

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y NUMEROS

Radicación: 05129157 00000000

Folios: 76

Fecha (PMB): 2003-12-22 17:37:26

Framite : 011 PCT-PATENT 378 ASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2004 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL 25-02-06****SOLICITUD DE:****1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.**2****SOLICITANTE
(71)**Nombre: H. LUNDBECK A/S
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Dinamarca.Dirección: Østiliavej 9,
Valby- Copenhagen 2500
DinamarcaDomicilio: Valby- Copenhagen
Dinamarca**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: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929**4****INVENTOR (ES)
(72)**1. Connie SANCHEZ
Deborah Lane 17,
West Milford
Nueva Jersey- 07480
Estados Unidos de América2. Bjarke EBERT
Kålundsvej 5,
Farum- 3520
Dinamarca**5****PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/DK2004/000459

Fecha: 25 de Junio 2004

Publicación Internacional No. WO2004/112786 A3

Fecha: 29 de Diciembre 2004

6**Título (54)****GABOXADOL PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN Y OTROS
TRASTORNOS AFECTIVOS****7****Clasificación Internacional (51) A61K 31/437****8****Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DK
DK

(32) Fecha

25 de Junio 2003
7 de Enero 2004

(31) Número de Solicitud

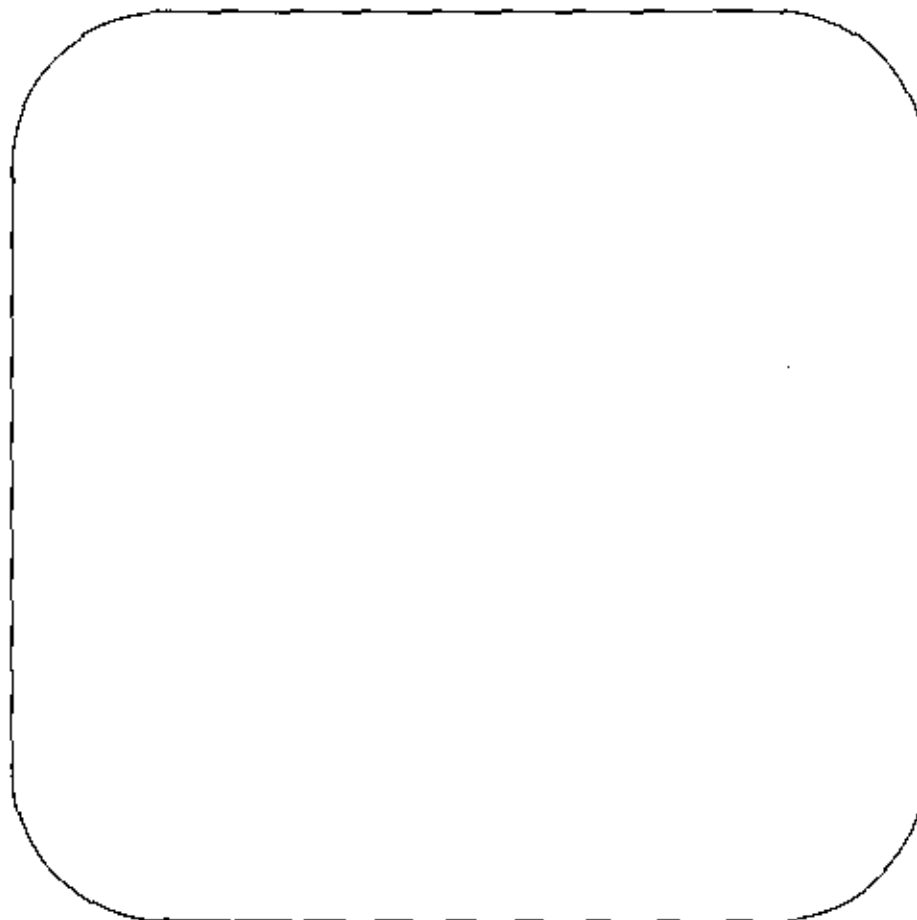
PA200300956
PA200400016**9****Comprobante de pago No.: 05-95.537****Fecha: 15 de Diciembre 2005**

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 443.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: *Emilio Ferrero*

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2004/112786 A2

Descripción:

Páginas 20 en el idioma original

Páginas 25 en español

Reivindicaciones: Número (s) 46

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

NO SE PRESENTARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)

H. LUNDBECK A/S

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

Copenhagen, DENMARK

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

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

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

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

Given and signed this/Dado y firmado hoy

11 June 1998

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

Signature

John Meidahl Petersen

Patent Department

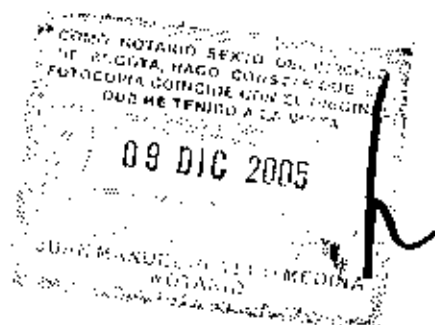
Firma

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* 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.

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

John Meidahl Petersen,

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

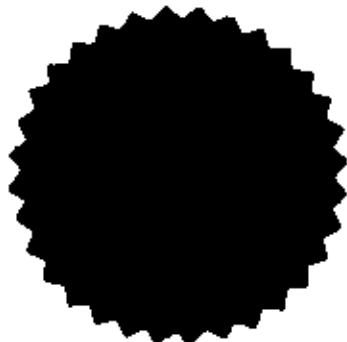
H. LUNBECK A/S,

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

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

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.

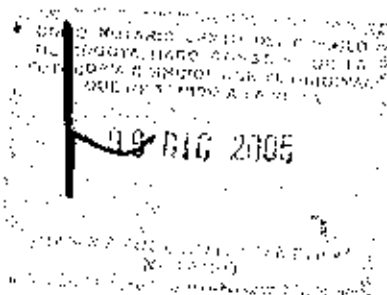


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY

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

Ing. H. Elgaard
INGEN. ELGAARD





6

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.

