



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Y

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-699

21 EXPEDIENTE No

4 TÍTULO

LA COMBINACION DE UN INHIBIDOR DE REABSORCION

DE SEROTONINA Y AGOMELATINA.

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/16 31/343, 31/138, 31/135
A61P25/24

71 SOLICITANTE

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO

VALEBY- COPENHAGEN, DINAMARCA

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén.

22 BOGOTÁ, D C ,

202040

- FOTOCOPIA 46

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación: 06000699 00000000 Folios: 54
Fecha (MM) 2006-01-04 16:37:18 n
Tramite 011 PCT-PATENT 300 FASE NACI 411 PRESENCIAL
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 2006-02-04 Feb

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	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección Ottilavej 9 Valby Copenhagen 2500 Dinamarca	CC ☐ CE ☐	NIT ☐ Otro ☐ Cual _____
	Domicilio Valby Copenhagen Dinamarca	Numero _____	

3 REPRESENTANTE APODERADO	Nombre EMILIO FERRERO	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección Carrera 4ª No 72-35 Teléfono 347 36 11 Fax 211 86 50 E mail <u>clientes@camyp.com</u> Domicilio Bogotá Colombia	CC ☒ CE ☐	NIT ☐ Otro ☐ Cual _____
		Número 438 019 T P 31 929	

4 INVENTOR (ES) (72)	1 Sandra WILLILGERS der folio # 60 Helmsvej 38 Bagsvaerd 2880 Dinamarca
----------------------------	--

5	PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/DK2004/000464</u> Fecha <u>29 de Junio 2004</u> Publicación Internacional No <u>WO2005/002562 A1</u> Fecha <u>13 de Enero 2005</u>
---	---

6	Título (54) LA COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE REABSORCIÓN DE SEROTONINA Y AGOMELATINA
---	---

7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/16, 31/34-3, 31/138, 31/135 A61P25/24</u>
---	---

8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	<u>DK</u>	<u>4 de Julio 2003</u>	<u>PA200301031</u>

9	Comprobante de pago No <u>06-263</u> Fecha <u>3 de Enero 2006</u>
---	---

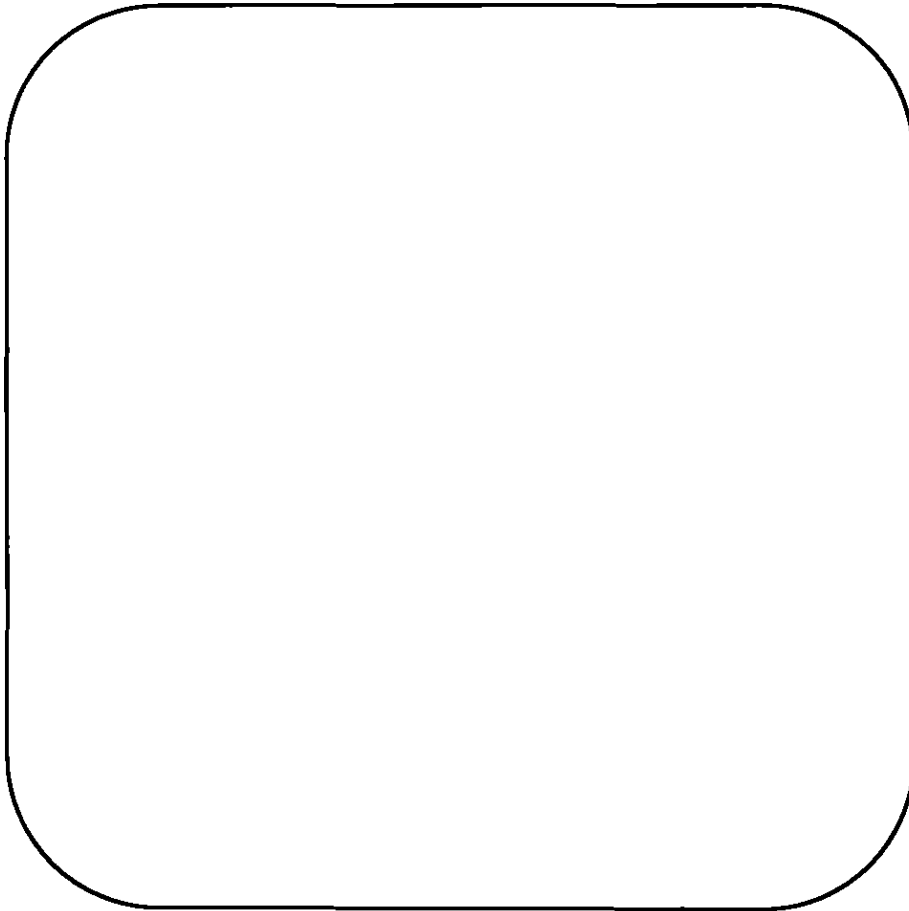
10

An x s

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463 000 oo
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE

EMILIO FERRERO

FIRMA

Emilio Ferrero

C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

DOCUMENTOS ANEXOS**1 ☒ Publicación Internacional WO 2005/002562 A1**

Descripción

Páginas 11 en el idioma originalPáginas 16 en españolReivindicaciones Numero (s) 43

Figuras Numero (s)

2 ☒ Forma PCT/ISA/210 Informe de Búsqueda Internacional**3 ☒ Extracto de publicación****NO SE PRESENTARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL**

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 January 2005 (13.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/002562 A1

- (51) International Patent Classification⁷ A61K 31/16, (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
31/343 31/138, 31/135 A61P 25/24 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
- (21) International Application Number: PCT/DK2004/000464
- (22) International Filing Date: 29 June 2004 (29.06.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data
PA200301031 4 July 2003 (04.07.2003) DK
60485,479 7 July 2003 (07.07.2003) US
- (71) Applicant (for all designated States except US) H.
LUNDBECK A/S [DK/DK] Østlundsvej 9 DK-2500 Valby
(DK).
- (72) Inventor and
(75) Inventor/Applicant (for US only) WILLIGEMS, San-
dra [GB/DK] Helmsvej 38 DK 2880 Bagsvaerd (DK).
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available). ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, 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.
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance
Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/002562 A1

(54) Title THE COMBINATION OF A SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS AND AGOMELATINE

(57) Abstract. The present invention relates to the use of a combination of agomelatine 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.

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

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

H. LUNDBECK A/S

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

Copenhagen, DENMARK

03003

06044

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 desistirse 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, cancellation in general the civil, penal, and administrative jurisdiction to those rights actions and suits instituted in matters of unfair competition. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney comprising conciliate, admit the facts of the case desist, cancel, receive, assign and defend, act done by representatives without a power of attorney."

Given and signed this / Dado y firmado hoy

11 June 1998

In/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Mejdahl Petersen

Signature, John Mejdahl Petersen
Patent Department

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA N° 12.11.25)

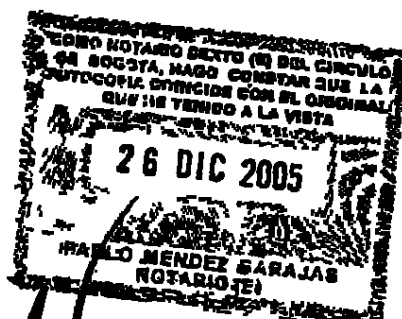
164033 06 0001 2101 12 06 98 RA
60100-02364/98 206 00 K

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* 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 person who executes 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

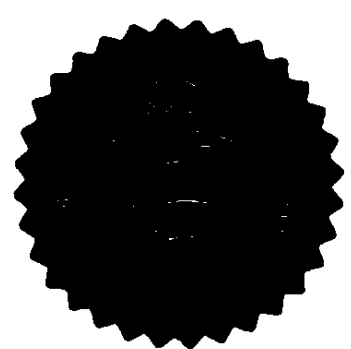
H LUNBECK A/S,

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

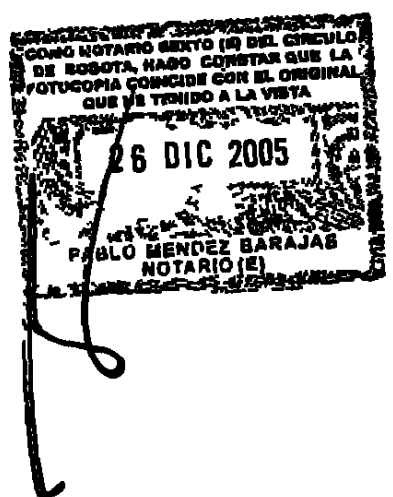
Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



