, mientras que las cantidades superiores, en general, se seleccionan desde aproximadamente 2,5 hasta aproximadamente 150 mg por día.

Los inhibidores de la reabsorción de serotonina, entre ellos, los SSRI mencionados de manera específica anteriormente, difieren tanto en su peso molecular como en la actividad. En consecuencia, la cantidad de inhibidor de la reabsorción de serotonina utilizado en el tratamiento de combinación depende de la naturaleza de dicho inhibidor de la reabsorción de serotonina. En una realización de la invención, el inhibidor de la reabsorción de serotonina o el compuesto que logra un aumento en el nivel de 5-HT extracelular se administra en dosis inferiores a las necesarias en el caso de que el compuesto se use solo. En otra realización, el inhibidor de la reabsorción de serotonina o el compuesto que logra un aumento en el nivel de 5-HT extracelular se administra en dosis normales.

A fin de preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad apropiada del ingrediente o ingredientes activos, en forma de sal o en

3440
219
127

forma de base, se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede adoptar una amplia variedad de formas, según la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas, convenientemente, se presentan en forma de dosificación unitaria adecuada para administración por vía oral, rectal, percutánea o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicales, aceites, alcoholes y similares, en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares, en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Dada su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más conveniente, en cuyo caso se emplearán, naturalmente, los portadores farmacéuticos sólidos.

Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas con anterioridad en forma de dosificación unitaria, a fin de obtener mayor facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. Según se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, la forma de dosificación unitaria se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias, en donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente o ingredientes activos, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con el portador farmacéutico necesario. Ejemplos de dichas formas de dosificación unitaria son los comprimidos (entre ellos, comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, píldoras, envases de polvos, obleas, suspensiones o soluciones inyectables, cucharillas de café (5 ml), cucharadas (15 ml) y similares, y múltiples derivados de éstos.

32/11/20
23

Gaboxadol se puede administrar antes, durante o después de la administración del inhibidor de la reabsorción de serotonina, siempre que el tiempo entre la administración de gaboxadol y la administración del inhibidor de la reabsorción de serotonina sea suficiente para que los ingredientes puedan actuar sinérgicamente sobre el SNC. Cuando se contempla la administración simultánea de gaboxadol y un inhibidor de la reabsorción de serotonina, puede ser particularmente conveniente una composición que contenga tanto un inhibidor de la reabsorción de serotonina como gaboxadol. Alternativamente, se pueden administrar gaboxadol y el inhibidor de la reabsorción de serotonina de manera separada, en forma de composiciones adecuadas. Las composiciones se pueden preparar conforme a lo descrito anteriormente.

La presente invención además comprende productos que contienen gaboxadol y un inhibidor de la reabsorción de serotonina, como una preparación de combinación para uso simultáneo, separado o en serie, en tratamientos psiquiátricos con fármacos. Dichos productos pueden abarcar, por ejemplo, un equipo que comprende formas de dosificación unitarias separadas que contienen gaboxadol, y formas de dosificación unitarias separadas que contienen un inhibidor de la reabsorción de serotonina, en donde todo esto está albergado en el mismo contenedor o envase, por ejemplo, un envase de ampollas.

Las preparaciones mencionadas anteriormente para administración simultánea o en serie pueden contener, en lugar de un inhibidor de la reabsorción de serotonina, otro compuesto que logre una elevación en el nivel de 5-HT extracelular.

322
224
224

Ensayo farmacológico del efecto antidepresivo de gaboxadol

El modelo de depresión de estrés leve crónico de la rata (CMS, por sus siglas en inglés), tiene un alto grado de validez como pronóstico de la actividad antidepresiva (Willner (1997), *Psychopharmacol.*, 134: 319-329). Además, el procedimiento es un modelo apropiado para estudiar el inicio de la acción antidepresiva en animales (*Behavioural Pharmacology*, 14: 465-470, 2003, Sánchez, C. y col.). El principio del modelo se basa en la relación entre el estrés y los trastornos afectivos. Las ratas expuestas a estrés crónico muestran una reducida sensibilidad a los premios (por ejemplo, una solución de sacarosa sabrosa).

Procedimiento experimental de estrés leve crónico

Se llevaron al laboratorio ratas machos Wistar (Gorzowska, Warsaw), dos meses antes del comienzo del experimento. Los animales se albergaron individualmente, con alimentos y agua libremente disponibles, y se mantuvieron con un ciclo de 12 h luz/oscuridad, a una temperatura de $22 \pm 2^\circ\text{C}$, excepto lo que se describe a continuación.

