



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00001584 / 00000000 Folios: 74 acción
Fecha (AMD): 2006-03-03 17:03:04
Trámite : 011 PCT-PATENT / 378 FASE NACI / 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 04-04-2006

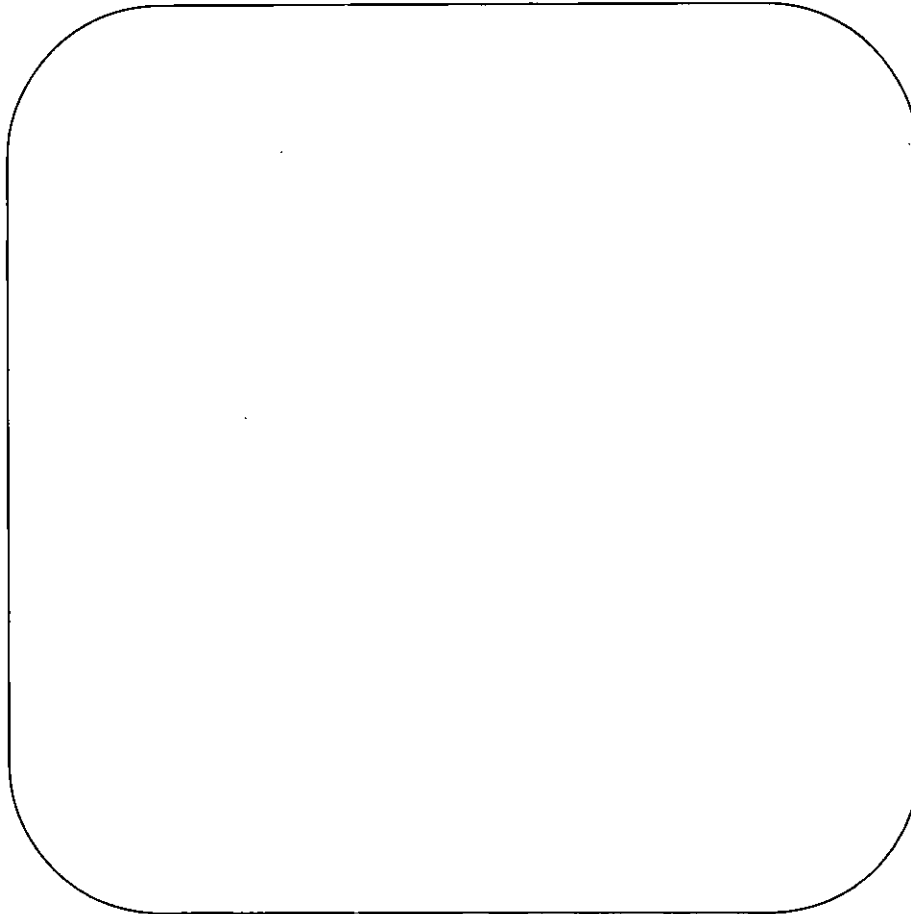
1 ☒ Patente de Invención. ☒ Capítulo I. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☒ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: H. LUNDBECK A/S sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca. Dirección: Ottiliavej 9, Valby- Copenhagen 2500 Dinamarca Domicilio: Valby- Copenhagen Dinamarca		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@camyp.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 438.019 T.P. 31.929
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Thomas Ivo Franciscus Hubert CREMERS Plantsoenstr. 12, Groningen KV – 9717 Holanda 2. Sandra Hogg WILLIGERS Helmsvej 38, Bagsværd -2880 Dinamarca 3. Jørn ARNT Svend Gønges Vej 11 A, Solrød Strand- 2680 Dinamarca		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/DK2004/000581</u> Fecha: <u>1 de Septiembre 2004</u> Publicación Internacional No. <u>WO2005/023243 A1</u> Fecha: <u>17 de Marzo 2005</u>			
6 Título (54) COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y LOXAPINA			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/343, 31/553, A61P 25/24, 25/22</u>			
8 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 01270</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>06-14,047</u> Fecha: <u>20 de febrero 2006</u>			

10

Anexos:

- ☒ 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 2005/023243 A1

Descripción:

Páginas 18 en el idioma original

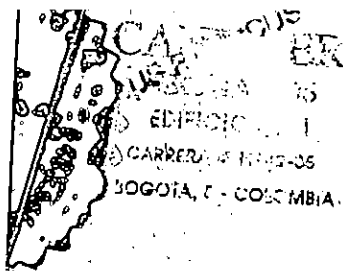
Páginas 24 en español

Reivindicaciones: Número (s) 18

Figuras: Número (s) 1

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

NO SE PRESENTARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL



REPRESENTACION Y PODER

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

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

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

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

H. LUNDBECK A/S

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

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

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

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

28 FEB 2006

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

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

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

Signature

John Meidahl Petersen

Patent Department

Firma

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

164033 06 0001.2101
60100-02364/98

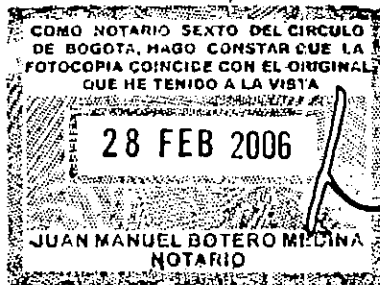
12.06.98 RA
200.00 K

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, 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 430 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Consul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

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

John Meidahl Petersen,

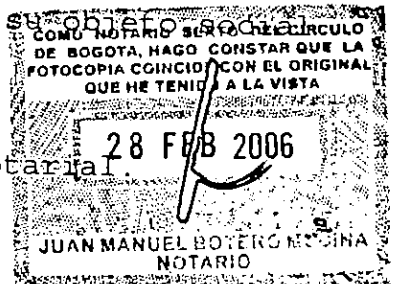
que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

H. LUNBECK A/S,

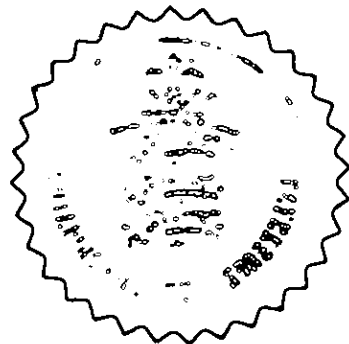
domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

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

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.



Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 10 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

[Signature]
MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

Notary public of Or
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 NOTEN MORA
NOTARIO

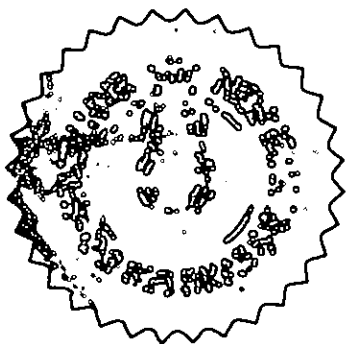
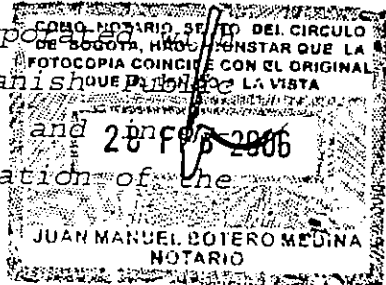


The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"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 of
Company, limited by shares, and duly registered and incorporated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist

THE TRUE SIGNATURE OF
P. A. SØDEQUIST
18 MAI 1998
FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.
INGRIG BLIGAART

7

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

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

CERTIFICA:

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

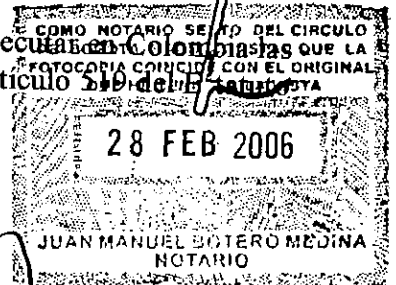
Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

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

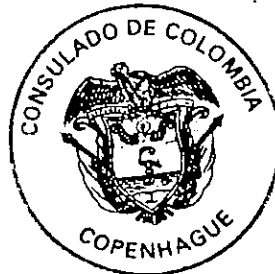
"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia



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



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL - 1 PM 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

651248

Cuba
GUATEMALA
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

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 BOTERO MEJIA
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

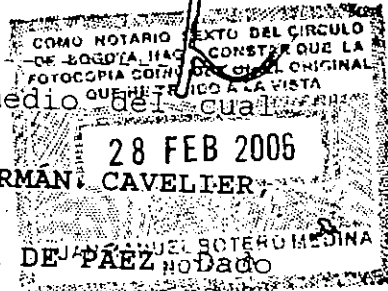
H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMAN CAVELIER,

GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

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

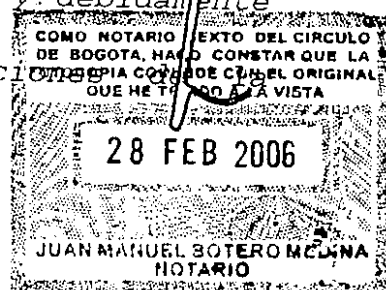
(Aparece un símbolo)

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.

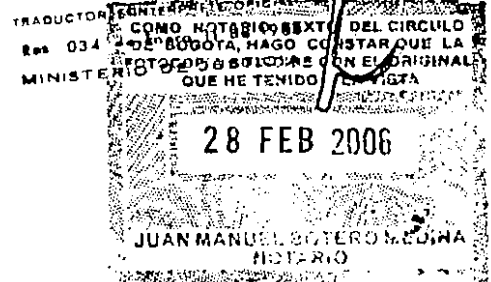
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

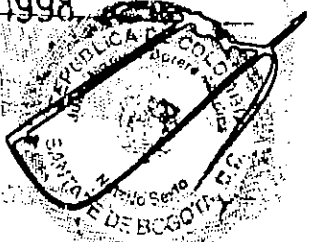
054833

054833

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FOTOGRAFIA(S)
René A. Gorrito
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA. 14 JUL 1998


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 BOTERO MALDONADO
NOTARIO

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.