09 DEC 2005

Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist

THE ATTACHE GENERAL

P. A. SØDEQUIST

18 MAY 1998

MINISTERIET FOR UDENRIGSANLÆG

INGRE BLIGAARD

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

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

CERTIFICA:

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

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

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

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

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

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



COMO NOTARIO SEKTO DEL CIRCUPO
SE ROGOTA LAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONFORME CON EL ORIGINAL
QUE HA TENIDO A LA VISTA
09 DIC 2005

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

651248
Orlando Rinaldes
FUE FIRMA A PARTIR DEL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

98 JUL -1 PM 2:40

mlf
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, NAGO CONSTATO QUE LA
FOTOCOPIA CONCURRE CON EL ORIGINAL
QUE ME TENIDO A LA VISTA
09 DIC 2005
MANUEL LUIS CRO MEDINA
NOTARIO

8
99

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 PAEZ**. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

COPIA
DE NOTA. HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
09 DIC 2005
JUAN MANUEL PEREZ MORA

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

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

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

atestigua que

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

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

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist

COMO NOTARIE SOTTO DEL CIRCULO
DE LOGOTIPADO CONSTA QUE LA
FOTO DINAMARQUESE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

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

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

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

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

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

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

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 14 PM 12:16

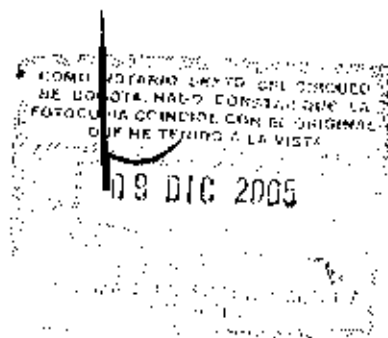
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

054833

UNA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

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



[illegible]

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelierabogados.com
E-MAIL: cavelier@ciensat.net.co

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

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

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

Poderdante: H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

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

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil 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

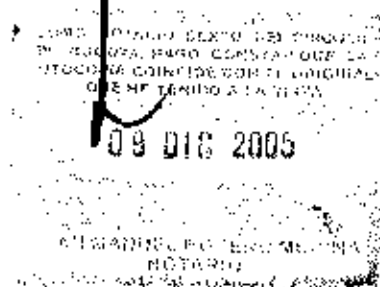
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTO DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL

14 AGO. 1998

Bogotá, D. C.

A MI, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCUITO DE BOGOTÁ

Comparecí(eron)

[Handwritten signature]

2897424
438019

832-1807
31429

Yo, el/los abajo firmante(s) 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 constancia se firma esta Diligencia

NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO DE BOGOTÁ
ENCARGADO DEL CIRCUITO DE BOGOTÁ
COMPARECE CON EL ORIGINAL
AL PRESENTE A LA VISTA

09 DIC 2005

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



12
12

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 December 2004 (29.12.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/112786 A2

(51) International Patent Classification: **A61K 31/437**,
31/445, 31/343, 31/4439, 31/404, 31/15, A61P 25/18

(21) International Application Number:
PCT/DK2004/000459

(22) International Filing Date: 25 June 2004 (25.06.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA200300956 25 June 2003 (25.06.2003) DK
60/483,019 25 June 2003 (25.06.2003) US
60/535,123 7 January 2004 (07.01.2004) US
PA200400016 7 January 2004 (07.01.2004) DK

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **SANCHEZ, Con-
nie** [DK/DK]; Østlævej 58, DK-2600 Glostrup (DK).
EBERT, Bjarke [DK/DK]; Kølundsvej 5, DK-3520
Farum (DK).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

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



WO 2004/112786 A2

(54) Title: **TREATMENT OF DEPRESSION AND OTHER AFFECTIVE DISORDERS**

(57) Abstract: The present invention relates to use of gaboxadol for preparing a pharmaceutical composition for treating depression. Moreover, it relates to the use of gaboxadol for the preparation of a pharmaceutical composition to be used in combination with a serotonin reuptake inhibitor or any other compound, which causes an elevation in the level of extracellular serotonin.

TREATMENT OF DEPRESSION AND OTHER AFFECTIVE DISORDERS

Field of invention

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

10 Background of the Invention

Gaboxadol (THIP), described in EP patent 0000338 B1 and in EP Patent 0840601 B1, have
shown great potential in the treatment of sleep disorders.

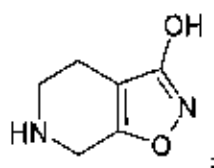
15 Selective serotonin reuptake inhibitors (hereinafter referred to as SSRIs) have become first
choice therapeutics in the treatment of depression, certain forms of anxiety and social
phobias, because they are effective, well tolerated and have a favourable safety profile
compared to the classic tricyclic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

However, clinical studies on depression and anxiety disorders indicate that non-response to
20 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.

Description of the Invention

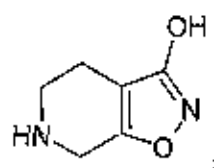
25 According to the present invention a pharmaceutical composition for the treatment of
depression is provided.

Gaboxadol has the general formula



and throughout the description "gaboxadol" is intended to include any form of the compound, such as the base (zwitter ion), pharmaceutically acceptable salts, e.g. pharmaceutically acceptable acid addition salts, hydrates or solvates of the base or salt, as well as anhydrides, and also amorphous, or crystalline forms.

More specifically, the present invention relates to the use of gaboxadol having the general formula



for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of depression.

In a further aspect, the present invention relates to a method for the treatment of depression comprising administering to an individual in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of gaboxadol. Such individual is preferably a human, such as male or female human, child, adult or elderly.

According to the invention, gaboxadol may be used as the base (the zwitter ion) or as a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof or as an anhydrate or hydrate of such salt or base. The salts of the compound used in the invention are salts formed with non-toxic organic or inorganic acids. Exemplary of such organic salts are those with maleic, fumaric, benzoic, ascorbic, succinic, oxalic, bis-methylenesalicylic, methanesulfonic, ethane-disulfonic, acetic, propionic, tartaric, salicylic, citric, gluconic, lactic, malic, mandelic, cinnamic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, p-amino-benzoic, glutamic, benzene sulfonic and theophylline acetic acids, as well as the 8-halotheophyllines, for example 8-bromo-theophylline. Exemplary of such inorganic salts are those with

hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric and nitric acids. Gaboxadol may also be used as the zwitter ion, e.g. the mono hydrate thereof.

The acid addition salts according to the invention may be obtained by treatment of
5 gaboxadol with the acid in an inert solvent followed by precipitation, isolation and optionally re-crystallisation by known methods and if desired micronisation of the crystalline product by wet or dry milling or another convenient process, or preparation of particles from a solvent-emulsification process. Suitable methods are described in EP patent 0000338.

10

Precipitation of the salt is typically carried out in an inert solvent, e.g. an inert polar solvent such as an alcohol (e.g. ethanol, 2-propanol and n-propanol), but water or mixtures of water and inert solvent may also be used.

15

In an embodiment, gaboxadol is used in the form of an acid addition salt, or a zwitter ion hydrate or zwitter ion anhydrate. In a further embodiment, gaboxadol is used in the form of the pharmaceutically acceptable acid addition salt selected from the hydrochloride or hydrobromide salt, or in the form of the zwitter ion monohydrate. Most conveniently, gaboxadol is in a crystalline form.

20

According to the invention, gaboxadol may be administered in any suitable way e.g. orally or parenterally, and it may be presented in any suitable form for such administration, e.g. in the form of tablets, capsules, powders, syrups or solutions or dispersions for injection.

Preferably, and in accordance with the purpose of the present invention, gaboxadol is

25

administered in the form of a solid pharmaceutical entity, suitably as a tablet or a capsule or in the form of a suspension, solution or dispersion for injection.

