



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-21581

54. TÍTULO

COMBINACION DE UN INHIBIDOR DE LA REABSORCION DE
SERETONINA Y AMOXAPINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/553, 31/343, A61P25/24, 25/22
C07D267/20

71. SOLICITANTE

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO

Valby-Copenhagen, Dinamarca.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

202040



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 0602181C-000000000
Fecha (MM/DD): 2006-03-03 17:02:06
Tramite : 011 PCI-PARENT 378 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2006-DIVISION DE NEGOCIOS OPERACIONALES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 04-04-2006

SOLICITUD DE

- 1 ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

- | | | | |
|---|--|---|--|
| <div>2</div> SOLICITANTE
(71) | Nombre H. LUNDBECK A/S
sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca

Dirección Ottiliavej 9,
Valby- Copenhagen 2500
Dinamarca

Domicilio Valby- Copenhagen
Dinamarca | IDENTIFICACIÓN

C C ☐ NIT ☐
C E ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____ | |
| <div>3</div> REPRESENTANTE O APODERADO | Nombre EMILIO FERRERO
Dirección. Carrera 4ª No 72-35
Teléfono 347 36 11
Fax 211 86 50
E-mail clientes@camyp.com
Domicilio Bogotá, Colombia | IDENTIFICACIÓN

C C ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

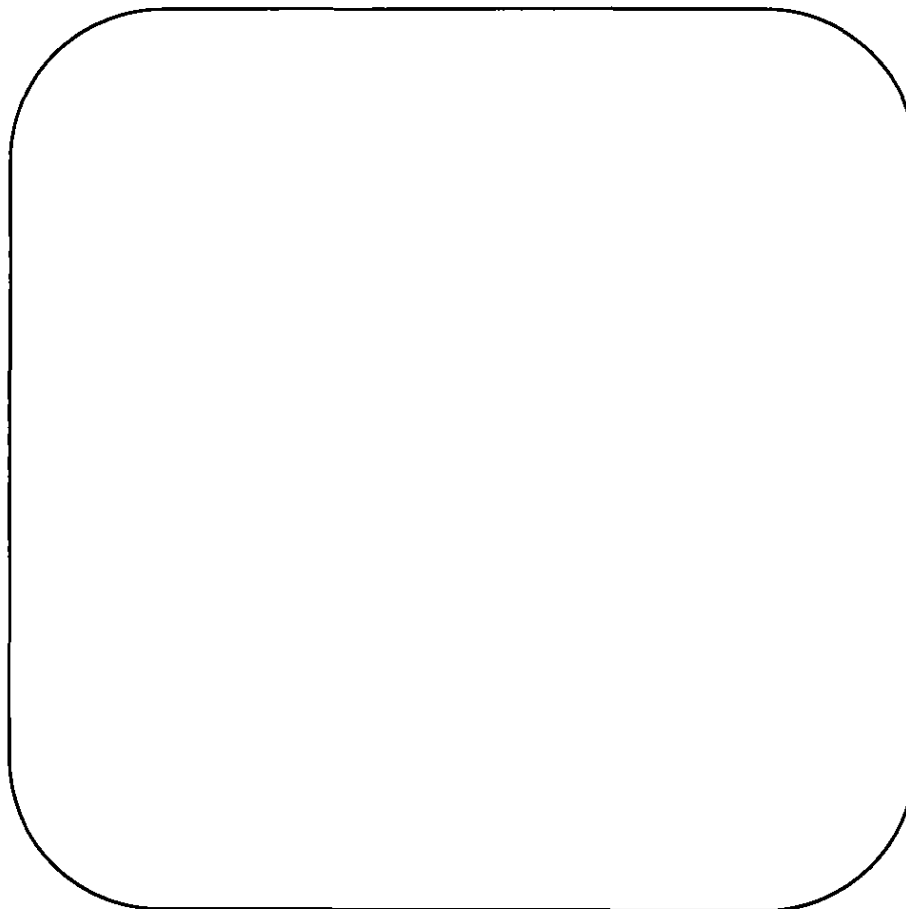
Número 438 019 T P 31 929 | |
| <div>4</div> INVENTOR (ES)
(72) | <div>1. Thomas Ivo Franciscus Hubert CREMERS
 Plantsoenstr 12,
 Groningen KV – 9717
 Holanda</div> <div>2. Sandra Hogg WILLIGERS
 Helmsvej 38,
 Bagsværd -2880
 Dinamarca</div> <div>3. Jørn ARNT
 Svend Gørges Vej 11 A,
 Solrød Strand- 2680
 Dinamarca</div> | | |
| <div>5</div> PCT (86)
Solicitud Internacional No <u>PCT/DK2004/000580</u> Fecha <u>1º de septiembre de 2004</u>
Publicación Internacional No <u>WO 2005/023266 A1</u> Fecha <u>17 de marzo de 2005</u> | | | |
| <div>6</div> Título (54)
COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA REABSORCIÓN DE SEROTONINA Y AMOXAPINA | | | |
| <div>7</div> Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/553, 31/343, A61P 25/24, 25/22</u>
<u>C07D 267/20</u> | | | |
| <div>8</div> Prioridad
SI ☒ NO ☐ | (33) País de Origen
<u>DK.</u> | (32) Fecha
<u>4 de Septiembre de 2003</u> | (31) Número de Solicitud
<u>PA 2003 01269</u> |
| <div>9</div> Comprobante de pago No.: <u>06-14 045</u> Fecha: <u>20 de febrero de 2006</u> | | | |

10

An xos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463 000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C C 438 019 de Usaquén T.P 31 929

FCC

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/023266 A1

Descripción:

Páginas 18 en el idioma original

Páginas 33 en español

Reivindicaciones: Número (s) 18

Figuras: Número (s) 1

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

NO SE PRESENTARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

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

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

H. LUNDBECK A/S

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

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

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

Signature
John Meidahl Petersen
Patent Department

164033 36 0001.2101 12.35.9S RA
60100-02364/98 200.00 K

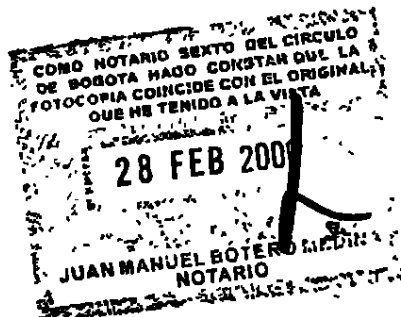
03 03
06 11

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 490 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,

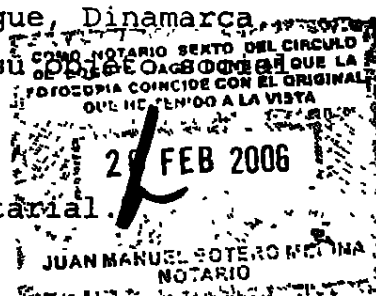
que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su actividad 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.

P. A. Elgaard
INGER ELGAARD

Notary public of C.R.
Denmark

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 FEB 2006
JUAN MANUEL GONZALEZ MEDINA
NOTARIO



6

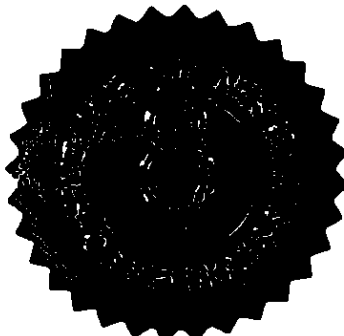
The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

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

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

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

COPIA NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE MADRID. HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
FOTOCOPIADO TENIDO A LA VISTA
28 FEB 2006
MAJESTAD REYERD M. NA
NOTARIO



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist
Pia Sødequist

THE DANISH COMMISSIONER
Pia Sødequist
18 MAY 1998
FOR THE DANISH COMMISSIONER
[Signature]
INGEBORG STIGFART

2

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

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

CERTIFICA

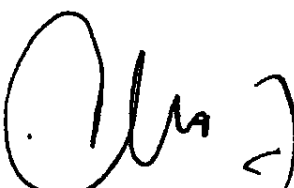
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

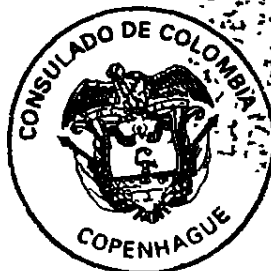
Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

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

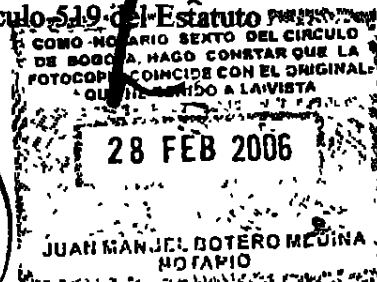
"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1998.


CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia



Pagado Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

651248
Alba Aguado
SECRETARÍA GENERAL
DE DOCUMENTOS Y
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL -1 P.M. 2:10

mtf
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ

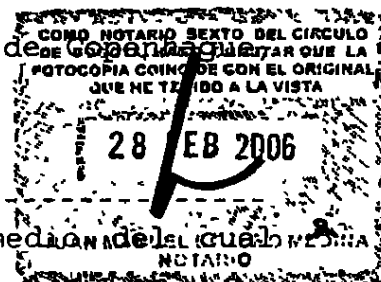
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 FEB 2006
JUAN MANUEL BÓTERO MEJÍA
NOTARIO

8

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

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

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



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

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

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

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

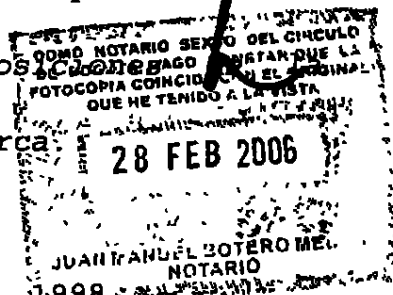
atestigua que

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

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

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist



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

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

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

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

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

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

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 14 PM 12:18

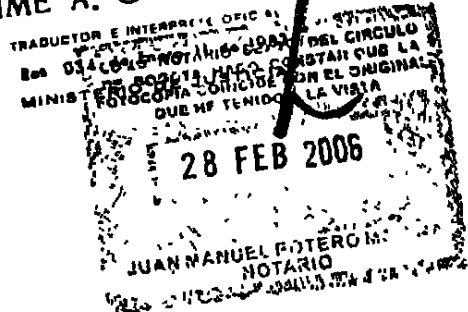
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

054833

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito
JAIME A. GARAVITO



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE
 BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRM(A)S
Juan M. Botero Medina
 CONCORDAN CON LA FORMA REGISTRADA POR
 EL CÍRCULO, EN ESTA NOTARÍA
 SANTAFÉ DE BOGOTÁ
 14 JUL 1998
 REPUBLICA DE COLOMBIA
 SANTAFÉ DE BOGOTÁ

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
 DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
 QUE HE TENIDO A LA VISTA
 28 FEB 2006
 JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
 NOTARIO

81-11-21-46-62
 28 FEB 2006
 10:10 AM

020020
 03 JUL 2006
 10:10 AM

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

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

Poderdante: H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

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

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

Señor Jefe,


GERMAN CAVELIER
T.P.A. No. 282 FEB 2006
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTO DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL
Bogotá, D. C. 14 AGO. 1998
A la M. PABLO MENDEZ BARRAGAN
NOTARIO SEXTO DE BOGOTÁ
C. Notario (eror)

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
COPIA QUE SE ME PRESENTA
CONCIDE CON EL ORIGINAL

438019

832-31429

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

[Signature]

[Signature]
PABLO MENDEZ BARRAGAN
BOGOTÁ

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 March 2005 (17.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/023266 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/553,
31/343, A61P 25/24, 25/22

(DK). ARNT, Jørn [DK/DK], Svend Gønges Vej 11 A,
DK-2680 Solrød Strand (DK)

(21) International Application Number:
PCT/DK2004/000580

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, 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

(22) International Filing Date:
1 September 2004 (01 09 2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data.
PA 2003 01269 4 September 2003 (04 09 2003) DK
60/500,792 4 September 2003 (04 09 2003) US

(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)

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CREMERS,
Thomas, Ivo, Franciscus, Hubert [NL/NL], Plantsoenstr
12, NL-9717 KV Groningen (NL) WILLIGERS, San-
dra, Hogg [GB/DK], Helmsvej 38, DK-2880 Bagsvaerd

Published:

— with international search report

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



WO 2005/023266 A1

(54) Title: THE COMBINATION OF A SEROTONIN REUPTAKE INHIBITOR AND AMOXAPINE

(57) Abstract: The present invention relates to the use of a combination of Amoxapine 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

13

The combination of a serotonin reuptake inhibitor and Amoxapine

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

Background

Selective serotonin reuptake inhibitors (hereinafter referred to as SSRIs) have become first
10 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
15 SSRIs is substantial, up to 30%. Another, often neglected, factor in antidepressant treatment is compliance, which has a rather profound effect on the patient's motivation to continue pharmacotherapy.

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

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

In 1993, an augmentation strategy with pindolol was described by Artigas et al. in *Trends*
30 *Pharmacol. Sci.* 1993, 14, p 262-263. Artigas' idea is based on intracerebral microdialysis experiments in animals. In fact, later neurochemical studies built on the desensitization hypothesis by Blier and co-workers stated that the delay in therapeutic effect of antidepressants is related to a gradual desensitization of 5-HT autoreceptors (Blier et al. *J.*

Clin Psychopharmacol. 1987, 7 suppl 6, 24S-35S). A key point in their hypothesis is that the effects of SSRIs on the release-controlling somatodendritic autoreceptors (5-HT_{1A}) limit the release of 5-HT in terminal areas and thus the effect of 5-HT uptake inhibition in those regions. This is supported by microdialysis experiments in rats, showing that the increase in
5 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)

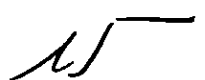
The effect of combined administration of a compound that inhibits serotonin reuptake and a
10 5-HT_{1A} receptor antagonist has been evaluated in several studies (Innis, R B et al *Eur. J. Pharmacol.* 1987, 143, p. 1095-204 and Gartside, S.E., *Br. J. Pharmacol*, 1995, 115, p 1064-1070, Blier, P. et al. *Trends in Pharmacol. Science* 1994, 15, 220). In these studies it was found that 5-HT_{1A} receptor antagonists would abolish the initial brake on 5-HT neurotransmission induced by the serotonin reuptake inhibitors and thus produce an
15 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).

20 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.

25 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 **Summary of the invention**



It has now surprisingly been found that Amoxapine or pharmaceutically acceptable salts thereof may be used to augment and provide faster onset of the therapeutic effect of serotonin reuptake inhibitors.

- 5 In one aspect the invention relates to use of Amoxapine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition to be used in combination with a serotonin reuptake inhibitor or any other compound, which causes an elevation in the level of extracellular serotonin.
- 10 In another aspect the invention relates to use of Amoxapine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition useful for augmenting and/or providing faster onset of the therapeutic effect of a serotonin reuptake inhibitor or any other compound, which causes an elevation in the level of extracellular serotonin.
- 15 In a further aspect the invention relates to a pharmaceutical composition or kit comprising Amoxapine 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.
- 20 In a further aspect the invention relates to a method for the treatment of diseases or disorders responsive to a serotonin reuptake inhibitor or any other compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin, comprising administering Amoxapine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a serotonin reuptake inhibitor, or a compound
- 25 which causes an elevation in the level of extracellular serotonin, to an individual in need thereof.
- In a further aspect the invention relates to use of Amoxapine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor, or any other
- 30 compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin, for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of diseases or disorders responsive to the therapeutic effect of a serotonin reuptake inhibitor or any other compound causing an elevation in the level of extracellular serotonin.

16

In a further aspect the invention relates to the use of Amoxapine 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 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

In a further aspect the invention relates to a method for augmenting and/or providing faster onset of the therapeutic effect of a serotonin reuptake inhibitor, or any other compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin, comprising administering Amoxapine 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 elevation in the level of extracellular serotonin.

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

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

In a further embodiment, the serotonin reuptake inhibitor or the compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin is used in the treatment of psychoses, including schizophrenia and schizoaffective disorders.

In a further embodiment the serotonin reuptake inhibitor is selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine,

5

nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine or a pharmaceutically acceptable salt of any of these compounds. Just to clarify, each of the serotonin reuptake inhibitors specified above is intended to be an individual embodiment. Accordingly, each of them and the use thereof may be claimed individually.

5

In a further preferred embodiment, the serotonin reuptake inhibitor is escitalopram

In a further preferred embodiment, the serotonin reuptake inhibitor is citalopram.

10

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

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

15

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

20

Description of the invention

The present invention relates to the use of Amoxapine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition to be used in combination with a serotonin reuptake inhibitor or any other compound, which causes an elevation in the level of extracellular serotonin.

25

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

30

JD

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

10

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.

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

In a further embodiment, the invention relates to the use of Amoxapine or a
20 pharmaceutically acceptable salt thereof and a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor, or a compound, which causes an elevation in the level of extracellular serotonin, for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of diseases or disorders responsive to the therapeutic effect of a serotonin reuptake inhibitor, or any other compound, which causes an elevation in the level of extracellular serotonin

25

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

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

The term anxiety disorders is as defined above.

10 In one embodiment, the present invention relates to the use of Amoxapine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition as above, which is adapted for simultaneous administration of the active ingredients. In particular, such pharmaceutical compositions may contain the active ingredients within the same unit dosage form, e.g. in the same tablet or capsule. Such unit
15 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 Amoxapine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a pharmaceutical
20 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.

25 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 Amoxapine or
30 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

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

- 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
15 administering Amoxapine 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 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, psychosis, eating disorders
20 such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, premenstrual syndrome, dysthymia, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder, psychosis, and drug abuse, in particular depression.

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

Psychosis includes but is not limited to schizophrenia and schizoaffective disorders.

- 30 Amoxapine and the serotonin reuptake inhibitor may be administered simultaneously as described above.

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

It has now, surprisingly, been found that co-administration of Amoxapine and a serotonin reuptake inhibitor produces a significant increased response in an animal model predictive of antidepressant effect, the 5-HT microdialysis model, compared to the administration of the serotonin reuptake inhibitor alone. Administration of Amoxapine alone causes no significant effect in the 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. Amoxapine may provide fast onset of therapeutic effect of serotonin reuptake inhibitors

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

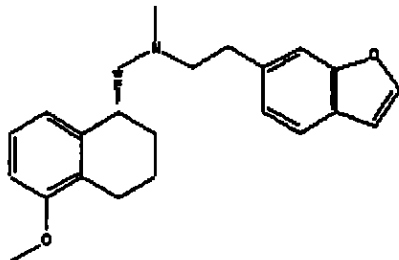
Co-administration of Amoxapine and a serotonin reuptake inhibitor may also be useful for the treatment of refractory depression, i.e. depression, which cannot be treated appropriately by administration of a serotonin reuptake inhibitor alone. Typically, Amoxapine may be used as add-on therapy for the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

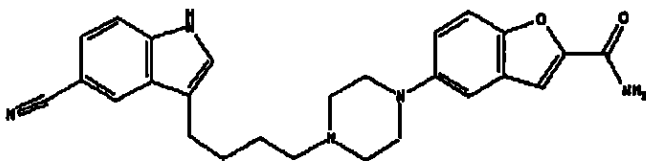
The following list contains a number of serotonin reuptake inhibitors, which may benefit from augmentation with Amoxapine: citalopram, escitalopram, fluoxetine, R-fluoxetine,

- sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, duloxetine, dapoxetine, nefazodone, imipramine, imipramine N-oxide, desipramine, pirandamine, dazepinil, nefopam, befuraline, fezolamine, femoxetine, clomipramine, cianoimipramine, litoxetine, cericlamine, seproxetine, WY 27587, WY 27866, imeldine, ifoxetine, tiiflucarbine, viqualine,
- 5 milnacipran, bazinaprine, YM 922, S 33005, F 98214-TA, OPC 14523, alaproclate, cyanodothepine, trimipramine, quinupramine, dothiepin, Amoxapine, nitroxazepine, McN 5652, McN 5707, OI 77, Org 6582, Org 6997, Org 6906, amitriptyline, amitriptyline N-oxide, nortriptyline, CL 255.663, pirlindole, indatraline, LY 113.821, LY 214.281, CGP 6085 A, RU 25 591, napamezole, diclofensine, trazodone, EMD 68.843, BMY 42 569, NS
- 10 2389, serclorephine, nitroquipazine, ademethionine, sibutramine and clovoxamine. The compounds mentioned above may be used in the form of the base or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof. Each of the serotonin reuptake inhibitors specified above is intended to be an individual embodiment. Accordingly, each of them and the use thereof may be claimed individually.
- 15 Typically, compounds such as citalopram, escitalopram, fluoxetine, R-fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, desmethylvenlafaxine, duloxetine, dapoxetine, vilazodone, nefazodone, imipramine, imipramine N-oxide, desipramine, pirandamine, dazepinil, nefopam, befuraline, fezolamine, femoxetine, clomipramine, cianoimipramine,
- 20 litoxetine, cericlamine, seproxetine, imeldine, ifoxetine, indeloxazine, tiiflucarbine, viqualine, milnacipran, bazinaprine, alaproclate, cyanodothepine, trimipramine, quinupramine, dothiepin, Amoxapine, nitroxazepine, roxindole, amitriptyline, amitriptyline N-oxide, nortriptyline, pirlindole, indatraline, napamezole, diclofensine, trazodone, serclorephine, nitroquipazine, ademethionine, sibutramine, desmethylsibutramine,
- 25 didesmethylsibutramine, clovoxamine vilazodone, N-[(1-[(6-Fluoro-2-naphthalenyl)methyl]-4-piperidinyl)amino]carbonyl]-3-pyridine carboxamide (WY 27587), [trans-6-(2-chlorophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydropyrrolo-(2,1-a)isoquinoline] (McN 5707),
- 30 (dl-4-exo-amino-8-chloro-benzo-(b)-bicyclo[3.3.1]nona-2-6 alpha(10 alpha)-diene hydrochloride)(Org 6997), (dl)-(5 alpha,8 alpha,9 alpha)-5,8,9,10-Tetrahydro-5,9- methanobenzocycloocten-8-amine hydrochloride (Org 6906),

-[2-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinyl]ethyl]-3-isopropyl-6-(methylsulphonyl)-3,4-dihydro-1H-2,1,3-benzothiadiazine-2,2-dioxide (LY393558), [4-(5,6-dimethyl-2-benzofuranyl)-piperidine] (CGP 6085),
dimethyl-[5-(4-nitro-phenoxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-yl]-amine (RU
5 25 591),

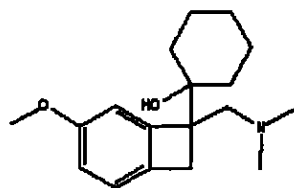


(A 80426),

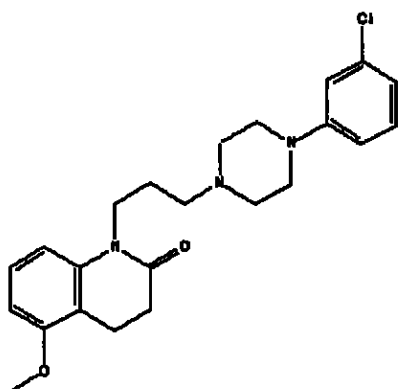


(EMD 86006),

10

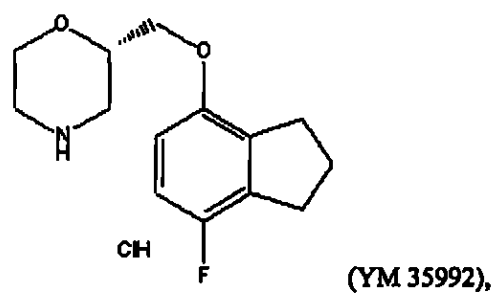
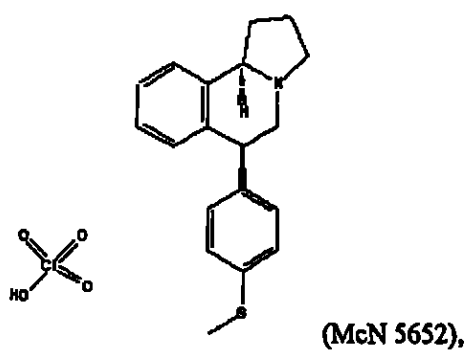


(S33005),

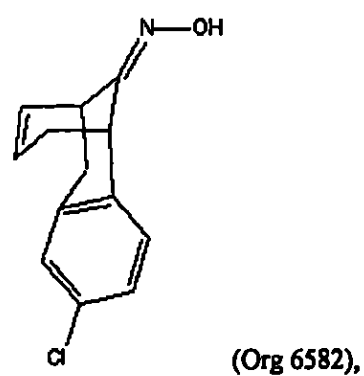


(OPC 14523),

24



5



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

Other therapeutic compounds which may benefit from augmentation with Amoxapine include compounds, which causes an elevation in the extracellular level of 5-HT in the

synaptic cleft, although they are not serotonin reuptake inhibitors. One such compound is tianeptine.

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

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

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

15

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

20

The active ingredients according to the invention, i.e. Amoxapine 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.

25

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.

30

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

associated with the larger amounts of serotonin reuptake inhibitor used in monotherapy may be reduced or prevented altogether

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

The amount of Amoxapine used in combination therapy may range from about 0.001 to
10 about 1 g/day, such as from about 0.001 to about 0.1 mg/day, about 0.1 to about 1 mg/day,
about 1 mg/day to about 10 mg/day, about 10 mg/day to about 100 mg/day and from about
100 mg/day to about 1 g/day.

Serotonin reuptake inhibitors, including the SSRIs specifically mentioned hereinabove,
15 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
20 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
25 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,
30 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

27

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

Amoxapine may be administered before, during or after the administration of the serotonin reuptake inhibitor provided that the time between the administration of Amoxapine and the administration of the serotonin reuptake inhibitor is such that ingredients are allowed to act synergistically on the CNS. When simultaneous administration of Amoxapine and a serotonin reuptake inhibitor is envisaged, a composition containing both a serotonin reuptake inhibitor and Amoxapine may be particularly convenient. Alternatively, Amoxapine 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 Amoxapine and a serotonin reuptake inhibitor as a combination preparation for simultaneous, separate or sequential use in psychiatric drug therapy. Such products may comprise, for example, a kit comprising discrete unit dosage forms containing Amoxapine and discrete unit dosage forms containing a serotonin reuptake inhibitor, all contained in the same container or pack, e.g. a blister pack.

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

Experimental part

Animals

Male albino rats of a Wistar-derived strain (285-320 g, Harlan, Zeist, The Netherlands) were used for the experiments. Upon surgery, rats were housed individually in plastic cages (35 x 35 x 40 cm), and had free access to food and water. Animals were kept on a 12 h light schedule (light on 7:00 a.m.). The experiments are concordant with the declarations of Helsinki and were approved by the animal care committee of the faculty of mathematics and natural science of the University of Groningen.

10 *Drugs*

The following drugs were used: escitalopram oxalate and amoxapine (Lundbeck A/S, Copenhagen, Denmark).

Surgery

15 Microdialysis of brain serotonin levels was performed using home made I-shaped probes, made of polyacrylonitrile / sodium methyl sulfonate copolymer dialysis fiber (i.d. 220 μ m, o.d. 0.31 μ m, AN 69, Hospal, Italy). Preceding surgery rats were anaesthetised using isoflurane (O_2/N_2O ; 300/300 ml/min). Lidocaine-HCl, 10 % (m/v) was used for local anaesthesia. Rats were placed in a stereotaxic frame (Kopf, USA), and probes were inserted into Ventral Hippocampus (V Hippo, L +4.8 mm, IA. +3.7 mm, V. -8.0 mm) (Paxinos and Watson, 1982). After insertion, probes were secured with dental cement.

Microdialysis experiments

Rats were allowed to recover for at least 24 h. Probes were perfused with artificial cerebrospinal fluid containing 147 mM NaCl, 3.0 mM KCl, 1.2 mM $CaCl_2$, and 1.2 mM $MgCl_2$, at a flow-rate of 1.5 μ l/min (Harvard apparatus, South Natick, Ma., USA). 15 minute microdialysis samples were collected in HPLC vials containing 7.5 μ l 0.02 M acetic acid for serotonin analysis.

30 *Serotonin analysis*

Twenty- μ l microdialysate samples were injected via an autoinjector (CMA/200 refrigerated microsampler, CMA, Sweden) onto a 100 x 2.0 mm C18 Hypersil 3 μ m column (Bester, Amstelveen, the Netherlands) and separated with a mobile phase consisting of 5 g/L di-

ammoniumsulfate, 500 mg/L EDTA, 50 mg/L heptane sulphonic acid, 4 % methanol v/v, and 30 µl/L of triethylamine, pH 4.65 at a flow of 0.4 ml/min (Shimadzu LC-10 AD). 5-HT was detected amperometrically at a glassy carbon electrode at 500 mV vs Ag/AgCl (Antec Leyden, Leiden, The Netherlands). The detection limit was 0.5 fmol 5-HT per 20 µl sample (signal to noise ratio 3).

Data presentation and statistics

Four consecutive microdialysis samples with less than 20 % variation were taken as control and set at 100 %. Data are presented as percentages of control level (mean $\pm$ S.E.M.) in time.

Statistical analysis was performed using Sigmastat for Windows (SPSS, Jandel Corporation). Treatments were compared versus controls using two way analysis of variance (ANOVA) for repeated measurements, followed by Student Newman Keuls test. Drug effects were evaluated using one way ANOVA for repeated measures on ranks. Level of significance level was set at $p < 0.05$.