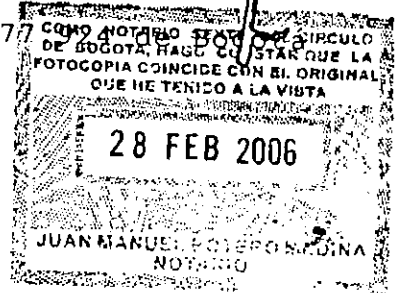
Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877



Acepto:

EMILIO FERRERO

T.P.A. No 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

14 AGO. 1998

14 AGO. 1998

43802897424

832 - 100

que el contenido del mismo es cierto.
En conformidad se firma esta Diligencia.

COMO NO AYUDA SEKTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAYO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE EN EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

2006

JUAN MANUEL BOTERO M. OJHA
NOTARIO

Ben Ch

Emilio Cener

(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 2005/023243 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/343**,
31/553, 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/DK2004/000581

(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 01270 4 September 2003 (04.09.2003) DK
60/500,809 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]; Otteliavej 9, DK-2500
Valby-Copenhagen (DK).

Published:
— with international search report

(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 Bagsværd

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 2005/023243 A1

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

(57) Abstract: The present invention relates to the use of a combination of Loxapine and a serotonin reuptake inhibitor (SRI), for the treatment of depression and other affective disorders.

The combination of a serotonin reuptake inhibitor and Loxapine

The present invention relates to the use of a combination of Loxapine 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 triiodothyronin 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 Loxapine 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 Loxapine 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 Loxapine 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 Loxapine 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 Loxapine 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
- 25 thereof.
- 30 In a further aspect the invention relates to use of Loxapine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a compound, which is a serotonin reuptake inhibitor, or any other compound which causes an elevation in the level of extracellular serotonin, for the preparation of a pharmaceutical composition 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 Loxapine 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 Loxapine 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, 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

25 The present invention relates to the use of Loxapine 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.

30 In particular, the present invention relates to the use of Loxapine 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.

More particularly, the present invention relates to the use as above, of Loxapine, 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, 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.

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

As used herein, the term augmenting covers improving the therapeutic effect and/or 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 Loxapine 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 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.

In a further embodiment, the invention relates to the use of Loxapine 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 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 Loxapine 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 Loxapine 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 Loxapine or a
30 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 Loxapine 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 Loxapine 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, obsessive compulsive disorder, acute stress disorder, post trauma stress disorder or social
25 anxiety disorder.

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

- 30 Loxapine 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 Loxapine 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 Loxapine 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. Loxapine may provide fast onset of therapeutic effect of serotonin reuptake inhibitors.

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

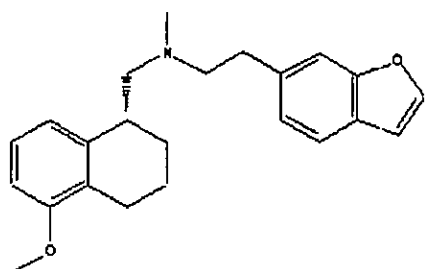
Co-administration of Loxapine and a serotonin reuptake inhibitor may also be useful for the treatment of refractory depression, i.e. depression, which cannot be treated appropriately by administration of a serotonin reuptake inhibitor alone. Typically, Loxapine may be used as add-on therapy for the augmentation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

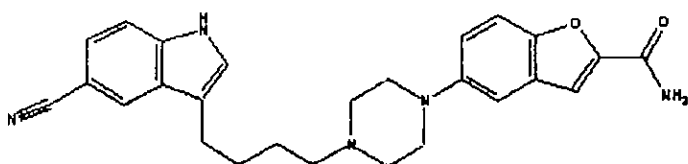
The following list contains a number of serotonin reuptake inhibitors, which may benefit from augmentation with Loxapine: citalopram, escitalopram, fluoxetine, R-fluoxetine,

- 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, tiflucarbine, viqualine,
- 5 milnacipran, bazinaprine, YM 922, S 33005, F 98214-TA, OPC 14523, alaproclate, cyanodothepine, trimipramine, quinupramine, dothiepin, Loxapine, nitroxazepine, McN 5652, McN 5707, Ol 77, Org 6582, Org 6997, Org 6906, amitriptyline, amitriptyline N-oxide, nortriptyline, CL 255.663, pirlindole, indatraline, LY 113.821, LY 214.281, CGP 6085 A, RU 25.591, napamezole, diclofensine, trazodone, EMD 68.843, BMV 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, tiflucarbine, viqualine, milnacipran, bazinaprine, alaproclate, cyanodothepine, trimipramine, quinupramine, dothiepin, Loxapine, 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),

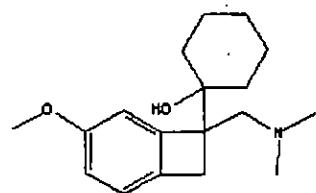
-[2-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinyl]ethyl]-3-isopropyl-6-(methylsulphonyl)-3,4-dihydro-1H-2,1,3-benzothiadiazine-2,2-dioxide (LY393558), [4-(5,6-dimethyl-2-benzofuranyl)-piperidine] (CGP 6085), dimethyl-[5-(4-nitro-phenoxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-yl]-amine (RU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



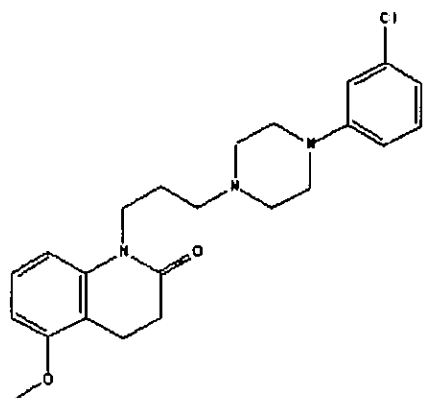
(A 80426),



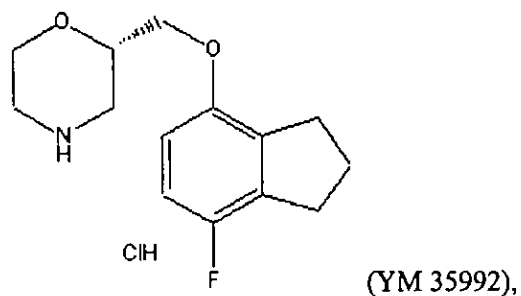
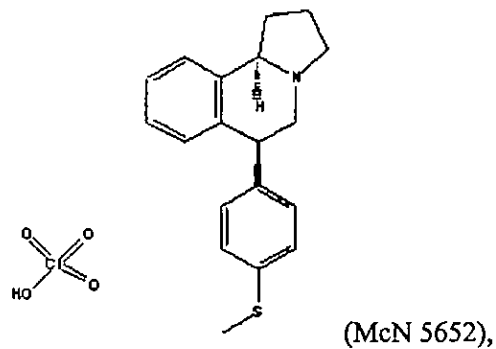
(EMD 86006),



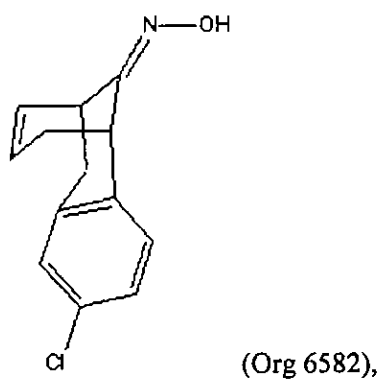
(S33005),



(OPC 14523),



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 Loxapine 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 increase in the extracellular level of serotonin, may not be construed as limiting.

- 5 In an embodiment the SRIs is selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, dapoxetine, nefazodone, imipramin, femoxetine and clomipramine. Just to clarify, each of these SRIs constitute individual embodiments, and may be the subject of individual claims.
- 10 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. Loxapine 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 Loxapine with a serotonin reuptake inhibitor unexpectedly shows a synergistic effect on the central nervous system (CNS). As a consequence, combination therapy using Loxapine 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 Loxapine using a normal dose of serotonin reuptake inhibitor has the advantage that an effective CNS effect may be obtained in the often large number of patients who do not respond to conventional monotherapy with SSRIs.

5

The amount of Loxapine used in combination therapy may range from about 0.001 to 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.

10

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

15

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

20

25

30

- 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.
- Loxapine may be administered before, during or after the administration of the serotonin reuptake inhibitor provided that the time between the administration of Loxapine and the administration of the serotonin reuptake inhibitor is such that ingredients are allowed to act synergistically on the CNS. When simultaneous administration of Loxapine and a serotonin reuptake inhibitor is envisaged, a composition containing both a serotonin reuptake inhibitor and Loxapine may be particularly convenient. Alternatively, Loxapine 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 Loxapine 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 Loxapine 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

30 *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.

5

Drugs

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

10

Surgery

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 µm, o.d. 0.31 µm, AN 69, Hospal, Italy). Preceding surgery rats were anaesthetised using isoflurane (O₂/N₂O; 300/300ml/min). Lidocaine-HCl, 10 % (m/v) was used for local anaesthesia. Rats were placed in a stereotaxic frame (Kopf, USA), and probes were inserted into Ventral Hippocampus (V. Hippo, L +4.8 mm, IA: +3.7 mm, V: -8.0 mm) (Paxinos and Watson, 1982). After insertion, probes were secured with dental cement.