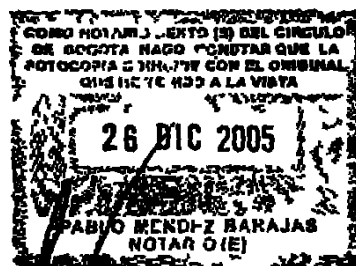
Derechos 200,- DKK



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE
ILSE GREBY
COPENHAGUE, EL 10 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.
[Signature]
INGER ELGAARD



Notary public of the
District of Columbia

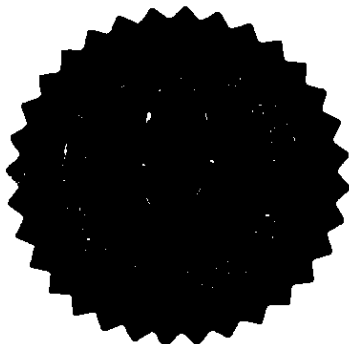




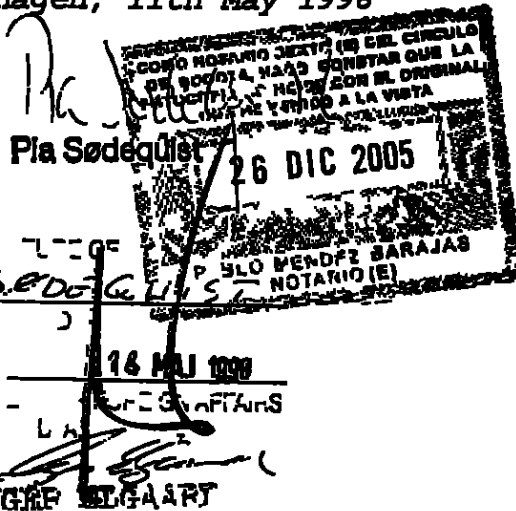
The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

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

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22 472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark



Copenhagen, 11th May 1998



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

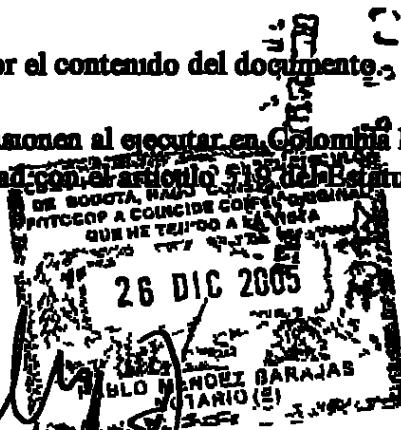
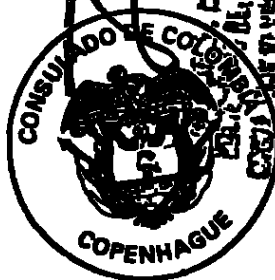
El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagará 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



RECEIVED
26 DEC 2005
21 FEB 1999

RECEIVED
26 DEC 2005
21 FEB 1999

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1051248

Carla Pineda

CUMPLIMIENTO DE LAS
FUNCIONES INDICADAS

98 JUL -1 PM 40

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BUENOS AIRES

COMO NO AMENISTRO EN LA
DE SOLITA (PAG. 10) ANO LA
POPOCO A COM. 18 CON EL REGISTRO
TEMPO A LA STA

26 DIC 2005

PAB. NH. 11 d-RAJAS
NU. RI. (F)

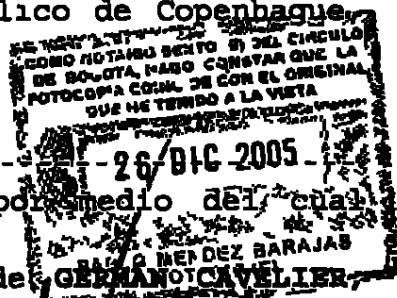
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 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 GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca (firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H LUNDBECK A/S y su representante autorizado John 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

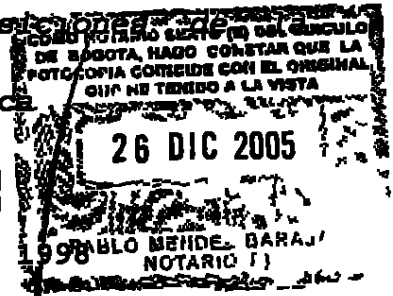
atestigua que

"H LUNDBECK A/S"
Ottilliavej 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
(firmado)
Pia Sødequist



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

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

consulares (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

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

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

Santafé de Bogotá, D C julio 8 de 1998

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

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL 14 PM 12 18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
054833
CIVIL FIRMA APTA DE ENT
DOCUMENTO DESEMPLE
LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito
JAIME A GARAVITO B
TRADUCTOR EN SERVICIO OFICIAL
Bos 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
COMO NOTARIO SEATO (N) DEL CÍRCULO
DE BOGOTÁ HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME ENVIÓ A LA VISTA
26 DIB 2005
PARA O ME E GARAJAS
NO ARIQ (E)

COMO NOTARIO DEL CÍRCULO DE SANTAFÉ DE
 BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LAS FIRMAS
Pablo H. González

 COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR
 EL TELLUS, EN ESTA NOTARIA
 SANTAFÉ DE BOGOTÁ 14 JUL 1998


COMO NOTARIO DEL CÍRCULO DE SANTAFÉ DE
 BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
 DEL DOCUMENTO ENTREGADO A LA VISTA
 26 DIC 2005
 PABLO MENDEZ RARAJAS
 NOTARIO (E)

81 SI 77 41 AR. 62
 1991-1992
 CANCELACIÓN DE LA VENTA
 1991-1992

660020
 1991-1992
 CANCELACIÓN DE LA VENTA
 1991-1992

CAVELIER

AB GADOS

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

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No 72 35
BOGOTA 8 COLOMBIA

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

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

Poderdante H LUNDBECK A/S

Poder conferido el 11-06-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No 31 929, con todas las facultades que me fueron conferidas

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

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T P A No 832

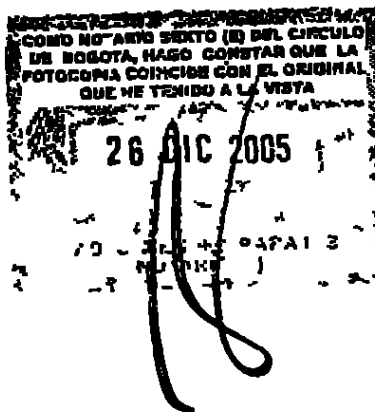
C C No 2 877 924 de Bogota

Acepto

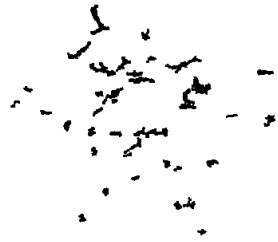
EMILIO FERRERO

T P A No 31 929

C C No 438 019 de Usaquén



2e-780-2



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

14 AGO. 1998

Ante Mí, PABLO MENDEZ BARAJAS

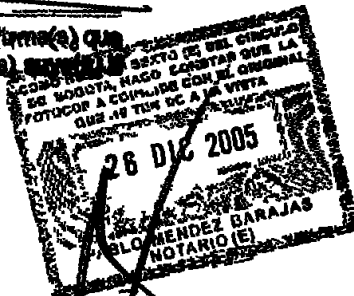
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ,

Compareció(eron)

[Signature]
2899424
438079

832-31929

El/los compareciente(s) en cuyo/que declaro/aron que la(s) firma(s) que
se arroja(n) en el presente documento es(es) la(s) *[Signature]*
que el contenido del mismo es cierto.
En consecuencia se firma esta Diligencia



[Signature]

[Signature]

COMBINATION OF A SEROTONIN REUPTAKE INHIBITOR AND AGOMELATINE

The present invention relates to the use of a combination of agomelatine 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.