Results

Co-administration of escitalopram with amoxapine on 5-HT levels in ventral hippocampus

- 5 Administration of both doses of amoxapine (1 and 10 $\mu\text{mol/kg s.c.}$) did not induce any significant effects on hippocampal 5-HT levels ($X^2_{16}=16.6$ $P=0.08$, $X^2_{10}=9.63$, $P=0.47$). Co-administration of escitalopram (1.5 $\mu\text{mol/kg s.c.}$) with 1 $\mu\text{mol/kg s.c.}$ of amoxapine did not induce an augmented effect of escitalopram on 5-HT levels (Treatment $F(1,13)=0.464$, $P=0.50$). Co-administration of 10 $\mu\text{mol/kg s.c.}$ of amoxapine with 1.5 $\mu\text{mol/kg}$ escitalopram
- 10 significantly augmented the increase in 5-HT levels (Treatment $F(1,8)=7.35$, $P=0.0265$, Treatment versus time $F(1,106)=6.34$, $P<0.0001$). Posthoc analysis revealed significant differences at $t=75$ and 90 minutes (see Fig. 1)

Claims:

1. The use of Amoxapine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition to be used in combination with a serotonin reuptake inhibitor or any other compound, which causes an elevation in the level of extracellular serotonin.
- 2 The use of Amoxapine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition useful for augmenting and/or providing faster onset of the therapeutic effect of a serotonin reuptake inhibitor or any other compound, which causes an elevation in the level of extracellular serotonin.
3. The use according to claims 1 or 2 wherein the serotonin reuptake inhibitor or the compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin is used in the treatment of depression, anxiety disorders and other affective disorders, eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, dysthymia, premenstrual syndrome, cognitive disorders, impulse control disorders, attention deficit hyperactivity disorder, psychosis, including schizophrenia and schizoaffective disorders and drug abuse.
- 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 anxiety disorder.
- 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.
6. The use according to claims 1 to 5 wherein the serotonin reuptake inhibitor is selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine or a pharmaceutically acceptable salt of any of these compounds.

- 7 The use according to claims 1-6 wherein the serotonin reuptake inhibitor is a selective serotonin reuptake inhibitor
- 5 8. The use according to claims 1-7 wherein the pharmaceutical composition prepared is adapted for simultaneous administration of the active ingredients.
9. The use according to claim 8 wherein the active ingredients are contained in the same unit dosage form
- 10 10 The use according to claims 1-7 wherein the pharmaceutical composition prepared is adapted for sequential administration of the active ingredients
- 11 A pharmaceutical composition comprising Amoxapine 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.
- 15 12. The pharmaceutical composition according to claims 11 characterised in that the serotonin uptake inhibitor is selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine or a pharmaceutically acceptable salt of any of these compounds.
- 20 13 The pharmaceutical composition according to claims 11 to 12 which is adapted for simultaneous administration of the active ingredients.
- 25 14. The pharmaceutical composition according to claim 13 wherein the active ingredients are contained in the same unit dosage form.
- 30 15. A kit comprising Amoxapine 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.

16. The kit according to claim 15 characterised in that the serotonin uptake inhibitor is selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine or a
5 pharmaceutically acceptable salt of any of these compounds.
- 17 The kit according to claim 15 to 16 which is adapted for simultaneous administration of the active ingredients.
- 10 18 The kit according to claim 13 which is adapted for sequential administration of the active ingredients.

1/1

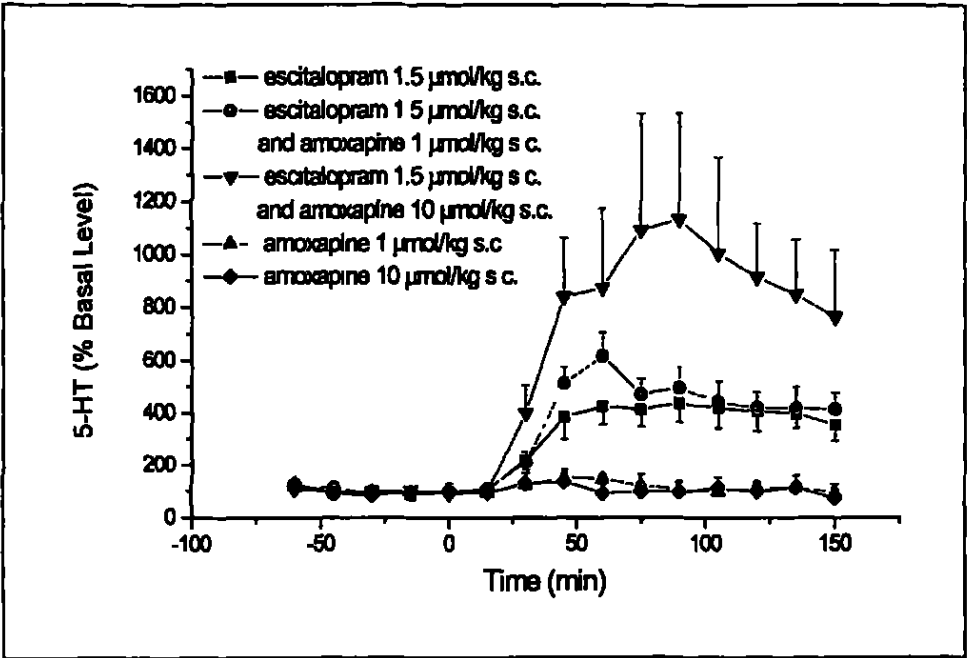


Fig 1. Effect of administration of escitalopram and amoxapine (alone or combined), on 5-HT levels in ventral hippocampus (v Escitalopram 1.5 µmol/kg s.c. n=7, Amoxapine 1 µmol/kg s.c n=4, Amoxapine 10 µmol/kg s.c n=3, Escitalopram 1.5 µmol/kg s.c. together with amoxapine 1 µmol/kg s.c. n=8, Escitalopram 1.5 µmol/kg s.c. together with amoxapine 10 µmol/kg s.c. n=3)

Fig. 1

COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA REABSORCIÓN DE SEROTONINA Y AMOXAPINA

La presente invención se refiere al uso de una combinación de Amoxapina y un inhibidor de la reabsorción de serotonina (SRI), o de cualquier otro compuesto, que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular, para el tratamiento de la depresión y otros desórdenes afectivos.

Entorno.

Los inhibidores selectivos de reabsorción de serotonina (a los que de aquí en adelante nos referiremos como SSRI's) se han convertido en la primera opción terapéutica en el tratamiento de la depresión, de ciertas formas de ansiedad y de fobias sociales, porque son bien tolerados y tienen un perfil de seguridad favorable comparados con los antidepresivos tricíclicos clásicos.

Sin embargo, estudios clínicos acerca de los desórdenes de depresión y ansiedad indican que la no respuesta a los SSI's es sustancial, de hasta 30%. Otro factor que con frecuencia se desatiende en el tratamiento de la depresión es el conformismo, que tiene un efecto más bien profundo en la motivación del paciente para continuar con la farmacoterapia.

Antes que nada, está la lentitud en el efecto terapéutico de los SSRI's. Algunas veces los síntomas incluso

empeoran durante las primeras semanas de tratamiento. En segundo lugar, la disfunción sexual es un efecto colateral común a todos los SSRI's. Sin el enfoque hacia estos problemas, es posible que no ocurra el progreso real en la farmacoterapia de los desórdenes de depresión y ansiedad.

Para hacer frente a la no respuesta, los siquiátras con frecuencia hacen uso de estrategias de aumento. El aumento de la terapia antidepresiva puede realizarse a través de la administración conjunta de estabilizadores del estado de ánimo tales como carbonato de litio o triyodotironina o con el uso de electrochoques.

En 1993, se describió una estrategia de aumento con pindolol en Artigas et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 1993, 14, pp. 262-263. La idea de Artigas se basa en experimentos de microdiálisis cerebral en animales. De hecho, estudios neuroquímicos posteriores fundamentados en la hipótesis de insensibilización de Blier y colegas establecieron que la tardanza en el efecto terapéutico de los antidepresivos se relaciona con una insensibilización gradual de los autorreceptores 5-HT (Blier et al., *J. Clin. Psychopharmacol.* 1987, 7 suplem. 6, 24S-35S). Un punto clave en su hipótesis es que los efectos de los SSRI's en los autorreceptores que controlan la liberación somatodendrítica (5-HT_{1A}) limitan la liberación de los 5-HT en áreas terminales y por lo tanto el efecto de inhibición de la absorción de los 5-HT en esas

regiones. Esto se sustenta sobre experimentos de microdiálisis en ratas, que muestran que el incremento de 5-HT extracelular obtenido con una dosis única de SSRI es incrementado con la administración conjunta de un antagonista del autorreceptor 5-HT_{1A} (Invenizzi et al. *Brain res*, 1992, 584, pp. 322-324, e Hjorth, S., *J. Neurochem*, 1993, 60, pp. 776-779).

El efecto de la administración combinada de un compuesto que inhibe la reabsorción de serotonina y un antagonista del receptor 5-HT_{1A} ha sido evaluado en varios estudios (Innis, R.B. et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1987, 143, p. 1095-204 y Gartside, S.E., *Br. J. Pharmacol*, 1995, 115, pp. 1064-1070, Blier, P. et al. *Trends in Pharmacol. Science* 1994, 15, 220). En estos estudios se encontró que los antagonistas del receptor 5-HT_{1A} abolirían la detención inicial en la neurotransmisión del 5-HT inducida por los inhibidores de reabsorción de serotonina y producirían por lo tanto un estímulo inmediato de la transmisión del 5-HT y un inicio rápido 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 la reabsorción de serotonina para el tratamiento de la depresión (ver p. ej. las Patentes EP-A2-687 472 y EP-A2-714 663).