20

Microdialysis experiments

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

30

Serotonin analysis:

Twenty-µl microdialysate samples were injected via an autoinjector (CMA/200 refrigerated microsampler, CMA, Sweden) onto a 100 x 2.0 mm C18 Hypersil 3 µm column (Bester,

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

Data presentation and statistics

Four consecutive microdialysis samples with less than 20 % variation were taken as control and set at 100 %. Data are presented as percentages of control level (mean $\pm$ 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 loxapine on 5-HT levels in ventral hippocampus

- 5 Administration of loxapine did not induce any significant effects on 5-HT levels $X^2_{10}=10.0$, $P=0.44$). Co-administration of escitalopram (1.5 $\mu\text{mol/kg}$ s.c.) with 0.1 $\mu\text{mol/kg}$ s.c. of loxapine induced a significant augmented effect on hippocampal 5-HT levels (Treatment $F(1,9)=5.95$, $P=0.0372$, Treatment vs. Time $F(1,64)=4.18$, $P=0.0014$). Posthoc analysis revealed significance at $t=45$ and 60 minutes after injection (see Fig. 1).

10

15

Claims:

1. The use of Loxapine 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 Loxapine 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 Loxapine 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 Loxapine 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

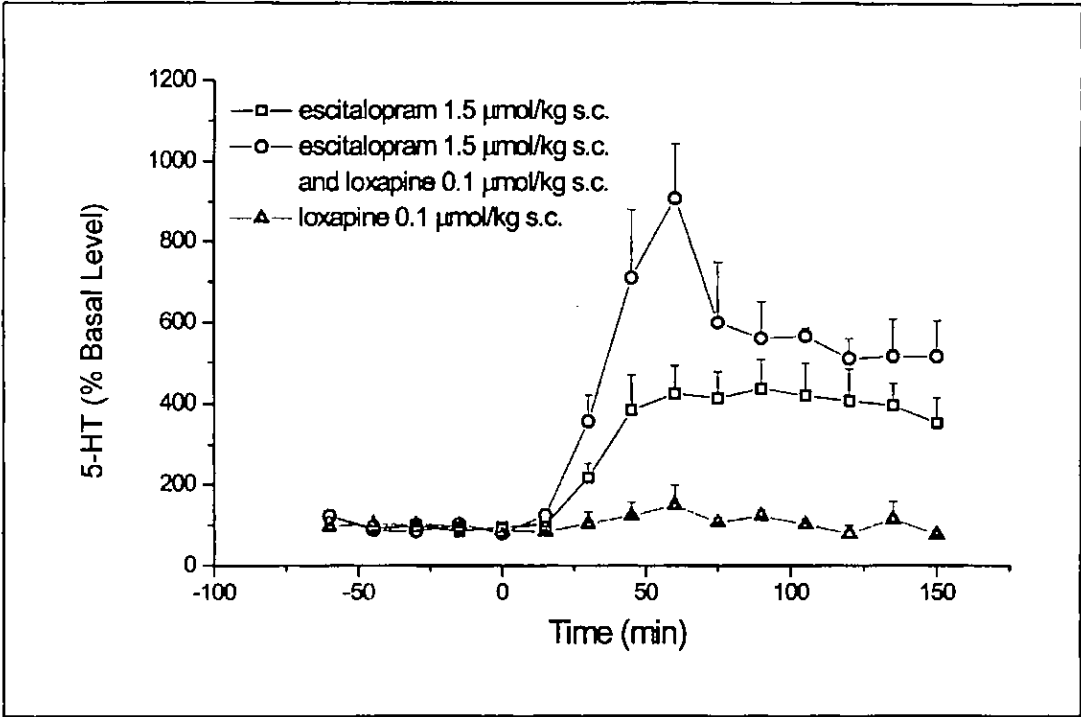


Fig 1. Effect of administration of escitalopram and loxapine, on 5-HT levels in ventral hippocampus (Escitalopram 1.5 µmol/kg s.c. n=7, Escitalopram 1.5 µmol/kg s.c. together with loxapine 0.1 µmol/kg s.c. n=8, loxapine 0.1 µmol/kg s.c. n=5)

Fig. 1

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTE (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Industrial
Oficina Internacional

35

(SELLO)

(SELLO DEL CÓDIGO DE BARRAS)

PCT

(43) Fecha de Publicación Internacional:
17 de Marzo del 2005 (17.03.2005)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/023237 A1

(51) Clasificación de Patente Internacional: A61K 31/343, 31/553, A61P 25/24, 25/22 (21) Solicitud Internacional Número: PCT/DK2004/000581 (22) Fecha de Presentación Internacional: 1 de Septiembre del 2004 (01.09.2004) (25) Idioma de Presentación: Inglés (26) Idioma de Publicación: Inglés (30) Datos de Prioridad: PA 2003 01270 4 de septiembre del 2003 (04.09.2003) DK 69/500,809 4 de septiembre del 2003 (04.09.2003) US (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto EU): H. LUNDBECK A/S [DK/DK]; Ottillavej 9, DK-2500 Valby-Copenhague (DK). (72) Inventores, e (75) Inventores/Solicitantes (para EU únicamente): CREMERS, Thomas, Ivo, Franciscus, Hubert [NL/NL]; Plantsoenstr. 12, NL-9717 KV Groningen (NL). WILLIGERS, Sandra, Hogg [GB/DK]; Helmsvej 38, DK-2880 Bagsværd (DK). ARNT, Jørn [DK/DK]; Svend Gønges Vej 11 A, DK-2680 Solrød Strand (DK).	(81) Estados designados (a menos que se indique de otra manera para cada clase de protección nacional disponible): 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. (84) Estados Designados: (a menos que se indique de otra manera para cada clase de protección nacional disponible): patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publicación: - con reporte de búsqueda internacional Para el código de dos letras y otras abreviaturas, véanse las "Notas de guía respecto a códigos de abreviaturas" que aparecen al principio de cada publicación regular de la gaceta PCT.
(54) Título: COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y LOXAPINA	
(57) Resumen: La presente invención se relaciona con el uso de una combinación de loxapina y un inhibidor de recaptación de serotonina (SRI) para el tratamiento de depresión y otros trastornos afectivos.	

COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y LOXAPINA

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con el uso de una combinación de loxapina y un inhibidor de recaptación de serotonina (SRI) o cualquier otro compuesto el cual provoque una elevación en la concentración de serotonina extracelular, para el tratamiento de depresión y otros trastornos afectivos.

ANTECEDENTES

Los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (a continuación denominados como los SSRI) se han vuelto las sustancias terapéuticas de elección en el tratamiento de depresión, ciertas formas de ansiedad y fobias sociales, debido a que son eficaces, bien tolerados y tienen un perfil de seguridad favorable en comparación con los antidepresivos tricíclicos clásicos.

No obstante, los estudios clínicos respecto a trastornos de depresión y ansiedad indican que existe una carencia de respuesta a los SSRI sustancial, de hasta 30%. Otro factor, con frecuencia no considerado en el tratamiento de los antidepresivos es el cumplimiento del paciente, el cual tiene un efecto más bien profundo en la motivación del paciente a continuar con la farmacoterapia.

En primer lugar, existe un retraso en el efecto terapéutico de los SSRI. Algunas veces los síntomas incluso empeoran durante las primeras semanas de tratamiento. En segundo lugar, se presenta disfunción sexual como un efecto secundario común a todos los SSRI. Sin resolver estos problemas, no es probable que se produzca un progreso real en la farmacoterapia de los trastornos de depresión y ansiedad.

Con el fin de corregir la carencia de respuesta, los psiquiatras algunas veces hacen uso de estrategias de aumento. El aumento de la terapia antidepresiva puede ser acompañada por la administración conjunta de estabilizantes del humor tal como carbonato de litio o triyodotironina o por el uso de electrochoque.

En 1993 se describió una estrategia de aumento con pindolol por Artigas et al. en *Trends Pharmacol. Sci.* 1993, 14, p 262-263. La idea de Artigas se basa en experimentos de microdiálisis intracerebral en animales. De hecho, estudios neuroquímicos posteriores elaborados basados en la hipótesis de pérdida de sensibilidad por Blier y colaboradores estableció que el retraso en el efecto terapéutico de los antidepresivos se relaciona con una pérdida de sensibilización gradual de los autorreceptores 5-HT (Blier et al. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1987, 7 suppl. 6, 24S-35S). Un punto clave en su hipótesis es que los efectos de los SSRI en los autorreceptores somatodendríticos que controlan la liberación (5-HT_{1A}) limitan la liberación de 5-HT en las áreas terminales y por lo tanto el efecto de la inhibición de captación de 5-HT en dichas regiones. Esto está fundamentado por experimentos de microdiálisis en ratas, que muestran que el incremento en 5-HT extracelular inducido por una dosis única de un SSRI se aumenta por la administración conjunta de un antagonista autorreceptor de 5-HT_{1A} (Invernizzi et al. *Brain Res*, 1992, 584, p 322-324 and Hjorth, S., *J. Neurochem*, 1993, 60, p 776-779).

El efecto de la administración combinada de un compuesto que inhibe la recaptación de serotonina y un antagonista receptor de 5-HT_{1A} ha sido evaluada en varios estudios (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). En estos estudios se ha encontrado que los antagonistas receptores de 5-HT_{1A} pueden

abatir la ruptura inicial en la neurotransmisión de 5-HT inducida por los inhibidores de recaptación de serotonina y por lo tanto producir un refuerzo inmediato de transmisión 5-HT y un inicio rápido de acción terapéutica.