Methods for the preparation of solid pharmaceutical preparations are well known in the art. Tablets may thus be prepared by mixing the active ingredients with ordinary adjuvants
30 and/or diluents and subsequently compressing the mixture in a convenient tableting machine. Examples of adjuvants or diluents comprise: corn starch, lactose, talcum, magnesium stearate, gelatine, lactose, gums, and the like. Any other adjuvant or additive

such as colourings, aroma, preservatives, etc. may also be used provided that they are compatible with the active ingredients.

A suitable formulation of gaboxadol is described in WO 02/094225 filed May 17, 2002.

- 5 Without limiting the invention in any way, it is intended that any one of the aspects or embodiments of this patent application is suitable embodiments of the medicament or pharmaceutical compositions herein.

- Gaboxadol is typically administered as an oral dose form, such as a solid oral dose form, typically tablets or capsules, or as a liquid oral dose form. Gaboxadol is most conveniently administered orally in unit dosage forms such as tablets or capsules, containing the active ingredient in an amount from about 0.1 to about 150 mg/day, such as from about 0.1 to about 100 mg/day, typically from about 0.5 to about 50 mg/day, preferably from about 2.5 to about 20 mg/day, e.g. from about 5 to about 15 mg/day. The amount of gaboxadol is
15 calculated based on the free base form.

Gaboxadol may be administered as monotherapy or as combination therapy with other drugs. In a particular aspect, gaboxadol may be combined with a serotonin reuptake inhibitor as described below.

20

The combination of gaboxadol with a serotonin reuptake inhibitor

In addition, gaboxadol may be used to augment and provide faster onset of the therapeutic effect of serotonin reuptake inhibitors, in particular citalopram and escitalopram.

- 25 It has now surprisingly been found that gaboxadol may be used to augment and provide faster onset of the therapeutic effect of serotonin reuptake inhibitors.

- In one aspect, the invention relates to use of gaboxadol for the preparation of a pharmaceutical composition to be used in combination with a serotonin reuptake inhibitor or
30 any other compound, which causes an elevation in the level of extracellular serotonin.

In another aspect, the invention relates to use of gaboxadol for the preparation of a pharmaceutical composition useful for augmenting and/or providing faster onset of the therapeutic effect of a serotonin reuptake inhibitor or any other compound, which causes an elevation in the level of extracellular serotonin.

5

In a further aspect, the invention relates to a pharmaceutical composition or kit comprising gaboxadol and a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor, or any other compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin, and optionally pharmaceutically acceptable carriers or diluents.

10

In a further aspect, the invention relates to a method for the treatment of diseases or disorders responsive to a serotonin reuptake inhibitor or any other compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin, comprising administering gaboxadol and a serotonin reuptake inhibitor, or a compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin, to an individual in need thereof.

15

In a further aspect, the invention relates to use of gaboxadol and a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor, or any other compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin, for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of diseases or disorders responsive to the therapeutic effect of a serotonin reuptake inhibitor or any other compound causing an elevation in the level of extracellular serotonin.

20

In a further aspect, the invention relates to use of gaboxadol for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of an individual to be treated with or undergoing treatment with the serotonin reuptake inhibitor, or any other compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin, wherein said individual suffers from diseases or disorders responsive to the therapeutic effect of a serotonin reuptake inhibitor or any other compound causing an elevation in the level of extracellular serotonin.

25

In a further aspect, the invention relates to use of gaboxadol and a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor, or any other compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin, for the preparation of a kit for the treatment of diseases or

30

disorders responsive to the therapeutic effect of a serotonin reuptake inhibitor or any other compound causing an elevation in the level of extracellular serotonin.

In a further aspect, the invention relates to a method for augmenting and/or providing faster onset of the therapeutic effect of a serotonin reuptake inhibitor, or any other compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin, comprising administering gaboxadol to an individual to be treated with or undergoing treatment with the serotonin reuptake inhibitor, or any other compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin. Such individual is preferably a human, such as male or female human, child, adult or elderly.

In an embodiment, the serotonin reuptake inhibitor or the compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin is used in the treatment of depression, anxiety disorders and other affective disorders, eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, dysthymia, premenstrual syndrome, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder and drug abuse, in particular depression.

In a further embodiment, the serotonin reuptake inhibitor or the compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin is used in the treatment of anxiety disorders including general anxiety disorder, panic anxiety, obsessive compulsive disorder, acute stress disorder, post trauma stress disorder or social anxiety disorder.

In a further embodiment, the serotonin reuptake inhibitor is selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, duloxetine, dapoxetine, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine or a pharmaceutically acceptable salt of any of these compounds. Just to clarify, each of the serotonin reuptake inhibitors specified above is intended to be an individual embodiment. Accordingly, each of them and the use thereof may be claimed individually.

In a further embodiment, the serotonin reuptake inhibitor is a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI).

In a further embodiment, the pharmaceutical composition or kit prepared is adapted for simultaneous administration of the active ingredients. In an embodiment, the active ingredients are contained in the same unit dosage form.

- 5 In a further embodiment, the pharmaceutical composition or kit prepared is adapted for sequential administration of the active ingredients. In an embodiment, the active ingredients are contained in discrete unit dosage forms.

In a further aspect, the present invention relates to the use of gaboxadol for the preparation
10 of a pharmaceutical composition to be used in combination with a serotonin reuptake inhibitor or any other compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin.

In particular, the present invention relates to the use of gaboxadol for the preparation of a
15 pharmaceutical composition useful for augmenting and/or providing faster onset of the therapeutic effect of a serotonin reuptake inhibitor or any other compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin.

More particularly, the present invention relates to the use as above, of gaboxadol, for the
20 treatment of depression, anxiety disorders and other affective disorders, such as generalized anxiety disorder, panic anxiety, obsessive compulsive disorder, acute stress disorder, post traumatic stress disorder and social anxiety disorder eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, dysthymia, premenstrual syndrome, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder and drug abuse, in
25 particular depression with a serotonin reuptake inhibitor or any other compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin.

The anxiety disorders mentioned above include general anxiety disorder, panic anxiety, obsessive compulsive disorder, acute stress disorder, post trauma stress disorder or social
30 anxiety disorder.

As used herein, the term augmenting covers improving the therapeutic effect and/or potentiating the therapeutic effect of an SRI or a compound which causes an elevation in the level of extracellular 5-HT.

- 5 In a further embodiment, the invention relates to the use of gaboxadol and a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor, or a compound, which causes an elevation in the level of extracellular serotonin, for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of diseases or disorders responsive to the therapeutic effect of a serotonin reuptake inhibitor, or any other compound, which causes an elevation in the level of extracellular
10 serotonin.

- In a further embodiment, the invention relates to the use of gaboxadol and a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor, or a compound, which causes an elevation in the level of extracellular serotonin, for the preparation of a kit-of-parts (kit) for the treatment of
15 diseases or disorders responsive to the therapeutic effect of a serotonin reuptake inhibitor, or any other compound, which causes an elevation in the level of extracellular serotonin.

- The diseases responsive to a serotonin reuptake inhibitor include depression, anxiety disorders and other affective disorders, eating disorders such as bulimia, anorexia and
20 obesity, phobias, dysthymia, premenstrual syndrome, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder and drug abuse, in particular depression.