Primero se entrenó a los animales para que consumieran una solución de sacarosa al 1%; el entrenamiento consistió en ocho ensayos iniciales de 1 h, en los cuales se les presentó sacarosa, en la jaula de albergue, seguido de 14 h de privación de alimento y agua; se midió la ingesta pesando las botellas previamente pesadas que contenían la solución de sacarosa, al final del ensayo. Luego se controló el consumo de sacarosa, en condiciones similares, durante todo el experimento. Sobre la base de las ingestas de sacarosa en el ensayo inicial final, los animales se dividieron en dos grupos parejos. Un grupo de animales se sometió a un procedimiento de estrés leve crónico durante un período de 8 semanas consecutivas. El régimen de estrés semanal consistió en 2

3443
240
230

períodos de privación de alimento o agua, inclinación de la jaula de 45 grados, iluminación intermitente (luces encendidas y apagadas cada 2 horas), jaula sucia (250 ml de agua en lecho de aserrín), albergue emparejado y baja intensidad de iluminación estroboscópica (150 destellos por minuto), y 2 períodos sin estrés. Todos los elementos estresantes tuvieron una duración de entre 10 y 14 horas, y se aplicaron de manera individual y continua, día y noche. Los otros grupos de animales, los controles sin estrés, se albergaron en habitaciones separadas y no tuvieron contacto con los animales estresados. Las ratas se privaron de alimento y agua durante las 14 horas previas a cada ensayo de sacarosa, si bien, de otro modo, se les permitió alimentos y agua libremente en la jaula de albergue. Sobre la base de sus clasificaciones de ingesta de sacarosa luego de 3 semanas de estrés, tanto las ratas estresadas como las de control se dividieron en subgrupos parejos, y durante las 5 semanas subsiguientes recibieron inyecciones de fármaco intraperitoneales, dos veces por día (aproximadamente a las 10.00 y 17.00). Los ensayos de sacarosa se efectuaron a las 10 a. m. sobre una base semanal (martes). Se administró vehículo (1 ml por kg por día) o fármaco de ensayo a diferentes grupos de animales ($n = 8$). Antes de las sesiones de ensayo, se administraron los fármacos aproximadamente a las 10.00, y se llevaron a cabo los ensayos de sacarosa 24 horas después de la inyección de fármaco previa. Se continuó con el estrés durante todo el período de tratamiento. Al final del tratamiento con fármaco, se evaluaron los pesos corporales en comparación con los valores iniciales.

35444
223
231

Resultados del estrés leve crónico

El ensayo de gaboxadol en el modelo de estrés leve crónico de la rata mostró que el compuesto tuvo un efecto de tipo antidepresivo significativo. La dosis de 2,5 mg por kg por día tuvo un efecto claro e importante en este modelo.

Gaboxadol en combinación con escitalopram

A fin de modular la actividad de los sistemas responsables de la actividad antidepresiva, hemos caracterizado la interacción entre gaboxadol y escitalopram (un SSRI), en un modelo de comportamiento de inhibición de la reabsorción de serotonina, el ensayo de potenciación de 5-HTP del ratón, y en un modelo pronóstico de actividad antidepresiva, el ensayo de natación obligada del ratón (cf. C. Sánchez y col., *Psychopharmacology* (2003), 167: 353-362).

Procedimientos experimentales

Se usaron ratones machos NMRI/BOM (18-25 g; Bomholtgaard, Dinamarca). Los ratones se albergaron en jaulas de plástico (35 x 30 x 12 cm), 10 en cada una, y se habituaron a las instalaciones de albergue durante por lo menos una semana antes del ensayo. La temperatura ambiente ($21 \pm 2^\circ\text{C}$), humedad relativa ($55 \pm 5\%$) e intercambio de aire (16 veces por hora) se controlaron automáticamente. Los animales tenían libre acceso a bolitas de alimento comercial y agua corriente, antes del ensayo.

Potenciación del comportamiento inducida por 5-HTP

El procedimiento de ensayo para los estudios en ratones es descrito en detalle por Hyttel y col. (1992). En pocas palabras, 30 minutos después de la administración s. c. de compuesto de ensayo, se suministró a los ratones 5-HTP (100 mg por kg, i. v.) Luego se evaluaron los animales en su jaula de albergue

31/11/15
224
232

durante un período de observación de 15 minutos, con respecto al estereotipo (movimientos de cabeza laterales), temblor y abducción de patas traseras. Se les asignó un punto por cada síntoma presente. Se usó un total de 8 a 16 ratones por dosis.