Se han presentado varias solicitudes de patente las cuales cubren el uso de una combinación de un antagonista de 5-HT_{1A} y un inhibidor de recaptación de serotonina para el tratamiento de depresión (véanse, por ejemplo, EP-A2-687 472 y EP-A2-714 663).

Otra solución para incrementar 5-HT terminal puede ser el bloqueo del autorreceptor 5-HT_{1B}. Los experimentos de microdiálisis en ratas en realidad han demostrado que el incremento de 5-HT en el hipocampo por citalopran es potenciado por GMC 2-29, un antagonista experimental de receptor 5-HT_{1B}.

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

DESCRIPCIÓN BREVE DE LA INVENCION

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que loxapina o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se pueden utilizar para aumentar y proporcionar un inicio más rápido del efecto terapéutico de los inhibidores de recaptación de serotonina.

En un aspecto, la invención se relaciona con el uso de loxapina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de una composición farmacéutica que va a ser utilizada combinada con un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto, lo cual provoca una elevación en la concentración de serotonina extracelular.

En otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de loxapina

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de una composición farmacéutica útil para aumentar o proporcionar un inicio más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto, lo que provoca una elevación en la concentración de serotonina extracelular.

En un aspecto adicional, la invención se relaciona con una composición farmacéutica o equipo que comprende loxapina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto, el cual es un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en la concentración de serotonina extracelular y opcionalmente portadores o diluyente farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la invención se relaciona con un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos que responden a un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en la concentración de serotonina extracelular, que comprende administrar loxapina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de recaptación de serotonina, o un compuesto el cual provoca una elevación en la concentración de serotonina extracelular, a un individuo en necesidad del mismo.

En un aspecto adicional, la invención se relaciona con el uso de loxapina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto, el cual es un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en la concentración de serotonina extracelular, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades o trastornos que responden al efecto terapéutico de un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en la concentración de serotonina extracelular.

En un aspecto adicional, la invención se relaciona con el uso de loxapina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto, el cual es un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto el cual provoca una elevación en la concentración de serotonina extracelular, para la preparación de un equipo para el tratamiento de enfermedades o trastornos que responden al efecto terapéutico de un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en la concentración de serotonina extracelular.

En un aspecto adicional, la invención se relaciona con un método para aumentar o proporcionar un inicio más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en la concentración de serotonina extracelular, que comprende administrar loxapina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un individuo que va a ser tratado con, o que se encuentra bajo tratamiento con el inhibidor de recaptación de serotonina, o cualquier otro compuesto el cual provoca una elevación en la concentración de serotonina extracelular.

En una modalidad, el inhibidor de recaptación de serotonina o el compuesto el cual provoca una elevación en la concentración de serotonina extracelular se utiliza en el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, trastornos en la alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control de impulsos, trastorno de hiperactividad con déficit de atención y abuso de drogas, en particular depresión.

En una modalidad adicional el inhibidor de recaptación de serotonina o el compuesto el cual provoca una elevación en la concentración de serotonina extracelular se utiliza en el tratamiento de trastornos de ansiedad .

que incluyen trastorno de ansiedad general, ansiedad por pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post traumático y trastorno de ansiedad social.

En una modalidad adicional, el inhibidor de recaptación de serotonina o el compuesto el cual provoca una elevación en la concentración de serotonina extracelular se utiliza en el tratamiento de psicosis que incluyen esquizofrenia y trastorno esquizoafectivos.

En una modalidad adicional, el inhibidor de recaptación de serotonina se selecciona de citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, nefazodona, imipramin, femoxetina y clomipramina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos. Solo por aclarar, cada uno de los inhibidores de recaptación de serotonina especificados en lo anterior está diseñado para ser una modalidad individual. En consecuencia, cada uno de ellos y el uso de los mismos se pueden reclamar individualmente.

En una modalidad preferida adicional, el inhibidor de recaptación de serotonina es escitalopram.

En una modalidad preferida adicional, el inhibidor de recaptación de serotonina es citalopram.

En una modalidad adicional el inhibidor de recaptación de serotonina es un inhibidor selectivo de recaptación serotonina (SSRI).

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

En una modalidad adicional, la composición farmacéutica o el equipo preparado están adaptados para administración secuencial de los

ingredientes activos. En una modalidad, los ingredientes activos están contenidos en forma de dosificación unitaria separada.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con el uso de loxapina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de una composición farmacéutica que se va a utilizar en combinación con un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto, el cual provoca una elevación en la concentración de serotonina extracelular.

En particular, la invención se relaciona con el uso de loxapina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de una composición farmacéutica útil para aumentar o proporcionar un inicio más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto, el cual provoca una elevación en la concentración de serotonina extracelular.

Más particularmente, la presente invención se relaciona con el uso como en lo anterior de loxapina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, tales como trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post traumático y trastorno de ansiedad social, trastornos en la alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control de impulsos, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, psicosis que incluye esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos y abuso de drogas, en particular depresión en combinación con un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto el cual provoca una elevación en la

concentración de serotonina extracelular.

Los trastornos de ansiedad mencionados antes incluyen el trastorno de ansiedad general, ansiedad de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post traumático o trastorno de ansiedad social.

Como se utiliza en la presente, el término aumentar abarca mejorar el efecto terapéutico o potenciar el efecto terapéutico de un SRI o un compuesto el cual provoca una elevación en la concentración de 5-HT extracelular.

En una modalidad adicional, la invención se relaciona con el uso de loxapina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto el cual es un inhibidor de recaptación de serotonina o un compuesto el cual provoca una elevación en la concentración de serotonina extracelular, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades o trastornos que responden al efecto terapéutico de un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto el cual provoca una elevación en la concentración de la serotonina extracelular.

En una modalidad adicional, la invención se relaciona con el uso de loxapina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto el cual es un inhibidor de recaptación de serotonina o un compuesto el cual provoca una elevación en la concentración de serotonina extracelular, para la preparación de un conjunto de partes (equipo) para el tratamiento de enfermedades o trastornos que responden al efecto terapéutico de un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto el cual provoque una elevación en la concentración de serotonina extracelular.

Las enfermedades que responden al inhibidor de recaptación de serotonina incluyen depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos

afectivos, trastornos en la alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control de impulsos, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, psicosis que incluye esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos, psicosis que incluye esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos y abuso de drogas, en particular depresión.

El término trastornos de ansiedad es como se define en lo anterior.

En una modalidad, la presente invención se relaciona con el uso de loxapina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de una composición farmacéutica como en lo anterior, la cual está adaptada para administración simultánea de los ingredientes activos. En particular, dichas composiciones farmacéuticas pueden contener los ingredientes activos dentro de la misma forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en la misma tableta o cápsula. Tales formas de dosificación unitarias pueden contener los ingredientes activos como una mezcla homogénea o en compartimientos separados de la forma de dosificación unitaria.

En otra modalidad, la presente invención se relaciona con el uso de loxapina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de una composición farmacéutica o equipo como en lo anterior, el cual está adaptado para administración secuencial de los ingredientes activos. En particular, tales composiciones farmacéuticas pueden contener a los ingredientes activos en forma de dosificación unitaria separada, por ejemplo tabletas o cápsulas separadas que contienen cualquiera de los ingredientes activos. Estas formas de dosificación unitaria separada pueden estar contenidas en el mismo envase o recipiente, por ejemplo un empaque tipo ampolla.

Como se utiliza en la presente, el término equipo significa una composición farmacéutica que contiene cada uno de los ingredientes activos, pero en formas de dosificación unitaria separadas.

La invención también se relaciona con una composición farmacéutica o equipo que comprende loxapina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto el cual es un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto que provoque una elevación en 5-HT extracelular y opcionalmente portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica o el equipo de la invención se puede adaptar para administración simultánea de los ingredientes activos o para administración secuencial de los ingredientes activos como se describe en lo anterior.

Finalmente, la presente invención se relaciona con un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos que responden a un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto, el cual provoca una elevación en el nivel de serotonina extracelular, que comprende administrar loxapina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de recaptación de serotonina, o un compuesto el cual provoca una elevación en la concentración de serotonina extracelular, a un individuo en necesidad del mismo.

En particular, la presente invención se relaciona con un método para aumentar o proporcionar un inicio más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto, el cual provoca una elevación en la concentración de serotonina extracelular, que comprende administrar loxapina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un individuo que va a ser tratado o que está experimentando tratamiento con el inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto que

provoque una elevación en la concentración de serotonina extracelular.

Los individuos los cuales se pueden beneficiar del tratamiento con una combinación como la anterior pueden padecer de depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, psicosis, trastornos en la alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, síndrome premenstrual, distimia, trastornos cognitivos, trastornos de control de impulsos, trastorno de hiperactividad y atención deficiente, psicosis, y abuso de drogas, en particular depresión.

Como se menciona en lo anterior, el trastorno de ansiedad incluye trastorno de ansiedad general, ansiedad de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post traumático o trastorno de ansiedad social.

La psicosis incluye pero no se limita a esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos.

La loxapina y el inhibidor de recaptación de serotonina se pueden administrar simultáneamente como se describe en lo anterior.

Alternativamente, los ingredientes activos se pueden administrar secuencialmente, por ejemplo, en dos formas de dosificación unitarias separadas, como se describe en lo anterior.

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que la administración conjunta de loxapina y un inhibidor de recaptación de serotonina produce una respuesta aumentada significativa en un modelo animal que sirve como elemento de predicción del efecto antidepresivo, el modelo de microdiálisis 5-HT en comparación con la administración del inhibidor de recaptación de serotonina solo. La administración de loxapina sola no provoca un efecto significativo en los experimentos.