The term anxiety disorders is as defined above.

- 25 In one embodiment, the present invention relates to the use of gaboxadol for the preparation of a pharmaceutical composition as above, which is adapted for simultaneous administration of the active ingredients. In particular, such pharmaceutical compositions may contain the active ingredients within the same unit dosage form, e.g. in the same tablet or capsule. Such unit dosage forms may contain the active ingredients as a homogenous mixture or in
30 separate compartments of the unit dosage form.

21
21

In another embodiment, the present invention relates to the use of gaboxadol for the preparation of a pharmaceutical composition or kit as above, which is adapted for sequential administration of the active ingredients. In particular, such pharmaceutical compositions may contain the active ingredients in discrete unit dosage forms, e.g. discrete tablets or capsules containing either of the active ingredients. These discrete unit dosage forms may be contained in the same container or package, e.g. a blister pack.

As used herein the term kit means a pharmaceutical composition containing each of the active ingredients, but in discrete unit dosage forms.

10

The invention also relates to a pharmaceutical composition or kit comprising gaboxadol and a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor, or any other compound which causes an elevation in extracellular 5-HT, and optionally pharmaceutically acceptable carriers or diluents.

15

The pharmaceutical composition or kit of the invention may be adapted for simultaneous administration of the active ingredients or for sequential administration of the active ingredients, as described above.

20

Finally, the present invention relates to a method for the treatment of diseases or disorders responsive to a serotonin reuptake inhibitor or any other compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin, comprising administering gaboxadol and a serotonin reuptake inhibitor, or a compound which causes an elevation in the level extracellular serotonin, to an individual in need thereof.

25

In particular, the present invention relates to a method for augmenting and/or providing faster onset of the therapeutic effect of a serotonin reuptake inhibitor or any other compound which causes an elevation in the level extracellular serotonin, comprising administering gaboxadol to an individual to be treated with or undergoing treatment with the serotonin reuptake inhibitor or any other compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin.

30

22
12

The individuals, which may benefit from treatment with a combination as above, may suffer from depression, anxiety disorders and other affective disorders, eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, premenstrual syndrome, dysthymia, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder and drug abuse, in particular depression.

As mentioned above, anxiety disorder includes general anxiety disorder, panic anxiety, obsessive compulsive disorder, acute stress disorder, post trauma stress disorder or social anxiety disorder.

10

Gaboxadol and the serotonin reuptake inhibitor may be administered simultaneously as described above.

Alternatively, the active ingredients may be administered sequentially, e.g. in two discrete unit dosage forms as described above.

It has now, surprisingly, been found that co-administration of gaboxadol and a serotonin reuptake inhibitor produces a significant increased response in an animal model predictive of antidepressant effect, the mouse forced swim test, compared to the administration of the serotonin reuptake inhibitor alone.

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. Gaboxadol may provide fast onset of therapeutic effect of serotonin reuptake inhibitors.

25

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

30

Co-administration of gaboxadol 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, gaboxadol 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.

Typically, gaboxadol is used in the form of an acid addition salt, or a zwitter ion hydrate or zwitter ion anhydrate. In a further embodiment, gaboxadol is used in the form of the pharmaceutically acceptable acid addition salt selected from the hydrochloride or hydrobromide salt, or in the form of the zwitter ion monohydrate. Most conveniently, gaboxadol is in a crystalline form.

Many antidepressants with serotonin reuptake inhibiting effect have been described in the literature. Any pharmacologically active compound, which primarily or partly exert its therapeutic effect via inhibition of serotonin reuptake in the central nervous system (CNS), may benefit from augmentation with gaboxadol.

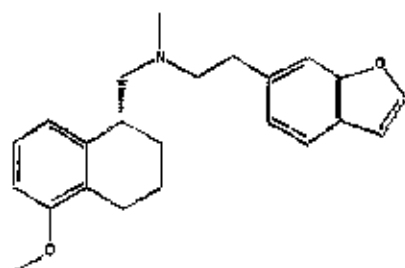
The following list contains a number of serotonin reuptake inhibitors which may benefit from augmentation with gaboxadol: citalopram, escitalopram, fluoxetine, R-fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, duloxetine, dapoxetine, nefazodone, imipramine, imipramine N-oxide, desipramine, pirandamine, dazepinil, nefopam, befuraline, fezolamine, femoxetine, clomipramine, ciancimipramine, litoxetine, cericlamine, seproxetine, WY 27587, WY 27866, imeldine, ifoxetine, tifulcarbine, viqualine, milnacipran, bazinaprine, YM 922, S 33005, F 98214-TA, OPC 14523, alaproclate, cyanodothepine, trimipramine, quinupramine, dothiepin, amoxapine, nitroxazepine, McN 5652, McN 5707, Ol 77, Org 6582, Org 6997, Org 6906, amitriptyline, amitriptyline N-oxide, nortriptyline, CL 255.663, pirlindole, indatraline, LY 113.821, LY 214.281, CGP 6085 A, RU 25.591, napamezole, diclofensine, trazodone, EMD 68.843, BMY 42.569, NS 2389, sercloremine, nitroquipazine, ademethionine, sibutramine, clovoxamine, desmethylsubitramine, didesmethylsubitramine, clovoxamine vilazodone,

N-[(1-[(6-Fluoro-2-naphthalenyl)methyl]-4-piperidinyl)amino]carbonyl]-3-pyridine carboxamide, [trans-6-(2-chlorophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydropyrrolo-(2,1-a)isoquinoline] (McN 5707).

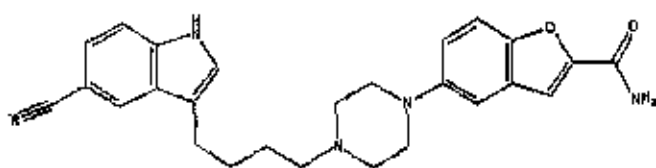
(dl-4-exo-amino-8-chloro-benzo-(b)-bicyclo[3.3.1]nona-2-6 alpha(10 alpha)-diene
5 hydrochloride)(Org 6997),

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

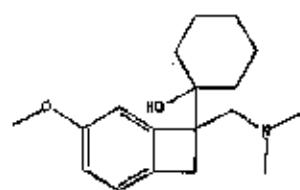
-[2-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinyl]ethyl]-3-isopropyl-6-(methylsulphonyl)-3,4-dihydro-1H-2,1,3-benzothiadiazine-2,2-dioxide (LY393558), [4-(5,6-dimethyl-2-benzofuranyl)-piperidine] (CGP 6085), dimethyl-[5-(4-nitro-phenoxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-yl]-amine (RU 25.591),



(A 80426),



(EMD 86006).



(\$33005),



(Org 6582).

The compounds mentioned above may be used in the form of the base or a pharmaceutically acceptable salt, such as acid addition salt, thereof. Each of the serotonin reuptake inhibitors
5 specified above is intended to be an individual embodiment. Accordingly, each of them and the use thereof may be claimed individually.