Inhibición de la inmovilidad inducida por la natación obligada

Un ratón obligado a nadar en un contenedor espacialmente limitado adoptará una postura inmóvil característica. El tratamiento previo con un antidepresivo contrarrestará este efecto. El ensayo se efectuó según lo descrito en detalle por Sánchez y Meier (*Psychopharmacol.*, 129: 197-205; 1997). En pocas palabras, se utilizó un sistema de ensayo completamente automatizado, que tenía 6 unidades de natación (recipientes de vidrio de 2000 ml, cargados con 1200 ml de agua sucia (23-25°C), en los cuales los ratones habían sido colocados previamente). La evaluación de inmovilidad se realizó por medio de análisis de imágenes. Treinta minutos después del tratamiento con fármaco o vehículo se colocó el ratón en el recipiente de vidrio y se dejó en el agua durante un total de 6 minutos. La duración acumulada de inmovilidad se midió durante los últimos 3 minutos. Se ensayó un total de 9-18 ratones por dosis.

Resultados

Gaboxadol (2,5 mg por kg) potenció fuertemente los efectos agudos de escitalopram (0,5 a 0,025 mg por kg) en el ensayo de potenciación de 5-HTP, y una dosis de gaboxadol (2,5 mg por kg), que no fue activa por sí misma en el ensayo de natación obligada, potenció el efecto de tipo antidepresivo de escitalopram (2,5 y 5 mg por kg) de manera significativa.

146
222
233RESUMEN

La presente invención se relaciona con el uso de gaboxadol en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la depresión. Además, se relaciona con el uso de gaboxadol en la preparación de una composición farmacéutica para ser utilizada en combinación con un inhibidor de la reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

38117
226
23A

REIVINDICACIONES

1. Un método para el tratamiento de la depresión, que comprende administrar a un individuo que lo necesita, una
5 cantidad farmacéuticamente aceptable de gaboxadol.
2. El método de la reivindicación 1, en donde gaboxadol se presenta en forma de una sal de adición de ácido, o un zwitterión hidrato o zwitterión anhidrato.
3. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 y
10 2, en donde gaboxadol se presenta en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable seleccionada entre la sal de clorhidrato o bromhidrato, o en forma del zwitterión monohidrato.
4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a
15 3, en donde la cantidad farmacéuticamente aceptable varía desde 2,5mg hasta 20mg, tal como 5mg a 15mg de gaboxadol por día.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde gaboxadol se administra como una forma de
20 dosificación oral.
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde gaboxadol es una forma de dosificación oral sólida, tal como comprimidos o cápsulas, o una forma de dosificación oral líquida.
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a
25 6, en donde dicho gaboxadol es cristalino.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho individuo es un humano.
9. Uso de gaboxadol en la preparación de una composición
30 farmacéutica para el tratamiento de la depresión.
10. El uso de la reivindicación 9, en donde gaboxadol se presenta en forma de una sal de adición de ácido, o un zwitterión hidrato o zwitterión anhidrato.
11. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10,
35 en donde gaboxadol se presenta en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable seleccionada entre la

39448
227
235

sal de clorhidrato o bromhidrato, o en forma del zwitterión monohidrato.

12. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde la composición farmacéutica comprende desde 2,5mg hasta 20mg, tal como 5mg a 15mg de gaboxadol.

13. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en donde gaboxadol se presenta en una forma de dosificación oral.

14. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en donde gaboxadol se presenta en una forma de dosificación oral sólida, tal como comprimidos o cápsulas, o una forma de dosificación oral líquida.

15. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en donde dicho gaboxadol es cristalino.

16. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, en donde dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un humano que sufre de depresión.

17. El uso de gaboxadol en la preparación de una composición farmacéutica para ser utilizada en combinación con un inhibidor de la reabsorción de serotonina, o con cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

18. El uso de gaboxadol en la preparación de una composición farmacéutica útil para proveer un inicio más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de la reabsorción de serotonina, o de cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular, o para aumentar su efecto, o ambos.

19. El uso de gaboxadol en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un individuo que va a ser medicado o está medicado con un inhibidor de la reabsorción de serotonina, o con cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular, en donde dicho individuo sufre de enfermedades o trastornos sensibles al efecto terapéutico de un inhibidor de la reabsorción de serotonina o de cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extra celular.