Como se menciona en lo anterior, los inhibidores de recaptación de

serotonina muestran un inicio de acción retrasado. Incluso en quienes responden a los SSRI, son necesarias varias semanas de tratamiento para obtener un alivio de los síntomas. La loxapina puede proporcionar un inicio rápido de efecto terapéutico de los inhibidores de recaptación de serotonina.

El uso de una combinación de loxapina y un inhibidor de recaptación de serotonina puede reducir en gran medida la cantidad de inhibidor de recaptación de serotonina necesario para tratar depresión y otros trastornos afectivos y por lo tanto puede reducir los efectos secundarios causados por el inhibidor de recaptación de serotonina. En particular, la combinación de una cantidad reducida de SRI y loxapina puede reducir el riesgo de disfunción sexual inducida por SSRI y las alteraciones en el sueño.

La administración conjunta de loxapina y un inhibidor de recaptación de serotonina también puede ser útil para el tratamiento de depresión refractaria, es decir, depresión la cual no puede ser tratada apropiadamente por la administración de un inhibidor de recaptación de serotonina. Típicamente se puede utilizar loxapina como un tratamiento de adición para el aumento de la respuesta a los SRI en pacientes en donde por lo menos 40-60% de reducción en síntomas no se ha obtenido durante las primeras 6 semanas de tratamiento con un SRI.

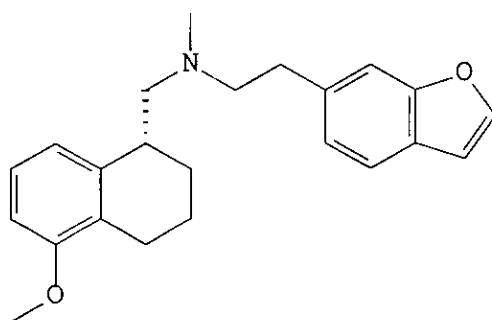
Muchos antidepresivos con un efecto inhibidor de recaptación de serotonina han sido descritos en la literatura. Cualquier compuesto farmacológicamente activo el cual ejerza de manera primaria o parcial su efecto terapéutico vía inhibición de recaptación de serotonina en el CNS puede beneficiarse del aumento con loxapina.

La siguiente lista contiene diversos inhibidores de recaptación de serotonina los cuales se pueden beneficiar del aumento con loxapina: citalopram, escitalopram, fluoxetina, R-fluoxetina, sertralina, paroxetina,

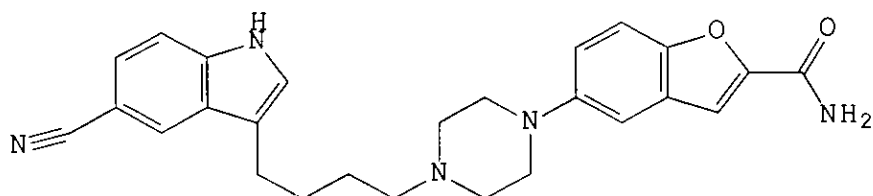
fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, N-óxido de imipramina, desipramina, pirandamina, dazepinil, nefopam, befuralina, fezolamina, femoxatina, clomipramina, cianoimipramina, litoxetina, cericlamina, seproxetina, WY 27587, WY 27866, imeldina, ifoxetina, triflucarbina, vicualina, milnacipran, bazinaprina, YM 922, S 33005, F 98214-TA, OPC 14523, alaproclato, cianodotepina, trimipramina, quinupramina, ditiepina, loxapina, nitroxazepina, McN 5652, McN 5707, O1 77, Org 6582, Org 6997, Org 6906, amitriptilina, N-óxido de amitriptilina, nortriptilina, CL 255.663, pirlondol, indatralina, LY 113.821, LY 214.281, CGP 6085 A, RU 25.591, napamezol, diclofensina, trazodona, EMD 68.843, BMY 42.569, NS 2389, sercloremina, nitroquipazina, ademetionina, sibutramina y clovoxamina. Los compuestos mencionados en lo anterior se pueden utilizar en forma de la base o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos. Cada uno de los inhibidores de recaptación de serotonina especificados en lo anterior están diseñados para que sea una modalidad individual. En consecuencia, cada uno de ellos y el uso de los mismos se pueden reclamar individualmente.

Típicamente, los compuestos tales como citalopram, escitalopram, fluoxetina, R-fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, desmetilvenlafaxina, duloxetina, dapoxetina, vilazodona, nefazodona, imipramina, N-óxido de imipramina, desipramina, pirandamina, dazepinilo, nefopam, befuralina, fezolamina, femoxetina, clomipramina, cianoimipramina, litoxetina, cericlamina, seproxetina, imeldina, ifoxetina, indeloxazina, triflucarbina, vicualina, milnacipran, bazinaprina, alaproclato, cianodotepina, trimipramina, quinupramina, dotiepina, loxapina, nitroxazepina, roxindol, amitriptilina, N-óxido de amitriptilina, nortriptilina, pirlindol, indatralina, napamezol, diclofensina, trazodona, sercloremina, nitroquipazina,

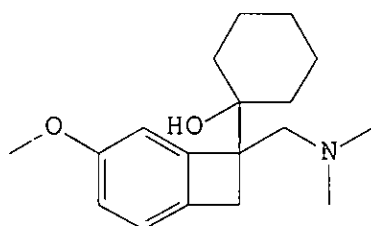
ademetionina, sibutramina, desmetilsubitramina, didesmetilsubitramina, clovoxamina vilazodona, N-[(1-[(6-fluoro-2-naftalenil)metil]-4-piperidinil]amino]carbonil]-3-piridinacarboxamida (WY 27587), (trans-6-(2-clorofenil)-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrol-(2,1-a)isoquinilina] (McN 5707), clorhidrato de (dl-4-exo-amino-8-clorbenzo-(b)-biciclo[3.3.1]nona-2-6 α (10 α)-dieno (Org 6997), clorhidrato de (dl)-(5 α ,8 α ,9 α)-5,8,9,10-tetrahidro-5,9-metanobenzocicloocten-8-amina (Org 6906), 2,2-dióxido de -[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 (LY393558), [4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-piperidina] (CGP 6085), dimetil-[5-(4-nitrofenoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il]-amina (RU 25.591),



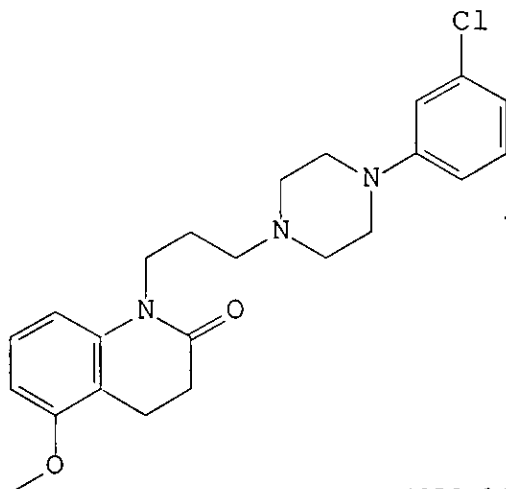
(A 80426),



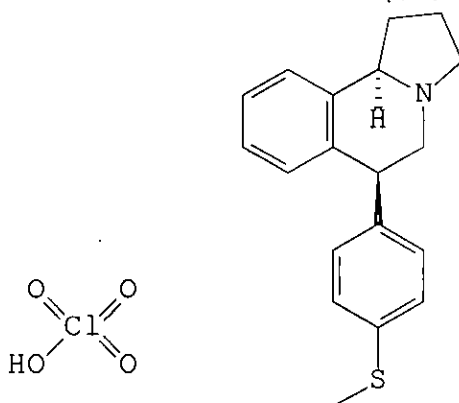
(EMD 86006),



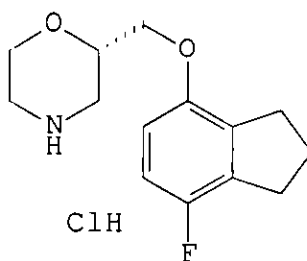
(S33005),



(OPC 14523),

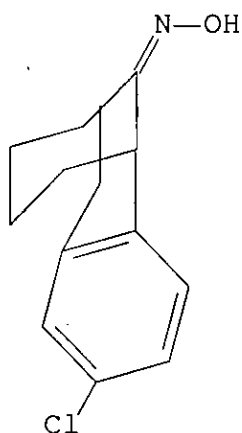


(McN 5652),



ClH

(YM 35992),



(Org 6582),

son adecuados como SRI. Los compuestos mencionados antes se pueden utilizar en forma de la base o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo. Cada uno de los inhibidores de recaptación de serotonina especificados en lo anterior está diseñado para ser una modalidad individual. En consecuencia, cada uno de ellos y el uso de los mismos se pueden reclamar individualmente.

Otros compuestos terapéuticos los cuales se pueden beneficiar del aumento con loxapina incluyen compuestos los cuales provocan una elevación en la concentración extracelular de 5-HT en la separación sináptica, aunque no son inhibidores de recaptación de serotonina. Uno de tales compuestos es la tianeptina.

La lista anterior de inhibidores de recaptación de serotonina y otros compuestos, los cuales provocan un incremento en la concentración extracelular de serotonina no deben considerarse como limitantes.

En una modalidad, los SRI se seleccionan de citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina. Únicamente para aclarar, cada uno de estos SRI constituye modalidades individuales y pueden ser sujeto de reivindicaciones individuales.

El término inhibidor selectivo de recaptación de serotonina (SSRI) significa un inhibidor de los transportadores de monoamina el cual tiene un fuerte efecto inhibidor en el transportador de serotonina en comparación con los transportadores de dopamina y noradrenalina.

Los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRI) están entre los inhibidores de recaptación de serotonina más preferidos utilizados de acuerdo con la presente invención. Por lo tanto, en una modalidad adicional, el SRI se selecciona de los SSRI, tal como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina o paroxetina.