Other therapeutic compounds, which may benefit from augmentation with gaboxadol, include compounds which causes an elevation in the extracellular level of 5-HT in the
10 synaptic cleft, although they are not serotonin reuptake inhibitors. One such compound is tianeptine.

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

15

In an embodiment, the SRI is selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, duloxetine, venlafaxine, duloxetine, dapoxetine, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine. Just to clarify, each of these SRIs constitute individual embodiments, and may be the subject of individual claims.

20

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

27
27

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are among the most preferred serotonin reuptake inhibitors used according to the present invention. Thus, in a further embodiment the SRI is selected from SSRIs, such as citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, sertraline or paroxetine.

5

The active ingredients according to the invention, *i.e.* gaboxadol 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

As mentioned above, the combination of gaboxadol with a serotonin reuptake inhibitor unexpectedly shows a synergistic effect on the CNS. As a consequence, combination therapy using gaboxadol 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

20

altogether.

Additionally, combination therapy with gaboxadol 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

25

SSRIs.

The amount of gaboxadol used in combination therapy may range from about 0.1 to about 150 mg/day, such as from about 0.1 to about 100 mg/day, from about 0.5 to about 50 mg/day, from about 5 to about 50 mg/day, or from about 1 to about 5 mg/day. Low amounts

30 of gaboxadol having no significant effect on sleep disorders have shown clear and significant effect in combination therapy with a serotonin reuptake inhibitor, such as escitalopram. Low amounts are typically selected from about 0.1 to about 2.5 mg/day, such

as from about 0.1 to about 2.0 mg/day, whereas higher amounts are typically selected from about 2.5 to about 150 mg/day.

Serotonin reuptake inhibitors, including the SSRIs specifically mentioned hereinabove,
5 differ both in molecular weight and in activity. As a consequence, the amount of serotonin reuptake inhibitor used in combination therapy depends on the nature of said serotonin reuptake inhibitor. In one embodiment of the invention, the serotonin reuptake inhibitor or the compound causing an increase in the level of extracellular 5-HT, is administered at lower doses than required when the compound is used alone. In another embodiment, the
10 serotonin reuptake inhibitor or the compound causing an increase in the level of extracellular 5-HT, is administered in normal doses.

To prepare the pharmaceutical compositions of this invention, an appropriate amount of the active ingredient(s), in salt form or base form, is combined in an intimate admixture with a
15 pharmaceutically acceptable carrier, which can take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration. These pharmaceutical compositions are desirably in unitary dosage form suitable for administration orally, rectally, percutaneously or by parenteral injection. For example, in preparing the compositions in oral dosage form, any of the usual pharmaceutical media may be employed, such as, for example, water,
20 glycols, oils, alcohols and the like in the case of oral liquid preparations such as suspensions, syrups, elixirs and solutions; or solid carriers such as starches, sugars, kaolin, lubricants, binders, disintegrating agents and the like in the case of powders, pills, capsules and tablets. Because of their ease in administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage unit form, in which case solid pharmaceutical carriers are
25 obviously employed.

It is especially advantageous to formulate the aforementioned pharmaceutical compositions in dosage unit form for ease of administration and uniformity of dosage. As used in the specification and claims, unit dosage form refers to physically discrete units suitable as
30 unitary dosages, each unit containing a predetermined quantity of active ingredient(s) calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with the required pharmaceutical carrier. Examples of such dosage unit forms are tablets (including scored or

coated tablets), capsules, pills, powder packets, wafers, injectable solutions or suspensions, teaspoonfuls, tablespoonfuls and the like, and segregated multiples thereof.

Gaboxadol may be administered before, during or after the administration of the serotonin reuptake inhibitor provided that the time between the administration of gaboxadol and the administration of the serotonin reuptake inhibitor is such that ingredients are allowed to act synergistically on the CNS. When simultaneous administration of gaboxadol and a serotonin reuptake inhibitor is envisaged, a composition containing both a serotonin reuptake inhibitor and gaboxadol may be particularly convenient. Alternatively, gaboxadol and the serotonin reuptake inhibitor may be administered separately in the form of suitable compositions. The compositions may be prepared as described hereinabove.

The present invention also comprises products containing gaboxadol and a serotonin reuptake inhibitor as a combination preparation for simultaneous, separate or sequential use in psychiatric drug therapy. Such products may comprise, for example, a kit comprising discrete unit dosage forms containing gaboxadol and discrete unit dosage forms containing a serotonin reuptake inhibitor, all contained in the same container or pack, e.g. a blister pack.

The above mentioned preparations for simultaneous or sequential administration may instead of a serotonin reuptake inhibitor contain another compound causing an elevation in the level of extracellular 5-HT.

Pharmacological Test of antidepressant effect of gaboxadol

The rat chronic mild stress (CMS) model of depression has a high degree of predictive validity for antidepressant activity (Willner (1997), Psychopharmacol 134:319-329). Furthermore the procedure is an appropriate model to study onset of antidepressant action in animals. (Behavioural Pharmacology 14:465-470, 2003, Sánchez, C. et al). The principle of the model is based on the relation between stress and affective disorders. Rats exposed to chronic stress will show a reduced sensitivity to rewards (e.g. a palatable sucrose solution).

Experimental Procedure chronic mild stress

Male Wistar rats (Gorzowska, Warsaw) were brought into the laboratory two months before the start of the experiment. The animals were singly housed with food and water freely available, and maintained on a 12-h light/dark cycle at a temperature of 22 ± 2 °C, except as described below.

The animals were first trained to consume a 1% sucrose solution; training consisted of eight 1h baseline tests in which sucrose was presented, in the home cage, following 14h food and water deprivation; intake was measured by weighing pre-weighed bottles containing the sucrose solution, at the end of the test. Subsequently, sucrose consumption was monitored, under similar conditions, throughout the whole experiment. On the basis of their sucrose intakes in the final baseline test, the animals were divided into two matched groups. One group of animals was subjected to a chronic mild stress procedure for a period of 8 consecutive weeks. The weekly stress regime consisted of 2 periods of food or water deprivation, 45 degree cage tilt, intermittent illumination (lights on and off every 2 h), soiled cage (250 ml water in sawdust bedding), paired housing and low intensity stroboscopic illumination (150 flashes/min), and 2 periods of no stress. All stressors were 10 - 14 h of duration and were applied individually and continuously, day and night. The other groups of animals, the unstressed controls, were housed in separate rooms and had no contact with the stressed animals. The rats were deprived of food and water for the 14 h preceding each sucrose test, but otherwise food and water were freely available in the home cage. On the basis of their sucrose intake scores following 3 weeks of stress, both stressed and control animals were divided into matched subgroups, and for the subsequent five weeks they received twice daily intraperitoneal drug injections (at approximately 10.00 and 17.00). Sucrose tests were performed at 10 a.m. on a weekly basis (Tuesdays). Different groups of animals ($n = 8$) were administered vehicle (1 ml/kg per day) or test drug. Before test sessions drugs were administered at approximately 10.00h and the sucrose tests were carried out 24h following the previous drug injection. Stress was continued throughout the entire treatment period. Body weights were assessed a baseline and by the end of drug treatment.