40
148
208
236

20. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en donde el inhibidor de la reabsorción de serotonina o el compuesto que logra una elevación en el nivel de serotonina extracelular se utiliza en el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, desórdenes de la alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos del control de impulsos, trastorno de hiperactividad con déficit de atención y drogadependencia.

21. El uso de la reivindicación 20, en donde el inhibidor de la reabsorción de serotonina o el compuesto que logra una elevación en el nivel de serotonina extracelular se utiliza en el tratamiento de la depresión.

22. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, en donde el inhibidor de la reabsorción de serotonina se selecciona entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

23. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, en donde el inhibidor de la reabsorción de serotonina es un inhibidor de la reabsorción de serotonina selectivo.

24. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 23, en donde gaboxadol se presenta en forma de una sal de adición de ácido, o un zwitterión hidrato o zwitterión anhidrato.

25. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 24, en donde gaboxadol se presenta en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable seleccionada entre la sal de clorhidrato o bromhidrato, o en forma del zwitterión monohidrato.

26. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 25, en donde la composición farmacéutica comprende gaboxadol en una cantidad que varía desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 2,5mg.

4150
229
237

27. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 25, en donde la composición farmacéutica comprende gaboxadol en una cantidad que varía desde aproximadamente 2,5 mg hasta aproximadamente 20mg.

5 28. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 27, en donde gaboxadol se presenta en una forma de dosificación oral.

10 29. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 28, en donde el inhibidor de la reabsorción de serotonina o el compuesto que logra una elevación en el nivel de serotonina extracelular se presenta en forma de una dosificación oral.

15 30. El uso de la reivindicación 28, en donde gaboxadol se presenta en una forma de dosificación oral sólida, tal como comprimidos o cápsulas, o una forma de dosificación oral líquida.

20 31. El uso de la reivindicación 29, en donde el inhibidor de la reabsorción de serotonina o el compuesto que logra una elevación en el nivel de serotonina extracelular se presenta en forma de una dosificación oral sólida, tal como comprimidos o cápsulas, o en una forma de dosificación oral líquida.

25 32. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 31, en donde gaboxadol es cristalino.

33. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 32, en donde la composición farmacéutica preparada se adapta para la administración simultánea de gaboxadol y el inhibidor de la reabsorción de serotonina.

30 34. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 33, en donde gaboxadol y el inhibidor de la reabsorción de serotonina están contenidos en la misma forma de dosificación unitaria.

35 35. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 34, en donde la composición farmacéutica preparada se adapta para la administración en serie de gaboxadol y el inhibidor de la reabsorción de serotonina.

42
151
230
235

36. Una composición farmacéutica que comprende gaboxadol y un compuesto inhibidor de la reabsorción de serotonina, que se selecciona entre citalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos, o cualquier otro compuesto que logre una elevación en el nivel de serotonina extracelular, y opcionalmente, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

37. La composición farmacéutica de la reivindicación 36, adaptada para administración simultánea de gaboxadol y el inhibidor de la reabsorción de serotonina.

38. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 36 a 37, en donde gaboxadol y el inhibidor de la reabsorción de serotonina están contenidos en la misma forma de dosificación unitaria.

39. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 36 a 38, en donde gaboxadol se presenta en forma de una sal de adición de ácido, o un zwitterión hidrato o zwitterión anhidrato.

40. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 36 a 40, en donde gaboxadol se presenta en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable seleccionada entre la sal de clorhidrato o bromhidrato, o en forma del zwitterión monohidrato.

41. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 36 a 40, en donde gaboxadol se presenta en una cantidad que varía desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 2,5mg.

42. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 36 a 40, en donde gaboxadol se presenta en una cantidad que varía desde aproximadamente 2,5 mg hasta aproximadamente 20mg.

43. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 36 a 42, en donde gaboxadol se presenta en una forma de dosificación oral, tal como una forma de

42
234

dosificación oral sólida, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, o en una forma de dosificación oral líquida.

44. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 36 a 43, en donde el inhibidor de la reabsorción de serotonina se presenta en forma de una dosificación oral, tal como una forma de dosificación oral sólida, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, o en una forma de dosificación oral líquida.

45. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 36 a 44 en donde el gaboxadol es cristalino. § 1.2.2. b.