Otro enfoque para incrementar el 5-HT terminal sería a

través del bloqueo del autorreceptor 5-HT_{1B}. Los experimentos de microdiálisis en ratas han mostrado en efecto que el incremento del 5-HT hipocampal con citalopram es potenciado por el GMC 2-29, un antagonista del receptor 5-HT_{1B}.

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

Descripción de la invención.

Se ha descubierto, sorprendentemente, que la Amoxapina o las sales farmacéuticamente aceptables de la misma pueden usarse para aumentar y proporcionar un inicio más rápido del efecto terapéutico de los inhibidores de reabsorción de serotonina.

En un aspecto, la invención se refiere al uso de Amoxapina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de una composición farmacéutica para ser usada en combinación con un inhibidor de la reabsorción de serotonina o con cualquier otro compuesto, que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de Amoxapina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de una composición farmacéutica útil para

aumentar y/o proporcionar un inicio más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de la reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto, que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica o a un paquete que comprende Amoxapina o una sal farmacéuticamente de la misma y un compuesto, que es un inhibidor de la reabsorción de serotonina, o cualquier otro compuesto que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular, y opcionalmente portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto la invención se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades o desórdenes sensibles a un inhibidor de la reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular, comprendiendo la administración, a un individuo con la necesidad de ello, de Amoxapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un inhibidor de la reabsorción de serotonina, o un compuesto que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

En otro aspecto la invención se refiere al uso de Amoxapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un compuesto, que sea un inhibidor de la reabsorción de serotonina, o cualquier otro compuesto que cause una elevación en el nivel de

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

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de Amoxapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un compuesto, que sea un inhibidor de la reabsorción de serotonina, o cualquier otro compuesto que cause una elevación en el nivel de la serotonina extracelular, para la preparación de un paquete para el tratamiento de enfermedades o desórdenes sensibles al efecto terapéutico de un inhibidor de la reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para aumentar y/o proporcionar un inicio más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de la reabsorción de serotonina, o cualquier otro compuesto que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular, que comprende administrar Amoxapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a un individuo que va a tratarse con, o que está bajo tratamiento con el inhibidor de la reabsorción de serotonina, o cualquier otro compuesto que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

En una representación, el inhibidor de la reabsorción de serotonina o el compuesto que causa una elevación en el nivel de serotonina extracelular se usa en el tratamiento de la depresión, los desórdenes de ansiedad y otros desórdenes afectivos, desórdenes de la alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, desórdenes cognitivos, desórdenes del control de impulsos, desorden de hiperactividad por déficit de atención y abuso de drogas, en particular la depresión.

En otra representación, el inhibidor de la reabsorción de serotonina o el compuesto que causa una elevación en el nivel de serotonina extracelular, se usa en el tratamiento de desórdenes de ansiedad incluyendo desorden general de ansiedad, ansiedad por pánico, desorden obsesivo compulsivo, desorden de estrés agudo, desorden de estrés post trauma o desorden de ansiedad social.

En otra representación, el inhibidor de la reabsorción de serotonina o el compuesto que causa una elevación en el nivel de serotonina extracelular se usa en el tratamiento de psicosis, incluyendo la esquizofrenia y los desórdenes psicoafectivos.

En otra representación, el inhibidor de la reabsorción de serotonina se selecciona entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramina o

una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos. Sólo para aclarar, cada uno de los inhibidores de la reabsorción de serotonina arriba especificados está diseñado para ser una representación individual. De acuerdo con ello, cada uno y el uso de los mismos puede ser reivindicado individualmente.

En otra representación preferible, el inhibidor de la reabsorción de serotonina es escitalopram.

En otra representación preferible, el inhibidor de la reabsorción de serotonina es citalopram.

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

En otra representación, la composición farmacéutica o paquete preparado está adaptado para la administración simultánea de los ingredientes activos. En una representación, los ingredientes activos están contenidos en la misma forma de la unidad de dosificación.

En otra representación la composición farmacéutica o paquete preparado está adaptado para la administración secuencial de los ingredientes activos. En una representación los ingredientes activos están contenidos en formas discretas de unidad de dosificación.

Descripción de la invención.

La presente invención se refiere al uso de Amoxapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de una composición farmacéutica que se va a usar en combinación con un inhibidor de la reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto, que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

En particular, la presente invención se refiere al uso de Amoxapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de una composición farmacéutica útil para aumentar y/o proporcionar el inicio más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de la reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto, que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

Más particularmente, la presente invención se refiere al uso como arriba, de la Amoxapina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para el tratamiento de depresión, desórdenes de ansiedad y otros desórdenes afectivos, tales como desorden de ansiedad generalizada, ansiedad por pánico, desorden obsesivo compulsivo, desorden de estrés agudo, desorden de estrés post traumático y desorden de ansiedad social, desórdenes de alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, desórdenes cognitivos, desórdenes de control de impulsos, desorden de

VX

hiperactividad por síndrome de atención, psicosis incluyendo esquizofrenia y desórdenes psicoafectivos y abuso de drogas, en particular depresión, en combinación con un inhibidor de la reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto, que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

Los desórdenes de ansiedad arriba mencionados incluyen desorden de ansiedad general, ansiedad por pánico, desorden obsesivo compulsivo, desorden de estrés agudo, desorden de estrés post trauma o desorden de ansiedad social.

Como aquí se usa, el término aumentar cubre el mejorar el efecto terapéutico y/o potenciar el efecto terapéutico de un SRI o un compuesto que cause una elevación en el nivel de 5-HT extracelular.

En otra representación, la invención se refiere al uso de Amoxapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un compuesto, que es un inhibidor de la reabsorción de serotonina, o un compuesto, que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades o desórdenes sensibles al efecto terapéutico de un inhibidor de la absorción de serotonina, o cualquier otro compuesto, que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

En otra representación, la invención se refiere al uso

45

de Amoxapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un compuesto, que sea un inhibidor de la reabsorción de serotonina, o un compuesto, que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular, para la preparación de un paquete-departes (paquete) para el tratamiento de enfermedades o desórdenes sensibles al efecto terapéutico de un inhibidor de la reabsorción de serotonina, o cualquier otro compuesto, que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

Las enfermedades sensibles a un inhibidor de la reabsorción de serotonina incluyen depresión, desórdenes de ansiedad y otros desórdenes afectivos, desórdenes de alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, desórdenes cognitivos, desórdenes de control de impulsos, desorden de hiperactividad por síndrome de atención, psicosis, incluyendo esquizofrenia y desórdenes psicoafectivos y abuso de drogas, en particular depresión.

El término desórdenes de ansiedad es como se definió arriba.

En una representación, la presente invención se refiere al uso de Amoxapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de una composición farmacéutica como arriba, que esté adaptada para la administración simultánea de los ingredientes activos. En particular, esas composiciones farmacéuticas pueden contener los ingredientes activos dentro de

la misma forma de unidad de dosificación, p. ej., en la misma tableta o cápsula. Esas formas de unidad de dosificación pueden contener los ingredientes activos como una mezcla homogénea o en compartimientos separados de la forma de unidad de dosificación.

En otra representación, la presente invención se refiere al uso de Amoxapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de una composición farmacéutica o paquete como arriba, que esté adaptado para la administración secuencial de los ingredientes activos. En particular, esas composiciones farmacéuticas pueden contener los ingredientes activos en formas discretas de unidad de dosificación, p. ej., tabletas o cápsulas discretas que contengan cualquiera de los ingredientes activos. Estas formas discretas de unidad de dosificación pueden estar contenidas en el mismo contenedor o paquete, p. ej., un empaque de burbuja (blister pack).

Como se usa aquí, el término paquete significa una composición farmacéutica que contiene cada uno de los ingredientes activos, pero en formas discretas de unidad de dosificación.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica o paquete que comprenda Amoxapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un compuesto, que sea un inhibidor de la reabsorción de serotonina, o cualquier otro compuesto, que cause una elevación en el 5-HT extracelular y.

42

opcionalmente portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica o paquete de la invención puede estar adaptado para la administración simultánea de los ingredientes activos o para la administración secuencial de los ingredientes activos, como se describió arriba.

Finalmente, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades o desórdenes sensibles a un inhibidor de la reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto, que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular, que comprende el administrar Amoxapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un inhibidor de la reabsorción de serotonina, o un compuesto, que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular, a un individuo con la necesidad de ello.

En particular, la invención se refiere a un método para aumentar y/o proporcionar un inicio más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de la reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto, que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular, que comprende el administrar Amoxapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a un individuo que va a ser tratado con o que está bajo tratamiento con el inhibidor de la reabsorción de serotonina o cualquier otro compuesto, que cause una elevación en el nivel de serotonina

extracelular.

Los individuos que pueden beneficiarse a partir de una combinación como la mencionada arriba, pueden sufrir de depresión, desórdenes de ansiedad y otros desórdenes afectivos, psicosis, desórdenes de alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, síndrome premenstrual, distimia, desórdenes cognitivos, desórdenes de control de impulsos, desorden de hiperactividad por déficit de atención, psicosis y abuso de drogas, en particular depresión.

Como se mencionó arriba, el desorden de ansiedad incluye desorden de ansiedad general, ansiedad por pánico, desorden obsesivo compulsivo, desorden de estrés agudo, desorden de estrés post trauma o desorden de ansiedad social.

La psicosis incluye, pero no se limita a, esquizofrenia y desórdenes afectivos.

La Amoxapina y el inhibidor de la reabsorción de serotonina pueden ser administrados en forma simultánea, como se describió arriba.

Alternativamente, los ingredientes activos pueden ser administrados de forma secuencial, p. ej., en dos formas discretas de unidad de dosificación como se describió arriba.

Ahora, sorprendentemente, se ha encontrado que la administración conjunta de Amoxapina y un inhibidor de la reabsorción de serotonina produce una respuesta significativamente incrementada en un modelo animal predictivo del efecto antidepresivo, el modelo de microdiálisis de 5-HT, en comparación con la administración del inhibidor de la reabsorción de serotonina solo. La administración de la Amoxapina sola no causa efectos significativos en los experimentos.