Background

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

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

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

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

In 1993 an augmentation strategy with pindolol was described by Artigas et al. in *Trends Pharmacol Sci* 1993, 14 p 262-263. Artigas' idea is based on intracerebral microdialysis experiments in animals. In fact, later neurochemical studies built on the

CONFIRMATION COPY

desensitization hypothesis by Bluer and co-workers stated that the delay in therapeutic effect of antidepressants is related to a gradual desensitization of 5-HT autoreceptors (Bluer et al. *J Clin. Psychopharmacol.* 1987 7 suppl. 6 24S-35S) A key point in their hypothesis is that the effects of SSRIs on the release-controlling somatodendritic autoreceptors (5-HT_{1A}) limit the release of 5-HT in terminal areas and thus the effect of 5-HT uptake inhibition in those regions. This is supported by microdialysis experiments in rats, showing that the increase in extracellular 5-HT elicited by a single dose of an SSRI is augmented by co-administration of a 5-HT_{1A} autoreceptor antagonist (Invernizzi et al. *Brain Res* 1992 584 p 322-324 and Hjorth, S. *J Neurochem*, 1993 60 p 776-779)

10

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

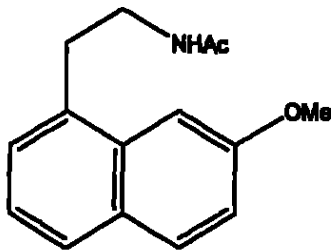
Several patent applications have been filed which cover the use of a combination of a 5-HT_{1A} antagonist and a serotonin reuptake inhibitor for the treatment of depression (see e.g. EP A2-687 472 and EP A2-714 663)

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

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

30

It has now surprisingly been found that agomelatine having the general formula



5

or pharmaceutically acceptable salts thereof may be used to augment and provide faster onset of the therapeutic effect of serotonin reuptake inhibitors

The invention

10

The present invention thus provides

The present invention relates to the use of agomelatine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition to be used in

15

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 agomelatine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition useful for

20

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 agomelatine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of depression, anxiety

25

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 with a serotonin reuptake inhibitor or any other compound, which causes an elevation in the level of extracellular serotonin.

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

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

- In a further embodiment, the invention relates to the use of agomelatine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a compound, which is a serotonin reuptake
- 15 inhibitor or a compound, which causes an elevation in the level of extracellular serotonin, for the preparation of a pharmaceutical composition or kit 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 serotonin.

- 20 The diseases responsive to a serotonin reuptake inhibitor include 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.

- 25 The term anxiety disorders is as defined above.

- In one embodiment, the present invention relates to the use of agomelatine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition as above, which is adapted for simultaneous administration of the active
- 30 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 separate compartments of the unit dosage form.

In another embodiment, the present invention relates to the use of agomelatine or a pharmaceutically acceptable salt thereof 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.

The invention also relates to a pharmaceutical composition or kit comprising agomelatine or a pharmaceutically acceptable salt thereof 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.

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.

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 agomelatine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a serotonin reuptake inhibitor or a compound, which causes an elevation in the level extracellular serotonin, to an individual in need thereof.

6

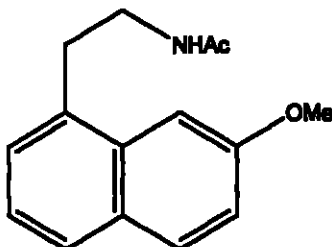
In particular the present invention relates to a method for augmenting and/or providing faster onset of the therapeutic effect of a serotonin reuptake inhibitor or any other compound, which causes an elevation in the level extracellular serotonin, comprising administering agomelatine or a pharmaceutically acceptable salt thereof to an individual
5 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.
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,
10 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
15 anxiety disorder

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

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

Agomelatine and pharmaceutically acceptable salts thereof having the general formula



are covered by EP-B1-447285. The compounds claimed therein are described as having affinity for the melatonin receptor.

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

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

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

Co-administration of agomelatine 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 agomelatine may be used as add-on therapy for the augmentation of the response to SRIs in patients where at least 40-60% reduction in symptoms has not been achieved during the first 6 weeks of treatment with an SRI.

Many antidepressants with serotonin reuptake inhibiting effect have been described in the literature. Any pharmacologically active compound which primarily or partly exerts its therapeutic effect via inhibition of serotonin reuptake in the CNS may benefit from augmentation with agomelatine.

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

5

The active ingredients according to the invention, i.e. agomelatine 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 agomelatine with a serotonin reuptake inhibitor unexpectedly shows a synergistic effect on the central nervous system (CNS). As a consequence, combination therapy using agomelatine 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
20 may be reduced or prevented altogether

Additionally combination therapy with agomelatine 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 agomelatine used in combination therapy may range from about 0.1 to about 150 mg/day particularly from about 0.1 to about 100 mg/day and more particularly from about 0.5 to about 50 mg/day and even more particularly from about 1 to about 5
30 mg/day

- Serotonin reuptake inhibitors, including the SSRIs specifically mentioned hereinabove, 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 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 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, glycols, oils, alcohols and the like in the case of oral liquid preparations such as suspensions, syrups, elixirs and solutions or solid carriers such as starches, sugars, kaolin, lubricants, binders, disintegrating agents and the like in the case of powders, pills, capsules and tablets. Because of their ease in administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage unit form, in which case solid pharmaceutical carriers are obviously employed.
- 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 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, injectables

solutions or suspensions, teaspoonfuls, tablespoonfuls and the like, and segregated multiples thereof.

Agomelatine may be administered before, during or after the administration of the serotonin reuptake inhibitor provided that the time between the administration of
5 agomelatine and the administration of the serotonin reuptake inhibitor is such that ingredients are allowed to act synergistically on the CNS. When simultaneous administration of agomelatine and a serotonin reuptake inhibitor is envisaged, a composition containing both a serotonin reuptake inhibitor and agomelatine may be
10 particularly convenient. Or agomelatine 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 agomelatine and a serotonin
15 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 agomelatine and discrete unit dosage forms containing a serotonin reuptake inhibitor, all contained in the same container or pack, e.g. a blister pack.

20

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.

Claims

1 The use of agomelatine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the
5 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

2 The use of agomelatine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the
10 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.

3 The use according to claims 1 or 2 wherein the serotonin reuptake inhibitor or the
15 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

20 4 The use according to claim 3 wherein 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
25 anxiety disorder

5 5 The use according to claim 3 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.

30 6 The use according to claims 1 to 5 wherein the tartrate salt of agomelatine is used

7 The use according to claims 1 to 6 wherein the serotonin reuptake inhibitor is
selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine,
venlafaxine, dapoxetine, nefazodone, imipramine, fenoxetine and clomipramine or a
5 pharmaceutically acceptable salt of any of these compounds.

8 The use according to claim 7 wherein the serotonin reuptake inhibitor is a
selective serotonin reuptake inhibitor

10 9 The use according to claim 8 wherein the serotonin reuptake inhibitor is selected
from citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, sertraline and paroxetine or a
pharmaceutically acceptable salt of any of these compounds.

15 10 The use of agomelatine or a pharmaceutically acceptable salt thereof 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 or kit 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 11 The use according to claim 10 for the preparation of a pharmaceutical
composition or kit useful for 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
25 attention deficit hyperactivity disorder and drug abuse

12 The use according to claim 11 for the preparation of a pharmaceutical
composition or kit useful for the treatment of anxiety disorders including general anxiety
disorder panic anxiety, obsessive compulsive disorder acute stress disorder, post trauma
30 stress disorder or social anxiety disorder

13 The use according to claim 11 for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of depression.

14 The use according to claims 10 to 13 wherein agomelatine is used in the form of a tartrate salt.

15 The use according to claims 10 to 14 wherein the serotonin uptake inhibitor is selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, nefazodone, imipramin, fenoxetone and clomipramine or a pharmaceutically acceptable salt of any of these compounds

16 The use according to claim 15 wherein the serotonin reuptake inhibitor used is a selective serotonin reuptake inhibitor

17 The use according to claim 16 wherein the selective serotonin reuptake inhibitor is citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, sertraline and paroxetine or a pharmaceutically acceptable salt of any of these compounds

18 The use according to claims 10-17 wherein the pharmaceutical composition prepared is adapted for simultaneous administration of the active ingredients

19 The use according to claim 18 wherein the active ingredients are contained in the same unit dosage form.

20 The use according to claims 10-17 wherein the pharmaceutical composition prepared is adapted for sequential administration of the active ingredients

21 The use according to claim 20 wherein the active ingredients are contained in discrete unit dosage forms

22 A pharmaceutical composition or kit comprising agomelatine or a pharmaceutically acceptable salt thereof 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

5

23 A pharmaceutical composition or kit according to claim 22 containing agomelatine in the form of the tartrate salt thereof

24 The pharmaceutical composition or kit according to claims 22 to 23 characterised in that the serotonin uptake inhibitor is selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, desipramine, nortriptyline, imipramine, fenpropion, and clomipramine or a pharmaceutically acceptable salt of any of these compounds

25 The pharmaceutical composition or kit according to claim 24 wherein the serotonin reuptake inhibitor is a selective serotonin reuptake inhibitor

26 The pharmaceutical composition or kit according to claim 25 wherein the selective serotonin reuptake inhibitor is citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, sertraline and paroxetine or a pharmaceutically acceptable salt of any of these compounds

27 The pharmaceutical composition according to claims 22 to 26 which is adapted for simultaneous administration of the active ingredients

25

28 The pharmaceutical composition according to claim 27 wherein the active ingredients are contained in the same unit dosage form.