453
232
240

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-129157-00008-0000

Fecha: 2008-06-26 16:19:27 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTE Y Eva: 378 FASE NACIONAL
Act: 329 C. INFORMACION Folios: 44

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - \$6,144
FECHA : JUNIO 9 DE 2008

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2678328	09/06/2008	\$9,445,000.00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 03003-841-079-8

233
241

The combination of a serotonin reuptake inhibitor and Irindalone

The present invention relates to the use of a combination of irindalone and a serotonin reuptake inhibitor (SRI), or any other compound, which causes an elevation in the level
5 of extracellular serotonin, for the treatment of depression and other affective disorders.

Background

Selective serotonin reuptake inhibitors (hereinafter referred to as SSRIs) have become
10 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.

15 { 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
20 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
25 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*
30 *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

15. 389-404, Arnt et al., *Drug Dev. Res.* **1989**, *16*, 59-70 and Bøgesø et al., *Schizophrenia, Alfred Benzon Symposium 38*, **1995**, p. 361-374).

It has now, surprisingly, been found that co-administration of irindalone and a serotonin reuptake inhibitor produces a significant increase in the level of serotonin in terminal areas, as measured in microdialysis experiments, compared to the administration of the serotonin reuptake inhibitor alone. Administration of irindalone alone causes no increase in serotonin levels as measured in microdialysis experiments.

As mentioned above, serotonin reuptake inhibitors show delayed onset of action. Even in responders to SSRIs, several weeks of treatment are necessary to achieve a relief in symptoms. Animal studies have shown that irindalone may provide fast onset of therapeutic effect of serotonin reuptake inhibitors.

It has also been found that irindalone potentiates the anxiolytic potential of serotonin reuptake inhibitors.

The use of a combination of irindalone 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 irindalone may reduce the risk of SSRI-induced sexual dysfunction and sleep disturbances.

Co-administration of irindalone and a serotonin reuptake inhibitor may also be useful for the treatment of refractory depression, i.e. depression, which cannot be treated appropriately by administration of a serotonin reuptake inhibitor alone. Typically, irindalone 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.

Many antidepressants with serotonin reuptake inhibiting effect have been described in the literature. Any pharmacologically active compound, which primarily or partly exert its

205
243

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are among the most preferred serotonin reuptake inhibitors used according to the present invention. Particularly preferred SSRIs according to the invention are citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, sertraline or paroxetine.

5

The active ingredients according to the invention, i.e. irindalone and the SRI or a compound causing an increase in extracellular serotonin levels, may be used in the free base form or in the form of a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, the latter being obtainable by reaction of the base form with an appropriate acid.

10

Citalopram is preferably used in the form of the hydrobromide or as the base, escitalopram in the form of the oxalate, fluoxetine, sertraline and paroxetine in the form of the hydrochloride and fluvoxamine in the form of the maleate.

15

Irindalone is preferably used in the form of the tartrate salt.

20

As mentioned above, the combination of irindalone with a serotonin reuptake inhibitor unexpectedly shows a synergistic effect on the central nervous system (CNS). As a consequence, combination therapy using irindalone and lower doses of the serotonin reuptake inhibitor than normally used in monotherapy, may be effective, and side-effects associated with the larger amounts of serotonin reuptake inhibitor used in monotherapy may be reduced or prevented altogether.

25

Additionally, combination therapy with irindalone using a normal dose of serotonin reuptake inhibitor has the advantage that an effective CNS effect may be obtained in the often large number of patients who do not respond to conventional monotherapy with SSRIs.

30

The amount of irindalone used in combination therapy may range from about 0.1 to about 150 mg/day, particularly from about 0.1 to about 100 mg/day and more particularly from about 0.5 to about 50 mg/day and even more particularly from about 1 to about 5 mg/day.

2AA

~~236~~

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación	05129157
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	411
	Oficio	08199,
	Folios	010

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☐
No. Sol. Internacional		PCT/DK2004/000459	
Fecha de Presentación Interna.	25 de junio de 2004		

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

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 38 a 62 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 63 a 67 como se radicó inicialmente.
Folios: 150 a 151 2007/11/30.
- 1.3. Oposiciones: Folios: 87 a 131 de 30/05/2007.
Prórroga de la oposición folios: 134 a 145 de 30/08/2007.
JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR (Lafranco S.A)
- 1.4. Prioridad: 25 de Junio de 2003/DK/PA200300956
7 de Enero de 2004/ DK/PA2003400016
- 1.5. Respuesta del solicitante Folios: 147 a 232.

2. Modificaciones no aceptadas (artículo 34 D. 486 y art. 22 Tratado PCT)

El interesado antes de entrar a discutir los argumentos que realzan la novedad y el nivel inventivo de la presente invención frente a las enseñanzas de los