Los ingredientes activos de acuerdo con la invención, es decir loxapina y el SRI o un compuesto que provoca un incremento en las concentraciones extracelulares de serotonina se puede utilizar en forma de base libre o en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, este último se puede obtener por reacción de la forma de base con un ácido apropiado.

El citalopram se utiliza preferiblemente en forma del bromohidrato o como la base, escitalopram en forma de oxalato, fluoxetina, sertralina y paroxetina en forma de clorhidrato y fluvoxamina en forma del maleato.

Como se menciona en lo anterior, la combinación de loxapina con un inhibidor de recaptación de serotonina inesperadamente muestra un efecto sinérgico en el sistema nervioso central (SNC). Como una consecuencia, la terapia combinada utilizando loxapina y dosis menores del inhibidor de recaptación de serotonina en comparación con las utilizadas habitualmente en la monoterapia, pueden ser eficaces y se pueden reducir o evitar por completo los efectos secundarios relacionados con cantidades más grandes de inhibidor de recaptación de serotonina utilizado en monoterapia.

De manera adicional, la terapia de combinación (politerapia) con

loxapina utilizando una dosis normal de inhibidor de recaptación de serotonina tiene la ventaja de que se puede obtener un efecto eficaz en el SNC con frecuencia una gran cantidad de pacientes quienes no responden a la monoterapia convencional con SSRI.

La cantidad de loxapina utilizada en la terapia combinada puede variar desde aproximadamente 0.001 hasta aproximadamente 1 g/día, por ejemplo desde aproximadamente 0.001 hasta aproximadamente 0.1 mg/día, aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 100 mg/día y desde aproximadamente 100 mg/día hasta aproximadamente 1 g/día.

Los inhibidores de recaptación de serotonina, se incluyen en los SSRI mencionados específicamente en lo anterior, difieren tanto en peso molecular como en actividad. Como una consecuencia, la cantidad de inhibidor de recaptación de serotonina utilizado en la terapia de combinación depende de la naturaleza del inhibidor de recaptación de serotonina. En una modalidad de la invención, el inhibidor de recaptación de serotonina o el compuesto que provoca un incremento en la concentración de 5-HT extracelular se administra a dosis menores que las requeridas cuando el compuesto se utiliza solo. En otra modalidad, el inhibidor de recaptación de serotonina o el compuesto que provoca un incremento en la concentración de 5-HT extracelular se administra en dosis normales.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad apropiada de uno o varios ingredientes activos, en forma de sal o forma de base, se combinan en una mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, el cual puede adquirir una diversidad de formas en base en la forma de preparación que se desea para administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria

adecuada para administración por vía oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral se puede utilizar cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad de administración, las cápsulas y tabletas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa en cuyo caso evidentemente se utilizan portadores farmacéuticos sólidos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas antes en una forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones, la forma de dosificación unitaria se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de uno o varios ingredientes activos que se calcula produzcan el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son tabletas (que incluyen tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharadas de té, cucharadas de mesa y similares, y múltiples segregados de los mismos.

La loxapina se puede administrar antes, durante o después de la administración del inhibidor de recaptación de serotonina con la condición de que el tiempo entre la administración de loxapina y la administración del inhibidor de recaptación de serotonina sea tal que se permita a los

ingredientes que actúen sinérgicamente en el SNC. Cuando se considera la administración simultánea de loxapina y un inhibidor de recaptación de serotonina puede ser particularmente conveniente una composición que contenga tanto un inhibidor de recaptación de serotonina como loxapina. De manera alternativa, la loxapina y el inhibidor de recaptación de serotonina se pueden administrar por separado en forma de composiciones adecuadas. Las composiciones se pueden preparar como se describe en lo anterior.

La presente invención también comprende productos que contienen loxapina y un inhibidor de recaptación de serotonina como una preparación de combinación para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento con medicamentos psiquiátricos. Tales productos pueden comprender, por ejemplo, un equipo que comprende formas de dosificación de unidades separadas que contienen loxapina y formas de dosificación de unidades separadas que contienen un inhibidor de recaptación de serotonina, todas contenidas en el mismo recipiente o envase, por ejemplo un envase tipo ampolla.

Las preparaciones mencionadas en lo anterior para administración simultánea o secuencial puede, en vez de un inhibidor de recaptación de serotonina, contener otro compuesto que provoque una elevación en la concentración de 5-HT extracelular.

PARTE EXPERIMENTAL

Animales

Se utilizan para los experimentos ratas albino macho o de una cepa derivada de Wistar (285-320 g; Harlan, Zeist, Países Bajos). Después de la cirugía, las ratas se albergan individualmente en jaulas de plástico (35 x 35 x 40 cm) y tienen acceso libre a alimento y agua. Los animales se mantienen en un protocolo de 12 horas de luz (la luz se enciende a las 7:00 a.m.). Los

experimentos concuerdan con las declaraciones de Helsinki y fueron aprobadas por el comité de cuidado de animales de la facultad de matemáticas y ciencias naturales de la University of Groningen.

Medicamentos

Se utilizaron los siguientes medicamentos: oxalato de escitalopram y loxapina (Lundbeck A/S, Copenhagen, Dinamarca).

Cirugía

Se realiza microdiálisis de las concentraciones de serotonina cerebrales utilizando las sondas en forma de I elaboradas en el laboratorio, fabricadas de una fibra de diálisis de copolímero de poliacrilonitrilo/metilsulfonato de sodio (diámetro interno, 220 μ m, diámetro externo, 0.31 μ m, AN 69, Hospal, Italia). Precediendo a la cirugía, a las ratas se les anestesia utilizando isoflurano (O_2/N_2O ; 300/300 ml/min). Se utiliza clorhidrato de lidocaina 10% (m/v) para anestesia local. Las ratas se colocan en una armazón estereotaxico (Kopf, USA) y se insertan las sondas en el hipocampo ventral (V. Hippo, L +4.8 mm, IA: +3.7 mm, V: -8.0 mm) (Paxinos y Watson, 1982). Después de la inserción se fijan las sondas con cemento dental.

Experimentos de Microdiálisis

Se permite que las ratas se recuperen durante por lo menos 24 horas. Las sondas se someten a irrigación con líquido cefalorraquídeo artificial que contiene NaCl 147 mM, KCl 3.0 mM, $CaCl_2$ 1.2 mM y $MgCl_2$ 1.2 mM, a un caudal de 1.5 μ l/min (aparato Harvard, South Natick, Ma., USA). Se recolectan muestras de microdiálisis de 15 minutos en frascos para CLAR que contienen 7.5 μ l de ácido acético 0.02 M para análisis de serotonina.

Análisis de Serotonina:

Se inyectan muestras de 20 μ l de microdializado por medio de un autoinyector (CMA/200 micromuestrador refrigerado, CMA, Suecia) en una columna

C18 Hypersil 3 μm de 100 x 2.0 mm (Bester, Amstelveen, Países Bajos) y se separa con una fase móvil que contiene 5 g/l de sulfato de diamonio, 500 mg/l de EDTA, 50 mg/l de ácido heptansulfónico, 4% de metanol v/v y 30 μl de trietilamina, pH 4.65 a un flujo de 0.4 ml/min (Schimadzu LC-10 AD). Se detecta amperométricamente 5-HT en un electrodo de carbón vitrio a 500 mV versus Ag/AgCl (Antec Leyden, Leiden, Países Bajos). El límite de detección es de 0.5 fmol de 5-HT por 20 μl de muestra (proporción señal a ruido de 3).

Presentación de datos y estadística

Se tomaron como control cuatro muestras consecutivas de microdiálisis con una variación menor de 20% y se ajustaron a 100%. Los datos se presentan como porcentaje de nivel control (media $\pm$ media del error estándar (S. E. M.)) en tiempo. Se realiza el análisis estadístico utilizando Sigmastat para windows (SPSS, Jandel Corporation). Se comparan los tratamientos versus controles utilizando el análisis de varianza (ANOVA) de dos vías para mediciones repetidas, seguido por la prueba de Student Newman Keuls. Se evalúan los efectos del medicamento utilizando ANOVA de una vía para medidas repetidas en rangos. El nivel del nivel de significancia se ajusta en $p < 0.05$.

Resultados

La administración conjunta de escitalopram con loxapina sobre las concentraciones de 5-HT en el hipocampo ventral.

La administración de loxapina no induce ningún efecto significativo en las concentraciones de 5-HT ($X^2_{10} = 10.0$, $P = 0.44$). La administración conjunta de escitalopram (1.5 $\mu\text{mol/kg}$ s. c.) con 0.1 $\mu\text{mol/kg}$ s. c. de loxapina induce un efecto aumentado significativo en las concentraciones de 5-HT en el hipocampo (tratamiento $F(1,9) = 5.95$, $P = 0.0372$, tratamiento versus tiempo $F(1,64) = 4.18$, $P = 0.0014$). El análisis Posthoc muestra

48
58

significancia en $t = 45$ y 60 minutos después de la inyección (véase la figura 1).

REIVINDICACIONES

1. Uso de loxapina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para ser utilizada en combinación con un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto, que provoque una elevación en la concentración de serotonina extracelular.

2. Uso de loxapina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de una composición farmacéutica útil para aumentar o proporcionar un inicio más rápido del efecto terapéutico de un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto, lo que provoca una elevación en la concentración de serotonina extracelular.