Results chronic mild stress

- The testing of gaboxadol in the rat chronic mild stress model showed that the compound had a significant anti-depressant-like effect. The dose of 2.5 mg/kg per day had a clear and significant effect in this model.

Gaboxadol in combination with escitalopram

- In order to modulate the activity of systems, responsible for antidepressants activity, we have characterized the interaction between gaboxadol and escitalopram (an SSRI) in a behavioural model of serotonin reuptake inhibition, the mouse 5-HTP potentiation test, and a model that is predictive of antidepressant activity, the mouse forced swim test (cf. C. Sánchez et al, *Psychopharmacology* (2003), 167:353-362).

Experimental Procedures

- Male NMRI/BOM mice (18-25 g; Bomholtgaard, Denmark) were used. The mice were housed in plastic cages (35 x 30 x 12 cm), 10 in each and habituated to the animal facilities for at least a week before test. The room temperature ($21 \pm 2^\circ\text{C}$), relative humidity ($55 \pm 5\%$), and air exchange (16 times per h) were automatically controlled. The animals had free access to commercial food pellets and tap water before test.
- Potentiation of 5-HTP-induced behaviour.
- The test procedure for studies in mice is described in detail by Hyttel et al (1992). Briefly, 30 min after s.c. administration of test compound mice were given 5-HTP (100 mg/kg, i.v.). Thereafter the animals were evaluated in their home cage during a 15-min observation period with respect to stereotypy (lateral head movements), tremor, and hind limb abduction. One point was given for each symptom being present. A total of 8-16 mice were used per dose.

Inhibition of forced swimming-induced immobility.

A mouse that is forced to swim in a spatially constrained container will exert a characteristic immobile posture. Pretreatment with an antidepressant will counteract this effect. The test

32
32

was conducted as described in detail by Sánchez and Meier (Psychopharmacol 129:197-205; 1997). Briefly, a fully automated test system with 6 swim units (2000 ml glass jars filled with 1200 ml soiled water (23 - 25°C) in which a mouse had been placed previously) was used. The assessment of immobility was performed by image analysis. Thirty minutes after
5 drug or vehicle treatment the mouse was placed into the glass jar and left in the water for a total of 6 min. The accumulated duration of immobility was measured during the last 3 min. A total of 9-18 mice were tested per dose.

Results

- 10 Gaboxadol (2.5 mg/kg) strongly potentiated the acute effects of escitalopram (0.5 to 0.025 mg/kg) in the 5-HTP potentiation test and a gaboxadol dose (2.5 mg/kg) that was not active by itself in the forced swim test potentiated the antidepressant-like effect of escitalopram (2.5 and 5 mg/kg) significantly.

Claims

1. A method for the treatment of depression comprising administering to an individual in need thereof a pharmaceutically acceptable amount of gaboxadol.
5
2. The method of claim 1 wherein gaboxadol is in the form of an acid addition salt, or a zwitter ion hydrate or zwitter ion anhydrate.
3. The method of any one of claims 1-2 wherein gaboxadol is in the form of a
10 pharmaceutically acceptable acid addition salt selected from the hydrochloride or hydrobromide salt, or in the form of the zwitter ion monohydrate.
4. The method of any one of claims 1-3 wherein the pharmaceutically acceptable amount ranges from 2.5 mg to 20 mg, such as 5 mg to 15 mg of gaboxadol per day.
15
5. The method of any one of claims 1-4 wherein gaboxadol is administered as an oral dose form.
6. The method of any one of claims 1-5 wherein gaboxadol is a solid oral dose form,
20 such as tablets or capsules, or a liquid oral dose form.
7. The method of any one of claims 1-6 wherein said gaboxadol is crystalline.
8. The method of any one of claims 1-7 wherein said individual is a human.
25
9. Use of gaboxadol for preparing a pharmaceutical composition for treating depression.
10. The use of claim 9 wherein gaboxadol is in the form of an acid addition salt, or a
30 zwitter ion hydrate or zwitter ion anhydrate.

34
34

11. The use of any one of claims 9-10 wherein gaboxadol is in the form of a pharmaceutically acceptable acid addition salt selected from the hydrochloride or hydrobromide salt, or in the form of the zwitter ion monohydrate.
- 5 12. The use of any one of claims 9-11 wherein the pharmaceutical composition comprises from 2.5 mg to 20 mg, such as 5 mg to 15 mg of gaboxadol.
13. The use of any one of claims 9-12 wherein gaboxadol is in an oral dose form.
- 10 14. The use of any one of claims 9-13 wherein gaboxadol is in a solid oral dose form, such as tablets or capsules, or a liquid oral dose form.
15. The use of any one of claims 9-14 wherein said gaboxadol is crystalline.
- 15 16. The use of any one of claims 9-15 wherein said pharmaceutical composition is for treating a human having a depression.
17. The use of gaboxadol for the preparation of a pharmaceutical composition to be used in combination with a serotonin reuptake inhibitor or any other compound, which causes an
20 elevation in the level of extracellular serotonin.
18. Use of gaboxadol for the preparation of a pharmaceutical composition useful for augmenting and/or providing faster onset of the therapeutic effect of a serotonin reuptake inhibitor or any other compound, which causes an elevation in the level of extracellular
25 serotonin.
19. Use of gaboxadol for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of an individual to be treated with or undergoing treatment with a serotonin reuptake inhibitor, or any other compound which causes an elevation in the level of
30 extracellular serotonin, wherein said individual suffers from diseases or disorders responsive to the therapeutic effect of a serotonin reuptake inhibitor or any other compound causing an elevation in the level of extracellular serotonin.

20. The use of any one of claims 17-19 wherein the serotonin reuptake inhibitor or the compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin is used in the treatment of depression, anxiety disorders and other affective disorders, eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, dysthymia, premenstrual syndrome,
5 cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder and drug abuse.
21. The use of claim 20 wherein the serotonin reuptake inhibitor or the compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin is used in the treatment of
10 depression.
22. The use of any one of claims 17 to 21 wherein the serotonin reuptake inhibitor is selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, duloxetine, dapoxetine, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine
15 or a pharmaceutically acceptable salt of any of these compounds.
23. The use of any one of claims 17 to 22 wherein the serotonin reuptake inhibitor is a selective serotonin reuptake inhibitor.
- 20 24. The use of any one of claims 17 to 23 wherein gaboxadol is in the form of an acid addition salt, or a zwitter ion hydrate or zwitter ion anhydrate.
- 25 25. The use of any one of claims 17 to 24 wherein gaboxadol is in the form of a pharmaceutically acceptable acid addition salt selected from the hydrochloride or hydrobromide salt, or in the form of the zwitter ion monohydrate.
26. The use of any one of claims 17-25 wherein the pharmaceutical composition comprises gaboxadol in an amount ranging from about 0.1 to about 2.5 mg.
- 30 27. The use of any one of claims 17-25 wherein the pharmaceutical composition comprises gaboxadol in an amount ranging from about 2.5 mg to about 20 mg.