29 The pharmaceutical composition or kit according to claims 22 to 26 which is adapted for sequential administration of the active ingredients

30

30 The pharmaceutical composition according to claim 29 wherein the active ingredients are contained in discrete dosage forms.

31 A method for the treatment of diseases or disorders responsive to a serotonin
5 reuptake inhibitor or any other compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin, comprising administering agomelatine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a serotonin reuptake inhibitor, or a compound which causes an elevation in the level extracellular serotonin, to an individual in need thereof

10 32 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 agomelatine or a pharmaceutically acceptable salt thereof to an individual to be treated with or undergoing treatment with the serotonin reuptake inhibitor or any other compound which causes an
15 elevation in the level of extracellular serotonin.

33 A method according to claims 31 to 32 wherein the individual suffers from depression, anxiety disorders and other affective disorders eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias dysthymia, premenstrual syndrome, cognitive
20 disorders impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder and drug abuse

34 The method according to claim 33 wherein the individual suffers from anxiety
disorder including general anxiety disorder panic anxiety obsessive compulsive
25 disorder, acute stress disorder post trauma stress disorder or social anxiety disorder

35 The method according to claim 33 wherein the individual suffers from depression.

36 The method according to claims 31 to 32 wherein agomelatine is used in the form
30 of the tartrate salt.

- 37 The method according to claims 31 to 32 wherein the serotonin uptake inhibitor is selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, nefazodone, imipramin, fenoxetine and clomipramine or a pharmaceutically acceptable salt of any of these compounds
- 5
- 38 The method according to claim 37 wherein the serotonin reuptake inhibitor is a selective serotonin reuptake inhibitor
- 39 The pharmaceutical composition according to claim 38 wherein the selective
- 10 serotonin reuptake inhibitor is citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, sertraline and paroxetine or a pharmaceutically acceptable salt of any of these compounds
- 40 The method according to claims 31-39 wherein the active ingredients are
- 15 administered simultaneously
- 41 The method according to claim 40 wherein the active ingredients are administered in the same unit dosage form.
- 20 42 The method according to claims 31-39 wherein the active ingredients are administered sequentially
- 43 The method according to claim 42 wherein the active ingredients are contained in two discrete unit dosage forms.
- 25

La combinación de un Inhibidor de reabsorción de serotonina y agomelatina

La presente invención se refiere al uso de una combinación de agomelatina y un inhibidor de reabsorción de serotonina (IRS) o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en el nivel de serotonina extracelular para el tratamiento de depresión y otros trastornos afectivos

Antecedentes

Los inhibidores de reabsorción de serotonina selectivos (a los que se hará referencia de aquí en más como IRSSs) se han convertido en agentes terapéuticos de primera elección en el tratamiento de depresión ciertas formas de ansiedad y fobias sociales debido que son efectivos bien tolerados y tienen un perfil de seguridad favorable en comparación con los antidepresivos tricíclicos clásicos

Sin embargo estudios clínicos sobre depresión y trastornos de ansiedad indican que la no respuesta a los IRSSs es substancial hasta en un 30 %. Otro factor si bien negado en tratamiento antidepresivo es el acatamiento que tiene un efecto bastante profundo sobre la motivación del paciente para continuar una farmacoterapia

Ante todo existe un retardo en el efecto terapéutico de los IRSSs. Algunas veces los síntomas empeoran incluso durante las primeras semanas de tratamiento. En segundo lugar la disfunción sexual es un efecto secundario común a todos los IRSSs. Sin afrontar estos problemas no es probable que tenga lugar un progreso real en la farmacoterapia de depresión y trastornos de ansiedad

A fin de resolver la no respuesta los psiquiatras hacen uso a veces de estrategias de aumentación. La aumentación de terapia antidepresiva puede lograrse a través de la co-administración de estabilizadores del estado de ánimo tales como carbonato de litio o triyodotironina o mediante el uso de electroshock

En 1993 Artigas y otro(s) describieron en *Trends Pharmacol Sci* 1993 14 pág 262–263 una estrategia de aumentación con pindolol. La idea de Artigas se basaba en experimentos de microdialisis intracerebral en animales. De hecho los estudios neuroquímicos posteriores fundamentados en hipótesis de desensibilización realizados por Blier y colaboradores establecieron que el retardo en el efecto terapéutico de antidepresivos está relacionado con una desensibilización gradual de autoreceptores de 5-HT (Blier y otro(s) *J Clin Psychopharmacol* 1987 7 suppl 6 24S–35S). Un punto clave en su hipótesis es que los efectos de los IRSSs sobre estos autoreceptores somatodendríticos de control de la liberación (5-HT_{1A}) limitan la liberación de 5-HT en áreas terminales y por consiguiente el efecto de la inhibición de la absorción de 5-HT en aquellas regiones. Esto es respaldado por experimentos de microdialisis en ratas mostrando que el aumento en el 5-HT extracelular provocado por una dosis única de un IRSS es incrementado por la co-administración de un antagonista de autoreceptor de 5-HT_{1A} (Invernizzi y otro(s) *Brain Res* 1992 584 pág 322–324 y Hjorth S *J Neurochem* 1993 60 pág 776–779).

El efecto de la administración combinada de un compuesto que inhibe la reabsorción de serotonina y un antagonista de receptor de 5-HT_{1A} ha sido evaluado en diversos estudios (Innis R B y otro(s) *Eur J Pharmacol* 1987 143 págs 1095–204 y Gartside S E *Br J Pharmacol* 1995 115 pág 1064–1070 Blier P y otro(s) *Trends in Pharmacol Science* 1994 15 220). En estos estudios se encontró que los antagonistas de receptor de 5-HT_{1A} podrían abolir el frenado inicial sobre la neurotransmisión de 5-HT inducida por los inhibidores de reabsorción de serotonina produciendo en consecuencia un aumento inmediato de la transmisión de 5-HT y un rápido comienzo de la acción terapéutica.

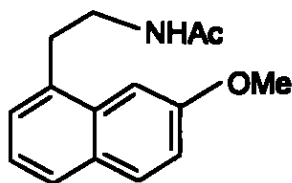
Se han presentado varias solicitudes de patente que cubren el uso de una combinación de un antagonista de 5-HT_{1A} y un inhibidor de reabsorción de sero-

tonina para el tratamiento de depresión (ver por ejemplo las EP A2 687 472 y EP A2 714 663)

Otro enfoque para incrementar el 5-HT terminal sería a través del bloqueo del autoreceptor de 5-HT_{1B}. Los experimentos de microdiálisis en ratas han mostrado ciertamente que el incremento de 5-HT hipocámpal producido por el citopram es potenciado por GMC 2 29 un antagonista de receptor de 5-HT_{1B} experimental

Se han presentado también diversas solicitudes de patente que cubren la combinación de un IRSS y un antagonista o agonista parcial de 5-HT_{1B} (WO 97/28141 WO 96/03400 EP-A 701819 y WO 99/13877)

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que la agomelatina que tiene la fórmula



puede ser utilizada para aumentar y proporcionar un comienzo más rápido del efecto terapéutico de inhibidores de reabsorción de serotonina

La invención

La presente invención proporciona por lo tanto

La presente invención se refiere al empleo de agomelatina para la preparación de una composición farmacéutica a ser utilizada en combinación con un inhibidor de reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en el nivel de serotonina extracelular