3. Uso como se describe en las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el inhibidor de recaptación de serotonina o el compuesto el cual provoca una elevación en la concentración de serotonina extracelular se utiliza en el tratamiento de depresión, trastorno de ansiedad y otros trastornos afectivos, trastornos en la alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimia, síndrome premenstrual, trastornos cognitivos, trastornos de control de impulsos, trastorno de hiperactividad con deficiencia en la atención, psicosis que incluye esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos y abuso de drogas.

4. Uso como se describe en la reivindicación 3, en donde el inhibidor de recaptación de serotonina o el compuesto el cual provoca una elevación en la concentración de serotonina extracelular se utiliza en el tratamiento de trastornos de ansiedad que incluyen trastorno de ansiedad general, ansiedad de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post traumático o trastorno de ansiedad social.

5. Uso como se describe en la reivindicación 3, en donde el inhibidor de recaptación de serotonina o el compuesto el cual provoca una elevación en la concentración de serotonina extracelular se utiliza en el tratamiento de depresión.

6. Uso como se describe en las reivindicaciones 1 a 5, en donde el inhibidor de recaptación de serotonina se selecciona de citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

7. Uso como se describe en las reivindicaciones 1-6, en donde el inhibidor de recaptación de serotonina es un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina.

8. Uso como se describe en las reivindicaciones 1-7, en donde la composición farmacéutica preparada se adapta para administración simultánea de los ingredientes activos.

9. Uso como se describe en la reivindicación 8, en donde los ingredientes activos están contenidos en la misma forma de dosificación unitaria.

10. Uso como se describe en las reivindicaciones 1-7, en donde la composición farmacéutica preparada está adaptada para administración secuencial de los ingredientes activos.

11. Composición farmacéutica que comprende loxapina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto, el cual es inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto que provoca una elevación en la concentración de serotonina extracelular y opcionalmente portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

12. Composición farmacéutica como se describe en la

reivindicación 11, caracterizada porque el inhibidor de recaptación de serotonina se selecciona de citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

13. Composición farmacéutica como se describe en las reivindicaciones 11 a 12, la cual está adaptada para administración simultánea de los ingredientes activos.

14. Composición farmacéutica como se describe en la reivindicación 13, en donde los ingredientes activos están contenidos en la misma forma de dosificación unitaria.

15. Equipo que comprende loxapina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto el cual es un inhibidor de recaptación de serotonina o cualquier otro compuesto que provoca una elevación en la concentración de serotonina extracelular y opcionalmente portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

16. Equipo como se describe en la reivindicación 15, caracterizado porque el inhibidor de recaptación de serotonina se selecciona de citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

17. Equipo como se describe en la reivindicación 15 a 16 la cual está adaptada para administración simultánea de los ingredientes activos.

18. Equipo como se describe en la reivindicación 13, la cual está adaptada para administración secuencial de los ingredientes activos.

RESUMEN

La presente invención se relaciona con el uso de una combinación de loxapina y un inhibidor de recaptación de serotonina (SRI) para el tratamiento de depresión y otros trastornos afectivos.

FCC//ID-000368/WPCL3003
Cns C-2006-00002126

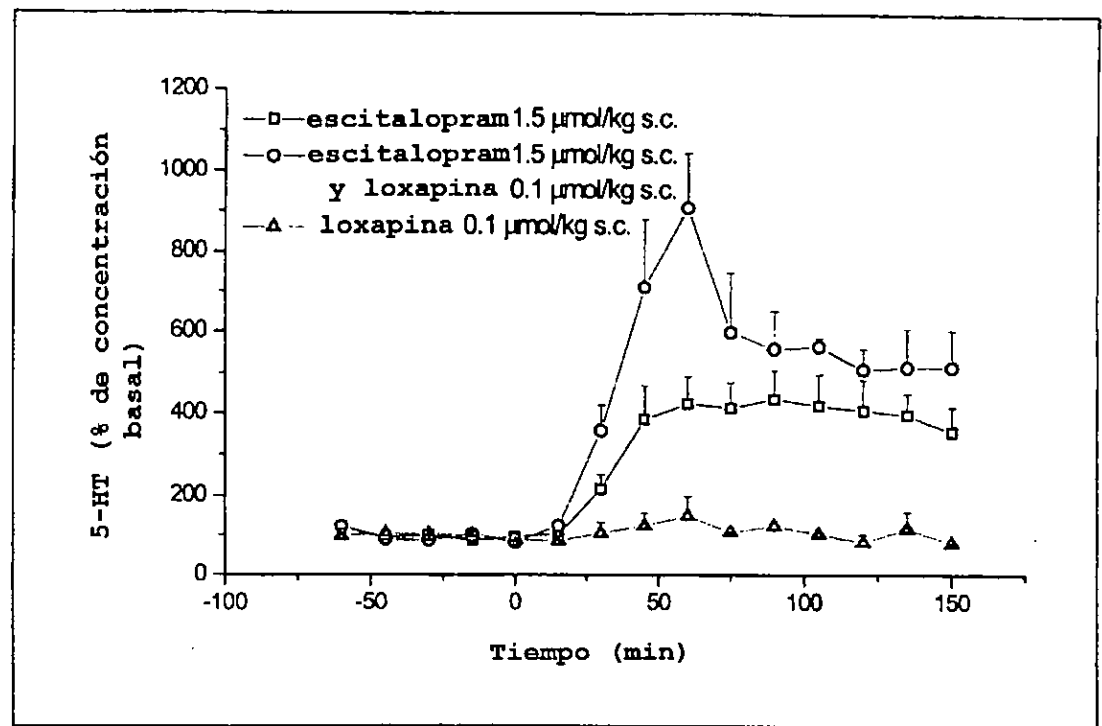


Figura 1. Efecto de la administración de escitalopram y loxapina en las concentraciones de 5-HT en el hipocampo ventral (escitalopram, 1.5 µmol/kg s. c. n = 7, escitalopram, 1.5 µmol/kg s. c. junto con loxapina, 0.1 µmol/kg s. c. n = 8, loxapina, 0.1 µmol/kg s. c. n = 5)

Fig. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
DK2004/000581

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/343 A61K31/553 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, 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	WO 01/51041 A (VERGEZ JUAN A ; FAOUR JOAQUINA (AR); PHOENIX U S A INC LAB (US)) 19 July 2001 (2001-07-19)	1-9, 11-17
Y	abstract claims 1,6 page 21, line 26 - page 22, line 12	10,18
X	US 2002/151543 A1 (BARBERICH TIMOTHY J ET AL) 17 October 2002 (2002-10-17)	1-9, 11-17
Y	claims 41,43 paragraph '0129! paragraph '0039!	10,18
	----- -/--	

☒ 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.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 October 2004

Date of mailing of the international search report

16/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giacobbe, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

tional Application No

/DK2004/000581

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BONIN B ET AL: "Serotonin syndrome after sertraline, buspirone and loxapine?" THERAPIE (LONDON), vol. 54, no. 2, March 1999 (1999-03), pages 269-271, XP009039040 ISSN: 0040-5957	1-9, 11-17
Y	page 270, column 1, paragraph 3 -----	10,18
X	"Table 3. Descriptive data of individuals with OCD and psychosis developing simultaneously" 'Online! 12 June 2002 (2002-06-12), XP002303141 Retrieved from the Internet: URL: http://www.cpa-apc.org/Publications/Archives/CJP/2001/October/obsess_tab3.html 'retrieved on 2004-10-28! the whole document -----	1-7, 10-16,18
X	ABDUL AL-MULHIM: "Provocation of Obsessive\$Compulsive Behaviour and Tremor by Olanzapine" 'Online! 28 February 2002 (2002-02-28), XP002303142 Retrieved from the Internet: URL: http://www.cpa-apc.org/Publications/Archives/CJP/1998/Aug/letters2.html 'retrieved on 2004-10-28! the whole document -----	1-7, 10-16,18
X	US 2003/130266 A1 (RADULOVACKI MIODRAG ET AL) 10 July 2003 (2003-07-10) claim 13 -----	11-18
Y	EP 0 958 824 A (LILLY CO ELI) 24 November 1999 (1999-11-24) claims 1-13 -----	1-18
Y	ROTHSCHILD ANTHONY J: "Challenges in the treatment of depression with psychotic features." BIOLOGICAL PSYCHIATRY. 15 APR 2003, vol. 53, no. 8, 15 April 2003 (2003-04-15), pages 680-690, XP002303143 ISSN: 0006-3223 page 683, column 2, last paragraph - page 684, column 1, paragraph 1 page 684, column 1, last paragraph - column 2, paragraph 1 page 685, column 1, paragraph 3 page 686, column 2, paragraph 2 ----- -/--	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
DK2004/000581

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ROTHSCHILD A J ET AL: "Efficacy of the combination of fluoxetine and perphenazine in the treatment of psychotic depression." THE JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY. SEP 1993, vol. 54, no. 9, September 1993 (1993-09), pages 338-342, XP009039055 ISSN: 0160-6689 the whole document	1-18
Y	HERRICK-DAVIS K ET AL: "Inverse agonist activity of atypical antipsychotic drugs at human 5-hydroxytryptamine _{2C} receptors." THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS. OCT 2000, vol. 295, no. 1, October 2000 (2000-10), pages 226-232, XP002303144 ISSN: 0022-3565 abstract	1-18
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 350, paragraph 3 - page 353, paragraph 1 page 355, paragraph 2 - page 357, last paragraph page 361, paragraph 4.	1-18
T	DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; July 2004 (2004-07), SANCHEZ CONNIE ET AL: "Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer." XP002303146 Database accession no. NLM15160261 abstract & PSYCHOPHARMACOLOGY. JUL 2004, vol. 174, no. 2, July 2004 (2004-07), pages 163-176, ISSN: 0033-3158	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