28. The use of any one of claims 17-27 wherein gaboxadol is in an oral dose form.
29. The use of any one of claims 17-28 wherein the serotonin reuptake inhibitor or the compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin is in an oral dose
5 form.
30. The use of claim 28 wherein gaboxadol is in a solid oral dose form, such as tablets or capsules, or a liquid oral dose form.
- 10 31. The use of claim 29 wherein the serotonin reuptake inhibitor or the compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin is in a solid oral dose form, such as tablets or capsules, or a liquid oral dose form.
32. The use of any one of claims 17-31 wherein gaboxadol is crystalline.
15
33. The use of any one of claims 17-32 wherein the pharmaceutical composition prepared is adapted for simultaneous administration of gaboxadol and the serotonin reuptake inhibitor.
- 20 34. The use of any one of claims 17-33 wherein gaboxadol and the serotonin reuptake inhibitor are contained in the same unit dosage form.
35. The use of any one of claims 17-34 wherein the pharmaceutical composition prepared is adapted for sequential administration of gaboxadol and the serotonin reuptake
25 inhibitor.
36. A pharmaceutical composition comprising gaboxadol and a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor, or any other compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin, and optionally pharmaceutically acceptable carriers or diluents.
30
37. The pharmaceutical composition of claim 36 characterised in that the serotonin uptake inhibitor is selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine,

fluvoxamine, venlafaxine, duloxetine, dapoxetine, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine or a pharmaceutically acceptable salt of any of these compounds.

38. The pharmaceutical composition of any one of claims 36-37 which is adapted for
5 simultaneous administration of gaboxadol and the serotonin reuptake inhibitor.

39. The pharmaceutical composition of any one of claims 36-38 wherein gaboxadol and the serotonin reuptake inhibitor are contained in the same unit dosage form.

10 40. The pharmaceutical composition of any one of claims 36-39 wherein gaboxadol is in the form of an acid addition salt, or a zwitter ion hydrate or zwitter ion anhydrate.

41. The pharmaceutical composition of any one of claims 36-40 wherein gaboxadol is in the form of a pharmaceutically acceptable acid addition salt selected from the hydrochloride
15 or hydrobromide salt, or in the form of the zwitter ion monohydrate.

42. The pharmaceutical composition of any one of claims 36-41 wherein gaboxadol is present in an amount ranging from about 0.1 to about 2.5 mg.

20 43. The pharmaceutical composition of any one of claims 36-41 wherein gaboxadol is present in an amount ranging from about 2.5 mg to about 20 mg.

44. The pharmaceutical composition of any one of claims 36-43 wherein gaboxadol is in an oral dose form, such as a solid oral dose form, such as tablets or capsules, or a liquid oral
25 dose form.

45. The pharmaceutical composition of any one of claims 36-44 wherein the serotonin reuptake inhibitor is in an oral dose form, such as a solid oral dose form, such as tablets or capsules, or a liquid oral dose form.

30

46. The pharmaceutical composition of any one of claims 36-45 wherein gaboxadol is crystalline.

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.

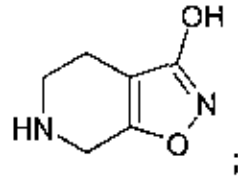
Los inhibidores de la reabsorción de serotonina selectivos (de aquí en adelante, referidos como SSRI (por sus siglas en inglés)) se han convertido en los agentes terapéuticos de elección para el tratamiento de la depresión, de ciertas formas de ansiedad y fobias sociales, dada su eficacia, buena tolerancia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

Descripción de la invención

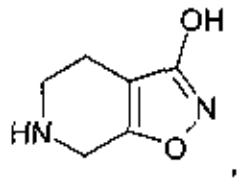
Conforme a la presente invención, se provee una composición farmacéutica para el tratamiento de la depresión.

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 anhídratos, 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

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 aquellas con ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, 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 aquellas 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.

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.

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. 56.

En un aspecto, la invención 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 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

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

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

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

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

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

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.

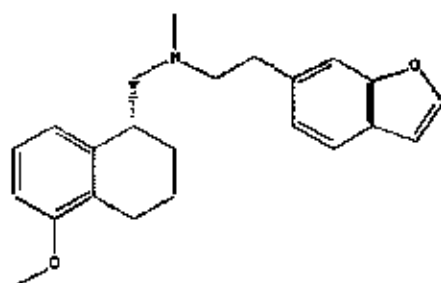
La siguiente lista comprende una cantidad de inhibidores de la reabsorción de serotonina que pueden beneficiarse con el aumento de efecto producido por gaboxadol: citalopram, escitalopram, fluoxetina, R-fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, imipramina N-óxido, desipramina, pirandamina, dazepinil, nefopam, befuralina, fezolamina, femoxetina, clomipramina, cianoimipramina, litoxetina, cericlamina, seproxetina, WY 27587, WY 27866, imeldina, ifoxetina, tiflucarbina, vicualina, milnacipran, bazinaprina, YM 922, S 33005, F 98214-TA, OPC 14523, alaproclato, cianodotepina, trimipramina, quinupramina, dotiepin, amoxapina, nitroxazepina, McN 5652, McN 5707, O1 77, Org 6582, Org 6997, Org 6906, amitriptilina, amitriptilina N-óxido, nortriptilina, CL 255.663, pirlindol, indatralina, LY 113.821, LY 214.281, CGP 6085 A, RU 25.591, napamezol, diclofensina, trazodona, EMD 68.843, BMY 42.569, NS 2389, sercloremina, nitroquipazina, ademetonina, sibutramina, clovoxamina, desmetilsubitramina, didesmetilsubitramina, clovoxamina vilazodona, N-[(1-[(6-Fluor-2-naftalenil)metil]-4-piperidinil)amino]carbonil]-3-piridíncarboxamida, [trans-6-(2-clorofenil)-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirroló-(2,1-a)isoquinolina] (McN 5707),

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

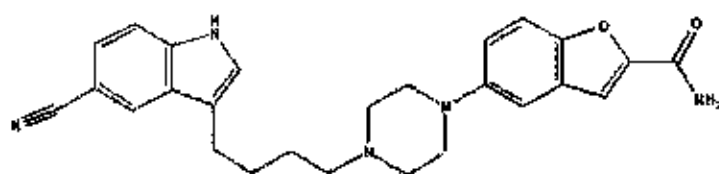
(dl)-(5 alfa,8 alfa,9 alfa)-5,8,9,10-Tetrahidro-5,9-metanobenzocicloocten-8-amina, clorhidrato (Org 6906),

-[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),

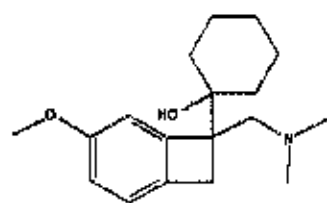
dimetil-[5-(4-nitro-fenoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il]-amina (RU 25.591),



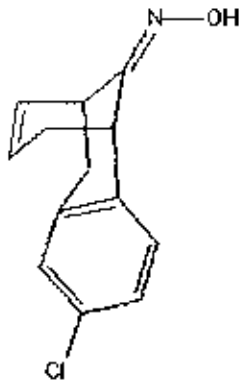
(A 80426),



(EMD 86006),



(S33005),



(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

SS
SS

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. 56

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.