En particular la presente invención se refiere al empleo de agomelatina para la preparación de una composición farmacéutica útil para aumentar y / o proporcionar un comienzo más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de reab-

sorción de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en el nivel de serotonina extracelular

Además la presente invención se refiere al empleo de agomelatina para la preparación de una composición farmacéutica a ser utilizada en combinación con un inhibidor de reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en el nivel de serotonina extracelular para el tratamiento de depresión trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos trastornos de la alimentación tales como bulimia anorexia y obesidad fobias distimia síndrome premenstrual trastornos cognitivos trastornos de control de impulso trastornos de hiperactividad de déficit de atención y abuso de drogas

Más en particular la presente invención se refiere al uso según se ha descrito precedentemente de agomelatina para el tratamiento de depresión trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos trastornos de la alimentación tales como bulimia anorexia y obesidad fobias distimia síndrome premenstrual trastornos cognitivos trastornos de control de impulso trastornos de hiperactividad de déficit de atención y abuso de drogas en particular depresión con un inhibidor de reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en el nivel de serotonina extracelular

Los trastornos de ansiedad mencionados anteriormente incluyen trastorno de ansiedad general ansiedad de pánico trastorno compulsivo obsesivo trastorno de estrés agudo trastorno de estrés post-traumático o trastorno de ansiedad social

Tal como se lo emplea en la presente el término aumentar abarca mejoramiento del efecto terapéutico y / o potenciamiento del efecto terapéutico de un IRS o un compuesto que provoque una elevación en el nivel de 5-HT extracelular

En otra realización la invención se refiere al uso de agomelatina y un compuesto que es un inhibidor de reabsorción de serotonina o un compuesto que

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

Las enfermedades sensibles a un inhibidor de reabsorción de serotonina incluyen depresión trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos trastornos de la alimentación tales como bulimia anorexia y obesidad fobias distimia síndrome premenstrual trastornos cognitivos trastornos de control de impulso trastornos de hiperactividad de déficit de atención y abuso de drogas en particular depresión

El término trastornos de ansiedad es como se ha definido anteriormente

En una realización la presente invención se refiere al uso de agomelatina para la preparación de una composición farmacéutica como la descrita anteriormente que está adaptada para la administración simultánea de los ingredientes activos En particular tales composiciones farmacéuticas pueden contener los ingredientes activos dentro de la misma forma unitaria de dosificación por ejemplo en la misma tableta o cápsula Tales formas unitarias de dosificación pueden contener los ingredientes activos como una mezcla homogénea o en compartimentos separados de la forma unitaria de dosificación

En otra realización la presente invención se refiere al uso de agomelatina para la preparación de una composición farmacéutica o kit como se ha descrito precedentemente que están adaptados para la administración secuencial de los ingredientes activos En particular tales composiciones farmacéuticas pueden contener los ingredientes activos en formas unitarias de dosificación separadas por ejemplo tabletas o cápsulas separadas que contengan a cualquiera de los ingredientes activos Estas formas unitarias de dosificación separadas pueden

estar contenidas en el mismo recipiente o envase por ejemplo un envase de tipo blíster

Tal como se lo emplea en la presente el término kit significa una composición farmacéutica que contiene cada uno de los ingredientes activos pero en formas unitarias de dosificación separadas

La invención también se refiere a una composición farmacéutica o kit que comprende agomelatina y un compuesto que es un inhibidor de reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en el nivel de 5 HT extracelular y opcionalmente vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables

La composición farmacéutica o kit de la invención pueden estar adaptados para la administración simultánea de los ingredientes activos o para la administración secuencial de los ingredientes activos como se ha descrito anteriormente

Finalmente la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos sensibles a un inhibidor de reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en el nivel de serotonina extracelular que comprende la administración de agomelatina y un inhibidor de reabsorción de serotonina o un compuesto que provoque una elevación en el nivel de serotonina extracelular a un individuo en necesidad del mismo

En particular la presente invención se refiere a un método para aumentar y / o proporcionar un comienzo más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en el nivel de serotonina extracelular que comprende administrar agomelatina a un individuo a ser tratado con o que está sometido a un tratamiento con el inhibidor de reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en el nivel de serotonina extracelular

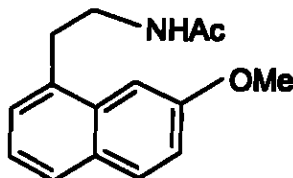
Los individuos que pueden beneficiarse con el tratamiento con una combinación como la descrita precedentemente pueden sufrir de depresión trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos trastornos de la alimentación tales como bulimia anorexia y obesidad fobias síndrome premenstrual distimia trastornos cognitivos trastornos de control de impulso trastornos de hiperactividad de déficit de atención y abuso de drogas en particular depresión

Como se ha mencionado anteriormente el trastorno de ansiedad incluye trastorno de ansiedad general ansiedad de pánico trastorno compulsivo obsesivo trastorno de estrés agudo trastorno de estrés post-traumático o trastorno de ansiedad social

La agomelatina y el inhibidor de reabsorción de serotonina pueden ser administrados simultáneamente como se ha descrito anteriormente

Alternativamente los ingredientes activos pueden ser administrados secuencialmente por ejemplo en dos formas unitarias de dosificación separadas como se ha descrito anteriormente

La agomelatina que tiene la fórmula



está protegida por la EP B1-447285 Se pretende que agomelatina abarque tanto las formas de anhidrato como la hidratada y los solvatos De acuerdo con la descripción de los compuestos reivindicados en la misma éstos tienen afinidad por el receptor de melatonina

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que la co-administración de agomelatina y un inhibidor de reabsorción de serotonina produce un incremento significativo en el nivel de serotonina en áreas terminales según se puede medir en experimentos de microdialisis en comparación con la administración del in

inhibidor de reabsorción de serotonina solo. La administración de agomelatina sola no provoca el incremento en niveles de serotonina según se puede medir en experimentos de microdialisis.

Como se ha mencionado anteriormente, los inhibidores de reabsorción de serotonina muestran retardo en el comienzo de la acción. Aún en sujetos sensibles a los IRSs, son necesarias varias semanas de tratamiento para lograr un alivio en los síntomas. La agomelatina puede proporcionar un rápido comienzo del efecto terapéutico de los inhibidores de reabsorción de serotonina.

El uso de una combinación de agomelatina y un inhibidor de reabsorción de serotonina puede reducir en gran medida la cantidad de inhibidor de reabsorción de serotonina necesaria para tratar la depresión y otros trastornos afectivos y puede de tal manera reducir los efectos secundarios causados por el inhibidor de reabsorción de serotonina. En particular, la combinación de una cantidad reducida de IRS y agomelatina puede reducir el riesgo de disfunción sexual y trastornos de sueño inducidos por IRSs.

La co-administración de agomelatina y un inhibidor de reabsorción de serotonina puede ser también útil para el tratamiento de depresión refractaria, es decir, depresión que no puede ser tratada apropiadamente mediante administración de un inhibidor de reabsorción de serotonina solo. Típicamente, la agomelatina puede ser utilizada como terapia de adición para la aumentación de la respuesta a los IRSs en pacientes en el caso de los cuales no se había logrado por lo menos 40-60 % de reducción en síntomas durante las primeras 6 semanas de tratamiento con un IRS.

Han sido descritos muchos antidepresivos con efecto de inhibición de reabsorción de serotonina en la literatura. Cualquier compuesto farmacológicamente activo que ejerza primordialmente o en parte su efecto terapéutico a través de la

inhibición de la reabsorción de serotonina en el SNC puede beneficiarse de la aumentación con agomelatina

La siguiente lista contiene una cantidad de inhibidores de reabsorción de serotonina que pueden beneficiarse de la aumentación con agomelatina: citalopram, escitalopram, fluoxetina, R-fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina, dapoxetina, nefazodona, N-óxido de imipramina, desipramina, pirandamina, dazepinil, nefopam, befuralina, fezolamina, femoxetina, clomipramina, cianoimipramina, litoxetina, cenclamina, seproxetina, WY 27587, WY 27866, imeldina, ifoxetina, tflucarbina, vicualina, milnacipran, bazinaprina, YM 922, S 33005, F 98214, TA OPC 14523, alaproclato, cianodotepina, trimipramina, quinupramina, dotiepinina, amoxapina, nitroxazepina, McN 5652, McN 5707, OI 77, Org 6582, Org 6997, Org 6906, amitriptilina, N-óxido de amitriptilina, nortriptilina, CL 255 663, pirindol, 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 y clovoxamina. Los compuestos mencionados anteriormente pueden ser utilizados en la forma de la base o de un sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma.