DK2004/000581

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0151041 A	19-07-2001	US 2001048943 A1 AU 2773101 A CA 2396156 A1 EP 1246614 A1 WO 0151041 A1 US 2003219483 A1	06-12-2001 24-07-2001 19-07-2001 09-10-2002 19-07-2001 27-11-2003
US 2002151543 A1	17-10-2002	AU 1321900 A WO 0024399 A1 AU 4100699 A WO 9961014 A2	15-05-2000 04-05-2000 13-12-1999 02-12-1999
US 2003130266 A1	10-07-2003	US 2002086870 A1 WO 2004041272 A2	04-07-2002 21-05-2004
EP 0958824 A	24-11-1999	AU 761510 B2 AU 4008699 A BR 9911049 A CA 2332814 A1 CN 1311681 T CZ 20004279 A3 EA 4539 B1 EP 0958824 A2 HR 20000797 A1 HU 0101901 A2 ID 26861 A JP 2002516282 T NO 20005885 A NZ 507980 A PL 344331 A1 SK 17512000 A3 TR 200003443 T2 WO 9961027 A1 ZA 200006815 A	05-06-2003 13-12-1999 06-02-2001 02-12-1999 05-09-2001 12-09-2001 24-06-2004 24-11-1999 31-10-2001 28-11-2001 15-02-2001 04-06-2002 17-01-2001 31-10-2003 05-11-2001 05-02-2002 21-03-2001 02-12-1999 14-01-2002

68

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/DK2004/000581
A. CLASIFICACIÓN DE LA MATERIA OBJETO IPC 7 A61K31/343 A61K31/553 A61P25/24 A61P25/22		
Conforme con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o bien, tanto con la clasificación nacional como por la IPC		
B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA Documentación mínima consultada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación) IPC 7 A61K		
Otros documentos consultados además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos forman parte de los sectores comprendidos por la búsqueda		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y términos de búsqueda utilizados, cuando sea aplicable) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES		
Categoría *	Identificación de los documentos citados con indicación, en caso necesario, de los pasajes pertinentes	No. de las reivindicaciones a las que se refieren
X	WO 01/51041 A (VERGEZ JUAN A; FAOUR JOAQUINA (AR); PHOENIX U S A INC LAB (US)) 19 de julio del 2001 (2001-07-19)	1-9 11-17
Y	extracto reivindicaciones 1, 6 página 21, línea 26 página 22, línea 12	10, 18
X	US 2002/151543 A1 (BARBERICH TIMOTHY J ET AL) 17 de octubre del 2002 (2002-10-17)	1-9 11-17
Y	reivindicaciones 41, 43 párrafo '0129! párrafo '0039!	10, 18
☒ Se anexan documentos adicionales en la continuación del cuadro C.		☒ Véase anexo de familia de patentes
* Categorías especiales de documentos citados: "A" documento que define el estado general de la técnica, no considerado como particularmente pertinente "E" documento anterior, publicado ya sea en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a la misma "L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada) "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro tipo de medio "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada "T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de solicitud internacional o fecha de prioridad y que no se contraponga con la solicitud mencionada para comprender el principio o la teoría que constituye la base de la invención. "C" documento particularmente pertinente: la invención reivindicada no puede considerarse como nueva ni que implique una actividad inventiva en la cual el documento se toma solo. "I" documento particularmente pertinente: la invención reivindicada no puede considerarse que implique una etapa inventiva cuando el documento se asocia a otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia "S" documento que forma parte de la misma familia de patentes		
Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional 28 de Octubre del 2004		Fecha de expedición del presente reporte de búsqueda internacional 16/11/2004
Nombre y dirección postal de la ISA Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Firma del funcionario que autoriza Giacobbe, S

69

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/DK2004/000581

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES

Categoría	Identificación del documento con indicación, en caso necesario, de los pasajes pertinentes	No de las reivindicaciones a las que se refieren
X	BONIN B ET AL: "Serotonin syndrome after sertraline, buspirone and loxapine?" THERAPIE (LONDON), vol. 54, no. 2, Marzo 1999 (1999-03), páginas 269-271, XP009039040 ISSN: 0040-5957	1-9 11-17
Y	página 270, columna 1, párrafo 3	10, 18
X	"Table 3. Descriptive data of individuals with OCD and psychosis developing simultaneously" 'online! 12 de junio del 2002 (2002-06-12), XP002303141 Retrieved from the Internet: URL: http://www.cpa-apc.org/Publications/Archives/CJP/2001/October/obsess_tab3.html > 'retrieved on 2004-10-28! véase la totalidad del documento	1-7 10-16, 18
X	ABDUL AL-MULHIM: "Provocation of Obsessive\$Compulsive Behaviour and Tremor by Olanzapine" ?online! 28 de febrero del 2002 (2002-02-28), XP002303142 Retrieved from the Internet: URL: http://www.cpa-apc.org/publications/Archives/CJP/1998/Aug/letters2.html > 'retrieved on 2004-10-28! véase la totalidad del documento	1-7 10-16, 18
X	US 2003/130266 A1 (RADULOVACKI MIODRAG ET AL) 10 de julio del 2003 (2003-07-10) reivindicación 13	11-18
Y	EP 0 958 824 A (LILLY CO ELI) 24 de noviembre de 1999 (1999-11-24) reivindicaciones 1-13	1-18

70

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/DK2004/000581

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES		
Categoría	Identificación del documento con indicación, en caso necesario, de los pasajes pertinentes	No de las reivindicaciones a las que se refieren
Y	ROTHSCHILD ANTHONY J: "Challenges in the treatment of depression with psychotic features." BIOLOGICALPSYCHIATRY. 15 de abril del 2003, vol. 53, no. 8, 15 de abril del 2003 (2003-04-15), páginas 680-690, XP002303143 ISSN: 0006-3223 página 683, columna 2, último párrafo - página 684, columna 1, párrafo 1 página 684, columna 1, último párrafo - columna 2, párrafo 1 página 685, columna 1, párrafo 3 página 686, columna 2, párrafo 2	1-18
Y	ROTHSCHILD A J ET AL: "Efficacy of the combination of fluoxetine and perphenazine in the treatment of psychotic depression". THE JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY. SEP 1993, vol. 54, no. 9, Septiembre de 1993 (1993-09), páginas 338-342, XP009039055 ISSN: 0160-6689 véase la totalidad del documento	1-18
Y	HERRICK-DAVIS K ET AL: "Inverse agonist activity of atypical antipsychotic drugs at human 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors." THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS. OCT 2000, vol. 295, no. 1 Octubre del 2000 (2000-10), páginas 226-232, XP002303144 ISSN: 0022-3565 extracto	1-18

71

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/DK2004/000581

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES		
Categoría	Identificación del documento con indicación, en caso necesario, de los pasajes pertinentes	No de las reivindicaciones a las que se refieren
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, páginas 349-377, XP001184093 ISSN: 0-8247-8858-3 página 350, párrafo 3 - página 353, párrafo 1 página 355, párrafo 2 - página 357, último párrafo página 361, párrafo 4.	1-18
T	DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; Julio 2004 (2004-07), SÁNCHEZ CONNIE ET AL: "Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer." XP002303146 Database accession no. NLM15160261 extracto & PSYCHOPHARMACOLOGY. JUL 2004, vol. 174, no. 2, Julio 2004 (2004-07), páginas 163-176, ISSN: 0033-3158	1-18

72

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.

PCT/DK2004/000581

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0151041 A	19-07-2001	US 2001048943 A1 AU 2773101 A CA 2396156 A1 EP 1246614 A1 WO 0151041 A1 US 2003219483 A1	06-12-2001 24-07-2001 19-07-2001 09-10-2002 19-07-2001 27-11-2003
US 2002151543 A1	17-10-2002	AU 1321900 A WO 0024399 A1 AU 4100699 A WO 9961014 A2	15-05-2000 04-05-2000 13-12-1999 02-12-1999
US 2003130266 A1	10-07-2003	US 2002086870 A1 WO 2004041272 A2	04-07-2002 21-05-2004
EP 0958824 A	24-11-1999	AU 761510 B2 AU 4008699 A BR 9911049 A CA 2332814 A1 CN 1311681 T CZ 20004279 A3 EA 4539 B1 EP 0958824 A2 HR 20000797 A1 HU 0101901 A2 ID 26861 A JP 2002516282 T NO 20005885 A NZ 507980 A PL 344331 A1 SK 17512000 A3 TR 200003443 T2 WO 9961027 A1 ZA 200006815 A	05-06-2003 13-12-1999 06-02-2001 02-12-1999 05-09-2001 12-09-2001 24-06-2004 24-11-1999 31-10-2001 28-11-2001 15-02-2001 04-06-2002 17-01-2001 31-10-2003 05-11-2001 05-02-2002 21-03-2001 02-12-1999 14-01-2002

73 74
Z

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 80021584 00000000 Folios: 74
Fecha (AMU): 2006-03-03 17:03:04
Tramite : 011 PCI-PARENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2660 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 14,047
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. _____

03003-841-045-9



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

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:

75 76

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

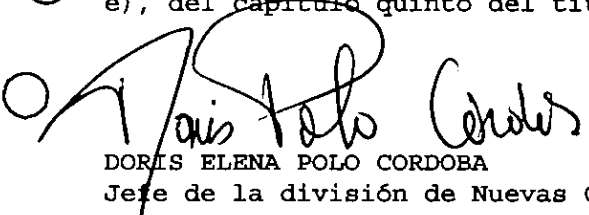
REFERENCIA	Radicación No.	6 21584
	Solicitud internacional	DK2004/000581
	Fecha inicio fase nacional	04/04/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5639

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 2006 jramos

260508