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

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, glicoles, 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.

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.

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

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.

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

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-HT₇, 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.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un método para el tratamiento de la depresión, que comprende administrar a un individuo que lo necesita, una 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 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 3, en donde la cantidad farmacéuticamente aceptable varía desde 2,5 mg hasta 20 mg, tal como 5 mg a 15 mg de gaboxadol por día.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde gaboxadol se administra como una forma de 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 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 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, 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.

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

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 2,5 mg.

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 20 mg.

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

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.

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.

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.

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.

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. 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.

36. Una composición farmacéutica 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, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

37. La composición farmacéutica de la reivindicación 36, caracterizada porque 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.

38. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 36 a 37, adaptada para administración simultánea de gaboxadol y el inhibidor de la reabsorción de serotonina.

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

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

41. 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.

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

43. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41, en donde gaboxadol se presenta en una cantidad que varía desde aproximadamente 2,5 mg hasta aproximadamente 20 mg.

44. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 36 a 43, en donde gaboxadol se presenta en una forma de 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 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.

46. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 36 a 45, en donde gaboxadol es cristalino.

p. H. LUNDBECK A/S

RESUMEN

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/DK2004/000459

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/437 A61K31/445 A61K31/343 A61K31/4439 A61K31/404
A61K31/15 A61P25/18

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

EP0-Internal, EMBASE, CHEM ABS Data, SCISEARCH, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 254 668 A (PFIZER PROD INC) 6 November 2002 (2002-11-06) claims 5-9	1-16
X	CHRISTENSEN A V ET AL: "Pharmacodynamic effects and possible therapeutic uses of THIP, a specific GABA-agonist." PHARMACEUTISCH WEEKBLAD. SCIENTIFIC EDITION. 22 OCT 1982, vol. 4, no. 5, 22 October 1982 (1982-10-22), pages 145-153, XP008035614 ISSN: 0167-6555 abstract page 151, column 2, paragraph 5 - page 152, column 1, paragraph 1	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 September 2004

Date of mailing of the international search report

12. 01. 2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-9018

Authorized officer

Strack, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK2004/000459

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-8 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-16 (partially)

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-16 (partially)

Use of gaboxadol excluding combinations with compounds which cause an elevation in the level of extracellular serotonin for the treatment of depression

2. claims: 1-20, 21-46 (partially), 21, 36-46 (completely)

Use of gaboxadol in combination with compounds which cause an elevation in the level of extracellular serotonin for the treatment of depression and combinations of gaboxadol with compounds which cause an elevation in the level of extracellular serotonin

3. claims: 17-20, 22-35 (partially)

Use of gaboxadol in combination with compounds which cause an elevation in the level of extracellular serotonin for the treatment of anxiety disorders and other affective disorders

4. claims: 17-20, 22-35 (partially)

Use of gaboxadol in combination with compounds which cause an elevation in the level of extracellular serotonin for the treatment of eating disorders

5. claims: 17-20, 22-35 (partially)

Use of gaboxadol in combination with compounds which cause an elevation in the level of extracellular serotonin for the treatment of phobias

6. claims: 17-20, 22-35 (partially)

Use of gaboxadol in combination with compounds which cause an elevation in the level of extracellular serotonin for the treatment of dysthymia

7. claims: 17-20, 22-35 (partially)

Use of gaboxadol in combination with compounds which cause an elevation in the level of extracellular serotonin for the treatment of premenstrual syndrome

8. claims: 17-20, 22-35 (partially)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Use of gaboxadol in combination with compounds which cause an elevation in the level of extracellular serotonin for the treatment of cognitive disorders

9. claims: 17-20, 22-35 (partially)

Use of gaboxadol in combination with compounds which cause an elevation in the level of extracellular serotonin for the treatment of impulse control disorders

10. claims: 17-20, 22-35 (partially)

Use of gaboxadol in combination with compounds which cause an elevation in the level of extracellular serotonin for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder

11. claims: 17-20, 22-35 (partially)

Use of gaboxadol in combination with compounds which cause an elevation in the level of extracellular serotonin for the treatment of drug abuse

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/DK2004/000459

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1254668	A	06-11-2002	BR 0201524 A	10-06-2003
			CA 2384227 A1	01-11-2002
			EP 1254668 A2	06-11-2002
			JP 2003012557 A	15-01-2003
			US 2002165217 A1	07-11-2002

24
-19

25
25

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 31/437	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	PA200300956	25/06/2003	DK
	PA200400016	07/01/2004	DK
		(72) Inventor(es) CONNIE SANCHEZ BJARKE EBERT	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 25 de Enero 2006		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 29 de Diciembre 2004
	Fecha de presentación de la solicitud: 25/06/2004		N° publicación: WO2004/112786 A3
	No. de solicitud PCT/DK2004/000459		
(54) Título: GABOXADOL PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN Y OTROS TRASTORNOS AFECTIVOS			

Reivindicación(es):

1. Un método para el tratamiento de la depresión, que comprende administrar a un individuo que lo necesita, una cantidad farmacéuticamente aceptable de gaboxadol.
36. Una composición farmacéutica 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, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 95,537
FECHA : DICIEMBRE 15 DE 2005

76
76
SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Kausacion : 05329157 00000000
Fecha (MM/AA): 2005-12-22 17:37:20
Tramite : BSI SOL. PATENTE 378 FASE NACI 411 PATENTAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27496718	15/12/2005	18,030,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

086 03003-841-037-6

77 77

SUPERINDUSTRIA Y MINERÍA

Radicación: 00129157 ~~00000000~~

Fecha (SMD): 2000-12-22 17:13:12H

Trámite: 011 PCT-PATENT 178 PAGE NÚM 411 PRESENTAC

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
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 se presenta la solicitud.		()	()
- Descripción de la invención.		()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.		()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()			
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()	
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()	
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()	
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()	
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()			
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()	
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()	
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()	
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()	
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:



Fecha:

78
78

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

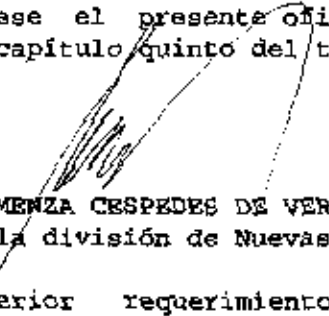
REFERENCIA	Radicación No.	5 129157
	Solicitud internacional	DK2004/00459
	Fecha inicio fase nacional	25/01/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3816

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

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

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 31 MAR. 2006
adpal