Otros compuestos terapéuticos que pueden beneficiarse de la aumentación con agomelatina incluyen compuestos que producen una elevación en el nivel de 5-HT extracelular en la hendidura sináptica, si bien no son inhibidores de reabsorción de serotonina. Uno de tales compuestos es tianeptina.

El listado anterior de inhibidores de reabsorción de serotonina y otros compuestos que producen una elevación en el nivel de serotonina extracelular no debe ser interpretado como limitativo.

Los IRSs que son particularmente preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, flu

voxamina venlafaxina dapoxetina nefazodona imipramina femoxetina y clomipramina

El término inhibidor de reabsorción de serotonina selectivo (IRSS) significa un inhibidor de los transportadores de monoamina que tiene un efecto inhibitorio más fuerte a nivel del transportador de serotonina que al de los transportadores de dopamina y de noradrenalina

Los inhibidores de reabsorción de serotonina selectivos (IRSSs) se cuentan entre los inhibidores de reabsorción de serotonina más preferidos utilizados de acuerdo con la presente invención IRSSs particularmente preferidos de acuerdo con la presente invención son citalopram escitalopram fluoxetina fluvoxamina sertralina o paroxetina

Los ingredientes activos de acuerdo con la invención es decir agomelatina y el IRS o un compuesto que produzca un incremento en los niveles de serotonina extracelulares pueden ser empleados en la forma de base libre o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma siendo la última obtenible mediante reacción de la forma básica con un ácido apropiado

El citalopram es utilizado preferentemente en la forma del bromhidrato o como la base el escitalopram en la forma del oxalato la fluoxetina la sertralina y la paroxetina en la forma del clorhidrato y la fluvoxamina en la forma del maleato

Como se ha mencionado anteriormente la combinación de agomelatina con un inhibidor de reabsorción de serotonina muestra inesperadamente un efecto sinérgico sobre el sistema nervioso central (SNC) Como una consecuencia la terapia de combinación usando agomelatina y dosis menores del inhibidor de reabsorción de serotonina que las normalmente empleadas en monoterapia puede ser efectiva pudiendo reducirse o evitarse completamente los efectos secundarios asociados con cantidades mayores de inhibidor de reabsorción de serotonina utilizadas en monoterapia

Adicionalmente la terapia de combinación con agomelatina utilizando una dosis normal de inhibidor de reabsorción de serotonina tiene la ventaja de que puede obtenerse un efecto eficaz sobre el SNC en el frecuente gran número de pacientes que no responden a monoterapia convencional con IRSSs

La cantidad de agomelatina utilizada en la terapia de combinación puede variar de desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 150 mg/día particularmente de desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg/día tal como de desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 50 mg/día o de desde aproximadamente 5 a aproximadamente 75 mg/día por ejemplo de alrededor de 25 mg/día

Los inhibidores de reabsorción de serotonina incluyendo los IRSSs específicamente mencionados precedentemente aquí difieren tanto en peso molecular como en actividad. En consecuencia la cantidad de inhibidor de reabsorción de serotonina utilizada en terapia de combinación depende de la naturaleza de dicho inhibidor de reabsorción de serotonina. En una realización de la invención el inhibidor de reabsorción de serotonina o el compuesto que causa aun incremento en el nivel de 5-HT extracelular es administrado en dosis más bajas que las requeridas cuando los compuestos son empleados solos. En otra realización el inhibidor de reabsorción de serotonina o el compuesto que causa un incremento en el nivel de 5-HT extracelular es administrado en dosis normales.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención se combina una cantidad apropiada de(l) (los) ingrediente(s) activo(s) en forma de sal o en forma de base en una mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable que puede adoptar una amplia variedad de aspectos en función de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se presentan de manera deseable en forma unitaria de dosificación adecuada para la administración oral, rectal, percutánea o por inyección parente-

ral Por ejemplo en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral pueden ser empleados cualesquiera de los medios farmacéuticos usuales 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 vehículos sólidos tales como almidones azúcares caolín lubricantes aglutinantes agentes de desintegración y similares en el caso de polvos píldoras cápsulas y tabletas Debido a su facilidad de administración representan las tabletas y cápsulas la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma unitaria de dosificación a los fines de una administración más fácil y mayor uniformidad de dosificación Como es empleado en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones forma unitaria de dosificación hace referencia a unidades físicamente separadas adecuadas para dosificaciones unitarias conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente(s) activo(s) calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéuticamente requendo Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son tabletas (incluyendo tabletas con muescas o recubiertas) cápsulas píldoras paquetes de polvo sellos de oblea soluciones o suspensiones inyectables cucharaditas de te cucharadas soperas y similares y múltiples separados de los mismos

La agomelatina puede ser administrada antes durante o después de la administración del inhibidor de reabsorción de serotonina con la condición de que el tiempo entre la administración de agomelatina y la administración del inhibidor de reabsorción de serotonina es tal que los ingredientes puedan actuar sinérgicamente sobre el SNC Cuando se prevé la administración simultánea de agomelatina y un inhibidor de reabsorción de serotonina puede ser particularmente con

veniente una composición que contenga tanto al inhibidor de reabsorción de serotonina como a la agomelatina. O la agomelatina y el inhibidor de reabsorción de serotonina pueden ser administrados separadamente en la forma de composiciones adecuadas. Las composiciones pueden ser preparadas como se ha descrito aquí anteriormente.

La presente invención comprende también productos que contienen agomelatina y un inhibidor de reabsorción de serotonina como una preparación de combinación para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia de drogas psiquiátrica. Tales productos pueden comprender, por ejemplo, un kit que comprende formas unitarias de dosificación separadas que contienen agomelatina y formas unitarias de dosificación separadas que contienen un inhibidor de reabsorción de serotonina, todo contenido en el mismo recipiente o envase, por ejemplo, un envase de tipo blíster.

Las preparaciones anteriormente mencionadas para administración simultánea o secuencial puede contener en lugar de un inhibidor de reabsorción de serotonina otro compuesto que produzca una elevación en el nivel de 5-HT extracelular.

Parte experimental

Estudios de microdiálisis

Tratamiento y drogas

Se utilizaron ratas macho Sprague Dawley que pesaban inicialmente 275-300 g. Los animales se alojaron bajo un ciclo de luz / oscuridad de 12 horas bajo condiciones controladas en lo que respecta a temperatura ($21 \pm 2^\circ \text{C}$) y humedad ($55 \pm 5\%$), interiores regulares con comida y agua potable disponible a voluntad.

El citalopram y la agomelatina se disolvieron en solución de cloruro de sodio y 10 % de Tween 80, respectivamente. El citalopram y la agomelatina fueron

dosificados por vía subcutánea e intraperitoneal respectivamente siendo ambos administrados al mismo tiempo

Cirugía y experimentos de microdiálisis

Los animales fueron anestesiados con hyponorm/dormicum (2 ml/kg) y se implantaron estereotáxicamente cánulas de guía intracerebrales (CMA/12) dentro del hipocampo posicionando la punta de la sonda de diálisis en el hipocampo ventral (coordenadas 5.6 mm anterior al bregma lateral -5.0 mm 8.0 mm ventral respecto del dura (Paxinos & Watson 1986). Se utilizaron tornillos de anclaje y cemento acrílico para la fijación de las cánulas de guía. Se monitoreó la temperatura del cuerpo de los animales mediante sonda rectal y se mantuvo a 37° C. Se dejó que las ratas se recuperaran de la cirugía durante 2 días siendo alojadas individualmente en jaulas. En el día del experimento se insertó una sonda de microdiálisis (CMA/12 0.5 mm de diámetro 3 mm de longitud) a través de la cánula de guía. Las sondas se conectaron a través de una placa giratoria de canal dual a una bomba de microinyección. Se comenzó la perfusión de las sondas de microdiálisis con solución de Ringer filtrada (145 mM de NaCl 3 mM de KCl 1 mM de MgCl₂ 1.2 mM de CaCl₂) poco tiempo antes de la inserción de la sonda en el cerebro y se continuó a lo largo de la duración del experimento a caudal constante de 1 µl/min. Después de 105 minutos de estabilización se iniciaron los experimentos. Los productos dializados se recogieron cada 20 minutos. Veinticuatro horas después de los experimentos las ratas fueron sacrificadas por decapitación siendo sus cerebros extraídos congelados y cortados en rebanadas (20 µm) verificándose la posición de las sondas.