Como se mencionó arriba, los inhibidores de la reabsorción de serotonina mostraron un inicio lento de la acción. Aún en aquellos que reaccionan a los SSRI's, fueron necesarias varias semanas de tratamiento para lograr un alivio de los síntomas. La Amoxapina puede proporcionar un inicio más rápido del efecto terapéutico de los inhibidores de la reabsorción de serotonina.

El uso de una combinación de Amoxapina y un inhibidor de la reabsorción de serotonina puede reducir grandemente la cantidad del inhibidor de reabsorción de serotonina necesario para tratar la depresión y otros desórdenes afectivos y puede reducir por lo tanto los efectos colaterales causados por el inhibidor de la reabsorción de serotonina. En particular, la combinación de una cantidad reducida de SRI y Amoxapina puede reducir el riesgo de disfunción sexual y perturbaciones del sueño inducidas por el SSRI.

La combinación de Amoxapina y un inhibidor de la reabsorción de serotonina también puede ser útil para el tratamiento de la depresión refractaria, i.e., la depresión que no puede tratarse apropiadamente a través de la administración de un inhibidor de la reabsorción de serotonina solo. Típicamente, la Amoxapina puede ser usada como terapia adicional para el aumento de la respuesta a los SRI's en pacientes en los que no se ha logrado al menos 40-60% de reducción de los síntomas durante las primeras 6 semanas de tratamiento con un SRI.

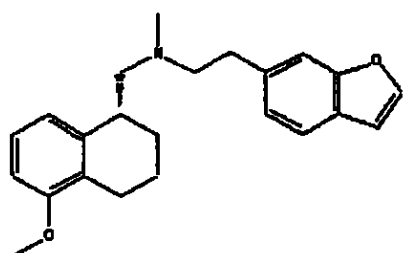
En la literatura han sido descritos muchos antidepresivos con efecto de inhibidor de la reabsorción de serotonina. Cualquier compuesto farmacológicamente activo que ejerce principalmente o en parte su efecto terapéutico vía la inhibición de la reabsorción de serotonina en el SNC, puede beneficiarse del aumento con Amoxapina.

La siguiente lista contiene un número de inhibidores de la reabsorción de serotonina, que pueden beneficiarse con el aumento con Amoxapina: citalopram, escitalopram, fluoxetina, R-fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, imipramina N-óxido, desipramina, pirandamina, dazepinil, nefopam, befuralina, fezolamina, femoxetina, clomipramina, cianoimipramina, litoxetina, cericlamina, seproxetina, WY 27587, WY 27866, imeldina, ifoxetina, tiflucarbina, viqualina, milnacipran, bazinaprina, YM 922, S 33005, F 98214-TA, OPC 14523, alaproclato,

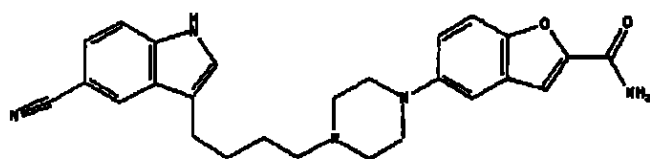
cianodotepina, trimipramina, quinupramina, dotiepin, Amoxapina, nitroxazepina, McN 5652, McN5707, Ol 77, Org 6582, Org 6997, Org 6906, amitriptilina, amitriptilina N-óxido, nortriptilina, CL 255.663, pirlindola, indatralina, LY 113.821, LY 214.281, CGP 6085 A, RU 25.591, napamezola, diclofensina, trazodona, EMD 68.843, BMY 42.569, NS 2389, sercloremina, nitroquipazina, ademetonina, sibutramina y clovoxamina. Los compuestos arriba mencionados pueden ser usados en la forma de la base o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos. Cada uno de los inhibidores de la reabsorción de serotonina arriba mencionados está diseñado para ser una representación individual. De acuerdo con esto, cada uno de ellos y el uso de los mismos puede ser reivindicado individualmente.

Típicamente, los compuestos tales como citalopram, escitalopram, fluoxetina, R-fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, desmetilvenlafaxina, duloxetina, dapoxetina, vilazodona, nefazodona, imipramina, imipramina N-óxido, desipramina, pirandamina, dazepinil, nefopam, befuralina, fezolamina, femoxetina, clomipramina, cianoimipramina, litoxetina, cericlamina, seproxetina, imeldina, ifoxetina, indeloxazina, tiplucarbina, viqualina, milnacipran, bazineprina, alaproclato, cianodotepina, trimipramina, quinupramina, dotiepin, Amoxapina, nitroxazepina, roxindola, amitriptilina, amitriptilina N-óxido, nortriptilina, pirlindola, indatralina, napamezola, diclofensina, trazodona, sercloremina, nitroquipazina, ademetonina, sibutramina, desmetilsubitramina,

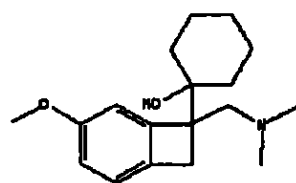
didesmetilsubitramina, clovoxamina vilazodona, N-[(1-[(6-Fluoro-2-naftalenil)metil]-4-piperidinil]amino]carbonil]3-piridina carboxamida (WY 27587),
[trans-6-(2-clorofenil)-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo-(2,1-a)isoquinolina] (McN 5707),
(dl-4-exo-amino-8-cloro-benzo-(b)-biciclo[3.3.1]nona-2-6 alfa(10 alfa)-dieno-hidrocloruro) (Org 6997),
(dl)-(5-alfa,8 alfa,9 alfa)-5,8,9,10-Tetrahidro-5,9-metanobenzociloocten-8-amina hidrocloruro (Org 6906),
-[2-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil]etil]-3-isopropil-6-(metilsulfonil)-3,4-dihidro-1H-2,1,3-benzotiadiazina-2,2-dióxido (LY 393558),
[4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-piperidina] (CGP 6085),
dimetil-[5-(4-nitro-fenoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il]amina (RU 25.591),



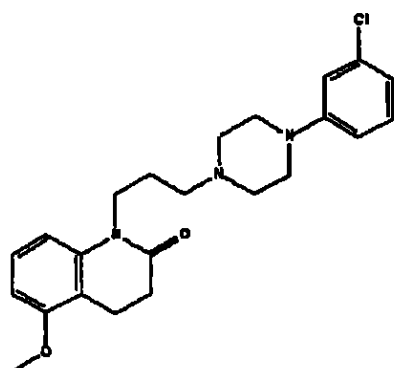
(A 80426),



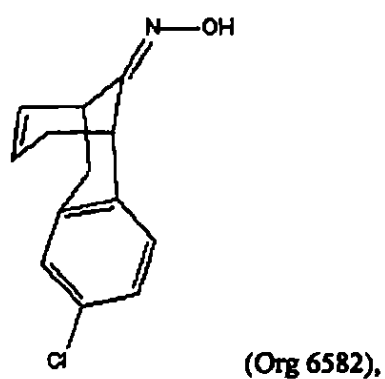
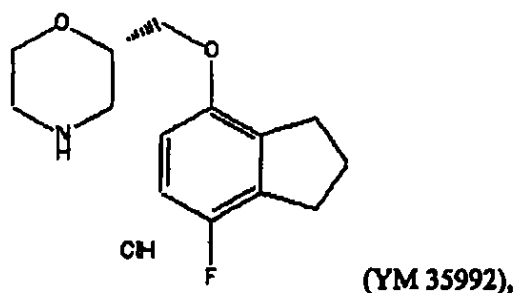
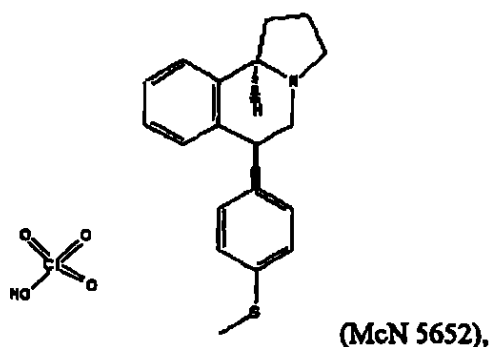
(EMD 86006),



(S33005),



(OPC 14523),



son adecuados como SRI's. Los compuestos mencionados arriba pueden usarse en la forma de la base o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos. Cada uno de los inhibidores de la reabsorción de serotonina especificados arriba está diseñado para ser una representación individual. De acuerdo con esto, cada uno de ellos y el uso de los mismos puede ser reivindicado individualmente.

5

Otros compuestos terapéuticos que pueden beneficiarse del aumento con Amoxapina incluyen a los compuestos que causan una elevación en el nivel extracelular del 5-HT en la división sináptica, aunque no sean inhibidores de la reabsorción de serotonina. Uno de estos compuestos es la tianeptina.

La lista de arriba de inhibidores de la reabsorción de serotonina y otros compuestos, que causan un incremento en el nivel extracelular de serotonina, no deben entenderse como limitantes.

En una representación, los SRI's se seleccionan entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramina. Sólo como aclaración, cada uno de estos SRI's constituyen representaciones individuales, y pueden ser sujetos de reivindicaciones individuales.

El término inhibidor de la reabsorción de serotonina (SSRI) significa un inhibidor de los transportadores de monoamina que tiene un efecto inhibitorio más fuerte en el transportador de serotonina que en los transportadores de dopamina y noradrenalina.

Los inhibidores de la reabsorción de serotonina (SSRI's) están entre los inhibidores de la reabsorción de

serotonina más preferibles, usados de acuerdo con la presente invención. Por lo tanto, en una representación adicional, los SRI seleccionados de entre los SSRI's, tales como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina o paroxetina.

Los ingredientes activos de acuerdo con la invención, i.e., Amoxapina y el SRI o un compuesto que cause un aumento en los niveles de serotonina extracelular, pueden ser usados en la forma de la base libre o en la forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos, siendo esto último posible de obtener por la reacción de la forma base con un ácido apropiado.

El citalopram es usado preferiblemente en la forma del hidrobromuro o como la base, el escitalopram en la forma del oxalato, la fluoxetina, la sertralina y la paroxetina en la forma del hidrocioruro y la fluvoxamina en la forma del maleato.