Análisis de 5-HT en los productos dializados

Se analizó la concentración de 5-HT en los productos dializados por medio de HPLC con detección electroquímica. Se separaron los indoles mediante cro-

matografía de fase inversa (ODS 150 x 3 mm 3 μ m) utilizando una fase móvil que consistía en 75 mM de NaH_2PO_4 , 150 mg/l de ácido octanosulfónico sódico, 100 μ l/l de trietilamina y 10 % de acetonitrilo (pH 3.0) con un régimen de caudal de 0.4 ml/minuto. La detección electroquímica se logró utilizando un detector colométrico, ajuste de potencial a 220 mV (celda de protección a 350 mV) (Coulchem II ESA). El límite de detección para 5-HT fue de aproximadamente 1–2 fmol/muestra en base a una relación de señal respecto de ruido de 2:1.

Expresión de resultados

Los niveles de línea de base de 5-HT fueron calculados como la media de 3 muestras consecutivas inmediatamente antes de la inyección de citalopram, agomelatina o la combinación de ambos, y los datos se diagramaron como % de incremento por encima de la línea de base, normalizando los niveles de línea de base a 100 %.

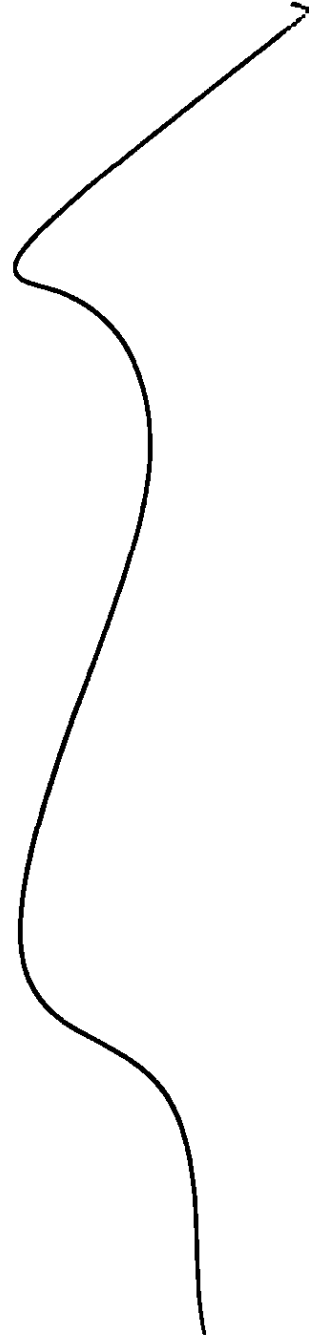
Efecto de tratamiento agudo con citalopram y agomelatina sobre niveles extracelulares de 5-HT en el hipocampo ventral

Una sola inyección de citalopram (4 mg/kg por vía subcutánea) incrementó el nivel de 5-HT extracelular a aproximadamente 300 % de la línea de base. La combinación de citalopram (4 mg/kg) y agomelatina (10 y 30 mg/kg por vía subcutánea) produjo un incremento pronunciado en los niveles de 5-HT en comparación con el efecto del citalopram solo. La agomelatina sola (30 mg/kg) no tuvo ningún efecto sobre los niveles de 5-HT.

Conclusión

La agomelatina, a dosis que demostraron ser activas en el antagonismo de receptores de 5-HT_{2C} (Millan y otro(s), JPET 306: 954–964, 2003), ha probado que refuerza el efecto del citalopram sobre los niveles de 5-HT extracelular. Dada la hipótesis de que la velocidad de comienzo de la acción y la eficacia de un IRS o

un compuesto que causa una elevación en el nivel de 5-HT extracelular en particular antidepresivos de IRSSs está directamente relacionada con el incremento inducido por la droga en el 5-HT extracelular se afirma que la agomelatina cuando es administrada en combinación con un IRS o un compuesto que causa una elevación en el nivel de 5-HT extracelular tal como un IRSS acelerará el comienzo de la acción y aumentará la eficacia de ese IRS o compuesto que causa una elevación en el nivel de 5-HT extracelular por ejemplo IRSS



Reivindicaciones

Habiendo así especialmente descrito 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 El uso de agomelatina para la preparación de una composición farmacéutica a ser utilizada en combinación con un inhibidor de reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en el nivel de serotonina extracelular

2 El uso de agomelatina para la preparación de una composición farmacéutica útil para aumentar y / o proporcionar comienzo más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en el nivel de serotonina extracelular

3 El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 en el cual el inhibidor de reabsorción de serotonina o el compuesto que provoca una elevación en el nivel de serotonina extracelular se emplean en el tratamiento de depresión trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos trastornos de la alimentación tales como bulimia anorexia y obesidad fobias distimia síndrome premenstrual trastornos cognitivos trastornos de control de impulso trastornos de hiperactividad de déficit de atención y abuso de drogas

4 El uso de acuerdo con la reivindicación 3 en el cual el inhibidor de reabsorción de serotonina o el compuesto que provoca una elevación en el nivel de serotonina extracelular se emplean en el tratamiento de trastornos de ansiedad que incluyen trastorno de ansiedad general ansiedad de pánico trastorno com

pulsivo obsesivo trastorno de estrés agudo trastorno de estrés post traumático o trastorno de ansiedad social

5 El uso de acuerdo con la reivindicación 3 en el cual el inhibidor de reabsorción de serotonina o el compuesto que provoca una elevación en el nivel de serotonina extracelular se emplean en el tratamiento de depresión

6 El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 en el cual se utiliza el anhidrato de agomelatina

7 El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 en el cual el inhibidor de reabsorción de serotonina se selecciona de citalopram escitalopram fluoxetina sertralina paroxetina fluvoxamina venlafaxina duloxetina dapoxetina nefazodona imipramina femoxetina y clomipramina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos

8 El uso de acuerdo con la reivindicación 7 en el cual el inhibidor de reabsorción de serotonina es un inhibidor de reabsorción de serotonina selectivo

9 El uso de acuerdo con la reivindicación 8 en el cual el inhibidor de reabsorción de serotonina se selecciona de citalopram, escitalopram fluoxetina fluvoxamina sertralina y paroxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos

10 El uso de agomelatina y un compuesto que es un inhibidor de reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en el nivel de serotonina extracelular para la preparación de una composición farmacéutica o un kit para el tratamiento de enfermedades o trastornos sensibles al efecto terapéutico de un inhibidor de reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en el nivel de serotonina extracelular

11 El uso de acuerdo con la reivindicación 10 para la preparación de una composición farmacéutica o un kit útil para el tratamiento de depresión trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos trastornos de la alimentación tales como bulimia anorexia y obesidad fobias distimia síndrome premenstrual trastornos cognitivos trastornos de control de impulso trastornos de hiperactividad de déficit de atención y abuso de drogas

12 El uso de acuerdo con la reivindicación 11 para la preparación de una composición farmacéutica o un kit útil para el tratamiento de trastornos de ansiedad que incluyen trastorno de ansiedad general ansiedad de pánico trastorno compulsivo obsesivo trastorno de estrés agudo trastorno de estrés post traumático o trastorno de ansiedad social

13 El uso de acuerdo con la reivindicación 11 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de depresión

14 El uso de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 13 en el cual la agomelatina se utiliza en la forma de un hidrato

15 El uso de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 14 en el cual el inhibidor de reabsorción de serotonina se selecciona de citalopram escitalopram fluoxetina sertralina paroxetina fluvoxamina venlafaxina duloxetina dapoxetina nefazodona imipramina femoxetina y clomipramina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos

16 El uso de acuerdo con la reivindicación 15 en el cual el inhibidor de reabsorción de serotonina utilizado es un inhibidor de reabsorción de serotonina selectivo