Como se mencionó arriba, la combinación de Amoxapina con un inhibidor de la reabsorción de serotonina muestra inesperadamente un efecto sinérgico sobre el sistema nervioso central (SNC). Como consecuencia, puede ser efectiva la terapia combinada usando Amoxapina y dosis menores del inhibidor de la reabsorción de serotonina de las normalmente usadas en la monoterapia, y los efectos colaterales asociados con las cantidades mayores del inhibidor de la reabsorción de serotonina usado en la monoterapia pueden reducirse o inclusive prevenirse.

Adicionalmente, la terapia combinada con Amoxapina usando una dosis normal del inhibidor de la reabsorción de serotonina tiene la ventaja de que puede obtenerse un efecto SNC efectivo en el con frecuencia gran número de pacientes que no responden a la monoterapia convencional con SSRI's.

La cantidad de Amoxapina usada en la terapia combinada puede estar en el rango de desde cerca de 0.001 hasta cerca de 1 g/día, tal como desde cerca de 0.001 hasta cerca de 0.1 mg/día, cerca de 0.1 hasta cerca de 1 mg/día, cerca de 1 mg/día hasta cerca de 10 mg/día, cerca de 10 mg/día hasta cerca de 100 mg/día y desde cerca de 100 mg/día hasta cerca de 1 g/día.

Los inhibidores de la absorción de serotonina, incluyendo los SSRI's específicamente mencionados aquí arriba, difieren en ambos del peso molecular y la actividad. Como consecuencia, la cantidad de inhibidor de la absorción de serotonina usado en las terapias combinadas depende de la naturaleza del inhibidor de la absorción de serotonina. En una representación de la invención, el inhibidor de la absorción de serotonina o el compuesto que causa un incremento en el nivel del 5-HT extracelular, se administra a dosis menores a las requeridas cuando el compuesto se usa solo. En otra representación, el inhibidor de la absorción de serotonina o el compuesto que causa un incremento en el nivel del 5-HT extracelular, se administra en las dosis normales.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad apropiada del (los) ingrediente(s) activo(s), en forma de sal o en forma de base, se combina en una mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseablemente en forma de dosificación unitaria para la administración en forma oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, para la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera 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, elíxires y soluciones; o portadores sólidos tales como féculas, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares, en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido a su fácil administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas antes mencionadas en forma de unidad de dosificación para facilidad de la administración y la uniformidad de la dosificación. Como se usan en la especificación y las reivindicaciones, la forma de unidad de dosificación se refiere a

unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del (los) ingrediente(s) activo(s), calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de las formas de unidad de dosificación son: tabletas (incluyendo las tabletas con incisión o cubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de las mismas.

La Amoxapina puede ser administrada antes, durante o después de la administración del inhibidor de la reabsorción de serotonina, siempre que el tiempo entre la administración de la Amoxapina y la administración del inhibidor de la reabsorción de serotonina sea tal que permita a los ingredientes actuar de manera sinérgica sobre el SNC. Cuando se contempla la administración simultánea de la Amoxapina y el inhibidor de la reabsorción de serotonina, puede ser particularmente conveniente una composición que contenga a ambos de un inhibidor de la reabsorción de serotonina y la Amoxapina. Alternativamente, la Amoxapina y el inhibidor de la reabsorción de serotonina pueden ser administrados por separado en la forma de composiciones adecuadas. Las composiciones pueden ser preparadas como se describió aquí arriba.

La presente invención también comprende productos que contengan Amoxapina y un inhibidor de la reabsorción de

serotonina como una preparación de combinación para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia psiquiátrica de drogas. Esos productos pueden comprender, por ejemplo, un paquete que contenga formas discretas de unidad de dosificación, que contengan Amoxapina y formas discretas de unidad de dosificación que contengan un inhibidor de la reabsorción de serotonina, todos contenidos en el mismo contenedor o empaque, p. ej., un empaque de burbuja ('blister pack').

Las preparaciones arriba mencionadas para la administración simultánea o secuencial pueden contener, en vez de un inhibidor de la reabsorción de serotonina, otro compuesto que cause una elevación en el nivel del 5-HT extracelular.

Parte experimental.

Animales.

Para los experimentos se usaron ratas albinas machos de una raza derivada de la Wistar (285-320 g; Harlan, Zeist, Países Bajos). Durante la cirugía, las ratas fueron alojadas de forma individual en jaulas de plástico (35 x 35 x 40 cm), y tuvieron libre acceso al alimento y al agua. Los animales se mantuvieron en un programa de 12 h de luz (luz a las 7:00 AM). Los experimentos concuerdan con las declaraciones de Helsinki y fueron aprobados por el comité de cuidado animal de la facultad de matemáticas y ciencias naturales de la Universidad de Groningen.

Drogas.

Se usaron las siguientes drogas: escitalopram oxalato y amoxapina (Lundbeck A/S, Copenhagen, Dinamarca).

Cirugía.

La microdiálisis de niveles de serotonina en cerebro se realizó usando sondas en forma de I hechas en casa, de fibra de diálisis de copolímero de poliacrilonitrilo/sodio metil sulfonato (i.d. 220 μ m, o.d. 0.31 μ m, AN 69, Hospal, Italia). Previamente a la cirugía las ratas fueron anestesiadas usando isoflurano (O_2/N_2O ; 300/300 ml/min). Para la anestesia local se usó lidocaína-HCl, 10% (m/v). Las ratas fueron colocadas en un marco estereotáxico (Kopf, USA), y las sondas se insertaron en el Hipocampo Ventral (Hipo V., L +4.8 mm, IA: +3.7 mm, V: -8.0 mm) (Paxinos y Watson, 1982). Después de la inserción, las sondas fueron aseguradas con cemento dental.

Experimentos de microdiálisis.

Se permitió que las ratas se recuperaran durante al menos 24 h. Las sondas fueron perfusionadas con fluido cerebroespinal artificial que contenía 147 mM de NaCl, 3.0 mM de KCl, 1.2 mM de $CaCl_2$, y 1.2 mM de $MgCl_2$, a un rango de flujo de 1.5 μ l/min (aparato Harvard, South Natick, Ma., USA). Las muestras de microdiálisis de 15 minutos se colectaron en frascos HPLC que contenían 7.5 μ l de ácido acético 0.02 M para el análisis de serotonina.

Análisis de serotonina.

Muestras de veinte μ l de microdialisato fueron inyectadas vía un autoinyector (CMA/200 micromuestreador refrigerado, CMA, Suecia) en una columna 100 x 2.0 mm C18 Hipersil 3 μ m (Bester, Amstelveen, Países Bajos) y se separaron con una fase móvil consistente de 5 g/L de di-amoniosulfato, 500 mg/L de EDTA, 50 mg/L de ácido heptano sulfónico, 4% metanol v/v, y 30 μ l/L de trietilamina, pH 4.65 a un flujo de 0.4 ml/min (Shimadzu LC-10 AD). El 5-HT se detectó amperométricamente en un electrodo de carbono vítreo a 500 mV vs Ag/AgCl (Antec Leyden, Leiden, Países Bajos). El límite de detección fue de 0.5 fmol de 5-HT por 20 μ l de muestra (relación señal a ruido de 3).

Presentación de datos y estadísticas.

Se tomaron como control cuatro muestras consecutivas de microdiálisis con menos de 20% de variación y se establecieron al 100%. Los datos son presentados como porcentajes del nivel de control (media $\pm$ S.E.M.) en el tiempo. El análisis estadístico se realizó usando Sigmastat para Windows (SPSS, Jandel Corporation). Los tratamientos se compararon versus los controles usando análisis de variancia de dos vías (ANOVA) para las mediciones repetidas, seguido de la prueba Student Newman Keuls. Los efectos de la droga se evaluaron usando ANOVA de una vía para las medidas repetidas en rangos. El nivel de nivel de significancia se estableció a $p < 0.05$.

Resultados.

Administración conjunta de escitalopram con amoxapina en los niveles de 5-HT en el hipocampo ventral.

La administración de ambas dosis de amoxapina (1 y 10 $\mu\text{mol/kg}$ s.c.) no indujo ningunos efectos significativos en los niveles de 5-HT hipocampal ($X^2_{16}=16.6$ $P=0.08$, $X^2_{10}=9.63$, $P=0.47$). La administración conjunta de escitalopram (1.5 $\mu\text{mol/kg}$ s.c.) con 1 $\mu\text{mol/kg}$ s.c. de amoxapina no indujo un efecto aumentado del escitalopram en los niveles de 5-HT (Tratamiento $F(1,13)=0.464$, $P=0.50$). La administración conjunta de 10 $\mu\text{mol/kg}$ s.c. de amoxapina con 1.5 $\mu\text{mol/kg}$ de escitalopram aumentó significativamente el incremento en los niveles de 5-HT (Tratamiento $F(1,8)=7.35$, $P=0.0265$, Tratamiento versus tiempo $F(1,106)=6.34$, $P<0.0001$). El análisis posthoc reveló diferencias significativas a $t=75$ y 90 minutos (ver Figura 1).

REIVINDICACIONES

1. Uso de Amoxapina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de una composición farmacéutica para ser usada en combinación con un inhibidor de la reabsorción de serotonina o de cualquier otro compuesto que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

2. Uso de Amoxapina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de una composición farmacéutica útil para aumentar y/o proporcionar un inicio más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de la reabsorción de serotonina y/o de cualquier otro compuesto que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular.

3. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, donde el inhibidor de la reabsorción de serotonina o el compuesto que causa una elevación en el nivel de serotonina extracelular se usa en el tratamiento de depresión, desórdenes de ansiedad y otros desórdenes afectivos, desórdenes de la alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, desórdenes cognitivos, desórdenes de control de impulsos, desorden de hiperactividad por síndrome de atención, psicosis, incluyendo esquizofrenia y desórdenes psicoafectivos, y abuso de drogas.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde el inhibidor de la reabsorción de serotonina o el compuesto que causa una elevación en el nivel de serotonina extracelular se usa en el tratamiento de desórdenes de ansiedad incluyendo desorden

de ansiedad general, ansiedad por pánico, desorden obsesivo compulsivo, desorden de estrés agudo, desorden de estrés post trauma o desorden de ansiedad social.

5. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde el inhibidor de la reabsorción de serotonina o el compuesto que causa una elevación en el nivel de serotonina extracelular se usa en el tratamiento de la depresión.

6. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, donde el inhibidor de la reabsorción de serotonina se selecciona entre: citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

7. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, donde el inhibidor de la reabsorción de serotonina es un inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina.

8. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, donde la composición farmacéutica preparada está adaptada para la administración simultánea de los ingredientes activos.

9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde los ingredientes activos están contenidos en la misma forma de unidad de dosificación.

10. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, donde la composición farmacéutica preparada está adaptada para la administración secuencial de los ingredientes activos.

11. Composición farmacéutica que comprende Amoxapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un compuesto que

es un inhibidor de la reabsorción de serotonina, o cualquier otro compuesto que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular, y opcionalmente portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

12. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada en que el inhibidor de la reabsorción de serotonina se selecciona entre: citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

13. Composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 11 a 12, que está adaptada para la administración simultánea de los ingredientes activos.

14. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, donde los ingredientes activos están contenidos en la misma forma de unidad de dosificación.

15. Paquete que comprende Amoxapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un compuesto que es un inhibidor de la reabsorción de serotonina, o cualquier otro compuesto que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular, y opcionalmente portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

16. Paquete de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado en que el inhibidor de la reabsorción de serotonina se selecciona entre: citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina,

nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

17. Paquete de acuerdo con las reivindicaciones 15 a 16, que está adaptado para la administración simultánea de los ingredientes activos.

18. Paquete de acuerdo con la reivindicación 13, que está adaptado para la administración secuencial de los ingredientes activos.

RESUMEN

La presente invención se refiere al uso de una combinación de Amoxapina y un inhibidor de la reabsorción de serotonina (SRI), o cualquier otro compuesto que cause una elevación en el nivel de serotonina extracelular, para el tratamiento de la depresión y otros desórdenes afectivos.

FCC//ID-000370/WPCL3003

Cns C-2006-00002188

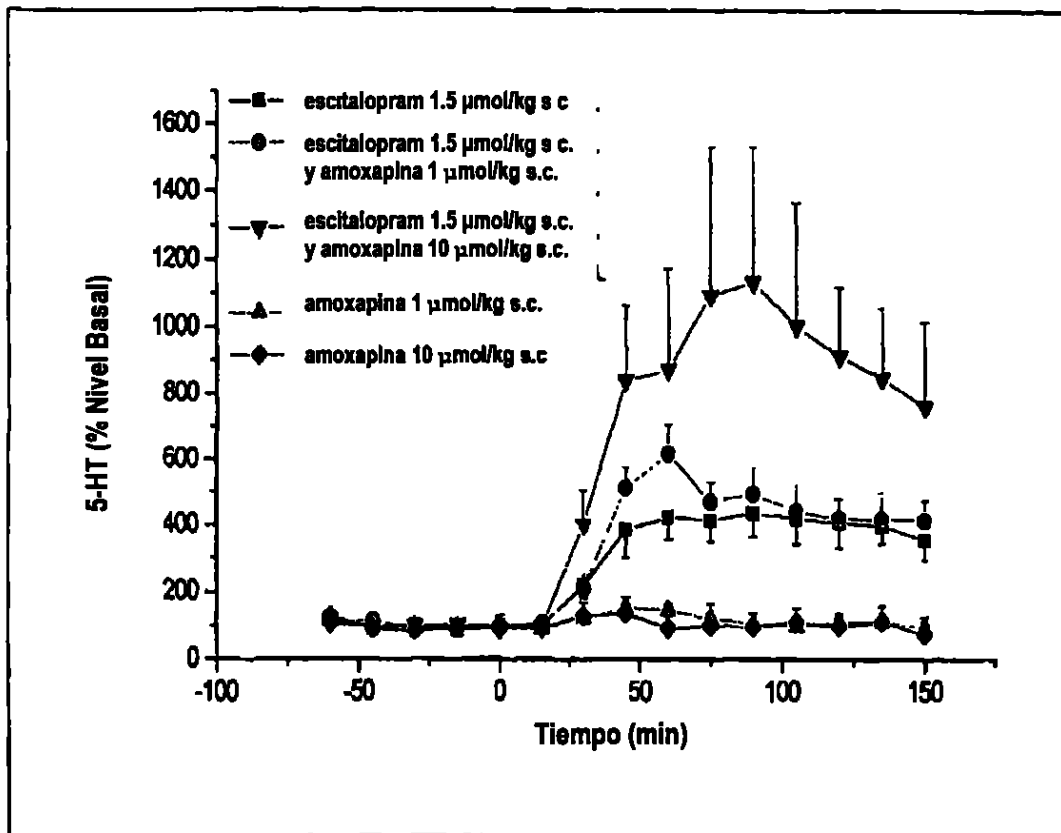


Figura 1. Efecto de la administración de escitalopram y amoxapina (solos o combinados), en los niveles de 5-HT en el hipocampo ventral (v Escitalopram 1.5 µmol/kg s.c. n=7, Amoxapina 1 µmol/kg s.c. n=4, Amoxapina 10 µmol/kg s.c. n=3, Escitalopram 1.5 µmol/kg s.c. junto con amoxapina 1 µmol/kg s.c. n=8, Escitalopram 1.5 µmol/kg s.c. junto con amoxapina 10 µmol/kg s.c. n=3).

Figura 1

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor's Application No
PCT/UK2004/000580

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/553 A61K31/343 A61P25/24 A61P25/22

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

B FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	CHAKRABARTI S. ET AL.: "Patterns of antidepressant prescriptions: II continuation phase treatments" INDIAN JOURNAL OF PSYCHIATRY, vol. 42, no. 1, January 2000 (2000-01), pages 29-33, XP002304809 table 1 -/-	1-18

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

* Special categories of cited documents

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

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

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

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

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

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

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

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

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 November 2004

Date of mailing of the international search report

30/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Giacobbe, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In onal Application No
PC 1 / DK2004/000580

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	AD SITSEN J M ET AL: "The pharmacological treatment of depression and its problems" MEDICAL PSYCHIATRY; HANDBOOK OF DEPRESSION AND ANXIETY: A BIOLOGICAL APPROACH MARCEL DEKKER, INC., 270 MADISON AVENUE, NEW YORK, NEW YORK 10016, USA; MARCEL DEKKER, INC., BASEL, SWITZERLAND SERIES : MEDICAL PSYCHIATRY, 1994, pages 349-377, XP001184093 ISSN: 0-8247-8858-3 page 361, paragraph 4. page 357, paragraph 5.	1-18
P,Y	ANONYMOUS: "Amoxapine" INTERNET ARTICLE, 'Online! 7 October 2003 (2003-10-07), XP002304810 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.mdbrowse.com/DrugInf/a/amoxapine.htm> 'retrieved on 2004-11-08! See p. 1, paragraph "INTERACTION", 6th item	1-18
T	ANONYMOUS: "Amoxapine" INTERNET ARTICLE, 'Online! 30 June 2004 (2004-06-30), XP002304811 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.drugguide.com/monograph_11brary/additional_monographs/amoxapine.htm> 'retrieved on 2004-11-08! See on page 2 the paragraph "INTERACTIONS", 3rd item of "Drug-Drug"	1-18
P,X	WO 2004/047844 A (ALEXZA MOLECULAR DELIVERY CORP) 10 June 2004 (2004-06-10) paragraph '0047!	11-18
P,Y	DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; July 2004 (2004-07) SÁNCHEZ CONNIE ET AL: "Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer." Database accession no. NLM15160261 XP002303146 abstract & PSYCHOPHARMACOLOGY. JUL 2004, vol. 174, no. 2, July 2004 (2004-07), pages 163-176, ISSN: 0033-3158	11-18
Y	US 2002/161016 A1 (TAM PETER ET AL) 31 October 2002 (2002-10-31) claims 1,24,25,33,34	11-18

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

72

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 information on patent family members

Int. Patent Application No.
 PCT/UK2004/000580

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004047844 A	10-06-2004	WO 2004047844 A1 US 2004102434 A1	10-06-2004 27-05-2004
US 2002161016 A1	31-10-2002	US 6495154 B1 AU 2864302 A CA 2429516 A1 EP 1389115 A2 WO 0241883 A2	17-12-2002 03-06-2002 30-05-2002 18-02-2004 30-05-2002

73
27
2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06021581 00000000 Folios: 74
Fecha (AMD): 2006-03-03 17:02:05
Trámite : 011 PLI-PATENT 3/8 FASE MAR.1 411 PRESENTAL
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 14,045
FECHA : FEBRERO 20 DE 2006

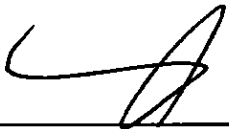
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49935717	20/02/2006	44,066,360.00

***** 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. _____

06 02003 - 841 - 047 5

7574



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 06021-01 000000000
Fecha (AMD): 2006-03-03 17:02:05
Trámite : 011 PCI-MILENT 170 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-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 se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable: _____
Fecha: _____

76.
75

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

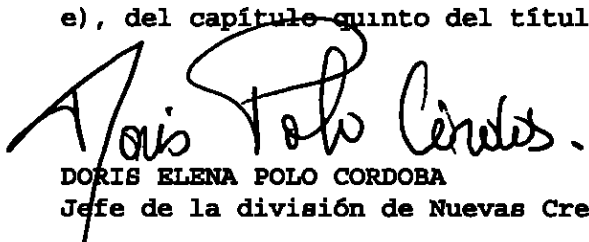
REFERENCIA	Radicación No.	6 21581
	Solicitud internacional	DK2004/000580
	Fecha inicio fase nacional	04/04/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5638

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.


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 MAYO 2008
jramos