17 El uso de acuerdo con la reivindicación 16 en el cual el inhibidor de reabsorción de serotonina se selecciona de citalopram escitalopram fluoxetina fluvoxamina sertralina y paroxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos

18 El uso de acuerdo con las reivindicaciones 10 –17 en el cual la composición farmacéutica preparada está adaptada para administración simultánea de los ingredientes activos

19 El uso de acuerdo con la reivindicación 18 en el cual los ingredientes activos están contenidos en la misma forma unitaria de dosificación

20 El uso de acuerdo con las reivindicaciones 10 –17 en el cual la composición farmacéutica preparada está adaptada para administración secuencial de los ingredientes activos

21 El uso de acuerdo con la reivindicación 20 en el cual los ingredientes activos están contenidos en formas unitarias de dosificación separadas

22 Una composición farmacéutica o kit que comprende agomelatina y un compuesto que es un inhibidor de reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en el nivel de serotonina extracelular y opcionalmente vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables

23 Una composición farmacéutica o kit de acuerdo con la reivindicación 22 que contiene agomelatina en la forma del anhidrato de la misma

24 La composición farmacéutica o kit de acuerdo con las reivindicaciones 22 a 23 caracterizada porque el inhibidor de reabsorción de serotonina se selecciona de citalopram escitalopram fluoxetina sertralina paroxetina fluvoxamina venlafaxina duloxetina dapoxetina nefazodona imipramina femoxetina y clomi

pramina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos

25 La composición farmacéutica o kit de acuerdo con la reivindicación 24 en la cual el inhibidor de reabsorción de serotonina es un inhibidor de reabsorción de serotonina selectivo

26 La composición farmacéutica o kit de acuerdo con la reivindicación 25 en la cual el inhibidor de reabsorción de serotonina selectivo es citalopram escita lopram fluoxetina fluvoxamina sertralina y paroxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos

27 La composición farmacéutica o kit de acuerdo con las reivindicaciones 22 a 26 que está adaptada para administración simultánea de los ingredientes activos

28 La composición farmacéutica o kit de acuerdo con la reivindicación 27 en la cual los ingredientes activos están contenidos en la misma forma unitaria de dosificación

29 La composición farmacéutica o kit de acuerdo con las reivindicaciones 22 a 26 que está adaptada para administración secuencial de los ingredientes activos

30 La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29 en la cual los ingredientes activos están contenidos en formas de dosificación separadas

31 Un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos sensibles al efecto terapéutico de un inhibidor de reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en el nivel de serotonina extracelular

que comprende administrar agomelatina y un inhibidor de reabsorción de serotonina o un compuesto que provoque una elevación en el nivel de serotonina extracelular a un individuo en necesidad del mismo

32 Un método para aumentar y / o proporcionar un comienzo de efecto terapéutico más rápido de un inhibidor de reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en el nivel de serotonina extracelular que comprende administrar agomelatina a un individuo a ser tratado o que es sometido a tratamiento con el inhibidor de reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en el nivel de serotonina extracelular

33 Un método de acuerdo con las reivindicaciones 31 a 32 en el cual el individuo sufre de depresión trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos trastornos de la alimentación tales como bulimia anorexia y obesidad fobias distimia síndrome premenstrual trastornos cognitivos trastornos de control de impulso trastornos de hiperactividad de déficit de atención y abuso de drogas

34 El método de acuerdo con la reivindicación 33 en el cual el individuo sufre de trastornos de ansiedad que incluyen trastorno de ansiedad general ansiedad de pánico trastorno compulsivo obsesivo trastorno de estrés agudo trastorno de estrés post traumático o trastorno de ansiedad social

35 El método de acuerdo con la reivindicación 33 en el cual el individuo sufre de depresión

36 El método de acuerdo con las reivindicaciones 31 a 32 en el cual la agomelatina es utilizada en la forma del anhidrato

37. El método de acuerdo con las reivindicaciones 31 a 32, en el cual el inhibidor de reabsorción de serotonina se selecciona de 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. El método de acuerdo con la reivindicación 37 en el cual el inhibidor de reabsorción de serotonina es un inhibidor de reabsorción de serotonina selectivo.

39. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 38 en la cual el inhibidor de reabsorción de serotonina selectivo es citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina y paroxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

40. El método de acuerdo con las reivindicaciones 31 – 39, en el cual los ingredientes activos son administrados simultáneamente.

41. El método de acuerdo con la reivindicación 40 en el cual los ingredientes activos son administrados en la misma forma unitaria de dosificación.

42. El método de acuerdo con las reivindicaciones 31 – 39, en el cual los ingredientes activos son administrados secuencialmente.

43. El método de acuerdo con la reivindicación 42 en el cual los ingredientes activos están contenidos en dos formas unitarias de dosificación separadas.

p. H. LUNDBECK A/S

RETIRO FOLIO 53 = EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN.

54
53

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 263
FECHA : ENERO 3 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06000099 00000000 Folios: 54
Fecha (AMD): 2006-01-04 16:37:20
Tramite : 011 PCI-PATENT 378 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2600 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

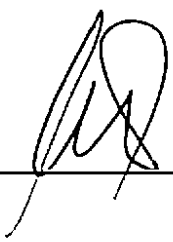
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27483194	03/01/2006	41,063,280.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

060 03003-841-040-0

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	() ✓
- 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:

CAVELIER ABOGADOS

COLO 03003-841-040-0

FCC/WPCL3003/ID-341


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 06000699 00000000 Folios: 54
 Fecha (AMP): 2006-01-04 16:37:20
 Trámite : 011 PCT-PATENT 3/0 FASE NACI 431 PRESENCIAL
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS RELACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 2006-02-04

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	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección Ottilavej 9, Valby- Copenhagen 2500 Dinamarca	CC ☐ CE ☐	NIT ☐ Otro ☐ Cual _____
	Domicilio Valby- Copenhagen Dinamarca	Número _____	

3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre EMILIO FERRERO	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección Carrera 4ª No 72-35 Teléfono 347 36 11 Fax 211 86 50 E-mail clientes@camvp.com Domicilio Bogotá, Colombia	CC ☒ CE ☐	NIT ☐ Otro ☐ Cual _____
		Número <u>438 019</u> T P <u>31 929</u>	

4 INVENTOR (ES) (72)	1. Sandra WILLILGERS Helmsvej 38, Bagsværd -2880 Dinamarca
----------------------------	--

5	PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/DK2004/000464</u> Fecha <u>29 de Junio 2004</u> Publicación Internacional No <u>WO2005/002562 A1</u> Fecha <u>13 de Enero 2005</u>
---	--

6	Título (54) LA COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE REABSORCIÓN DE SEROTONINA Y AGOMELATINA
---	--

7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/16, 31/343, 31/138, 31/135, A61P25/24</u>
---	--

8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DK</u>	(32) Fecha <u>4 de Julio 2003</u>	(31) Número de Solicitud <u>PA200301031</u>

9	Comprobante de pago No.: <u>06-263</u> Fecha: <u>3 de Enero 2006</u>
---	--

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

2 El uso de agomelatina para la preparación de una composición farmacéutica útil para aumentar y / o proporcionar comienzo más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de reabsorción de serotonina, o cualquier otro compuesto, que provoque una elevación en el nivel de serotonina extracelular

3 El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en el cual el inhibidor de reabsorción de serotonina o el compuesto, que provoca una elevación en el nivel de serotonina extracelular, se emplean en el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, trastornos de la alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control de impulso, trastornos de hiperactividad de déficit de atención y abuso de drogas

4 El uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual el inhibidor de reabsorción de serotonina o el compuesto, que provoca una elevación en el nivel de serotonina extracelular, se emplean en el tratamiento de trastornos de ansiedad que incluyen trastorno de ansiedad general, ansiedad de pánico, trastorno com-

58
57

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

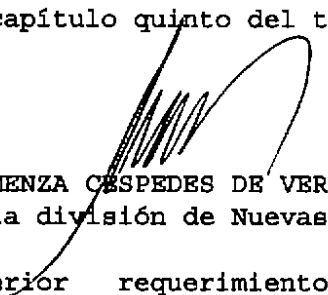
REFERENCIA	Radicación No.	6 699
	Solicitud internacional	DK2004//000464
	Fecha inicio fase nacional	04/02/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2656

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 Unica 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 03 MAR. 2006
jramos

12



030306.