



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-035030- -00000-0000

Fecha: 2013-02-21 12:19:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

Indust
SUPER

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
USOS TERAPÉUTICOS DE 1-[2-(2,4-DIMETIL-
FENILSULFANIL)FENIL] PIPERAZINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO VALBY, DINAMARCA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

ación



No. 13-035030- -00000-0000

Fecha: 2013-02-21 12:19:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/DK2011/050317	Fecha 2011/08/22
Publicación Internacional No.		WO 2012/025123 A1	Fecha 2012/03/01
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
USOS TERAPÉUTICOS DE 1-[2-(2,4-DIMETIL-FENILSULFANIL)FENIL]PIPERAZINA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 031/495, A61P 025/000			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
H. LUNDBECK A/S			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Ottiliavej 9	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Valby DK-2500	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Dinamarca
PAÍS DE RESIDENCIA		Dinamarca	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. DRAGHEIM;		Marianne	Dinamarca
2. FLOREA		Ioana	Rumano
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
1. Dinamarca			Vedbæk DK-2950 Trolldager 2,
2. Dinamarca			Dragør DK-2791 Engløkken 16,
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
De Páez		Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

2

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
DINAMARCA		DK	PA201000739	2010/08/23
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 13-0014227 No. 13-0017082	Fecha: 2013/02/13 Fecha: 2013/02/119	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <i>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</i> <i>TP#23555055</i>		
C.C 35.456.344 de Usaquen		Tarjeta Profesional 23.555		

SCT\SDCID-AF236483\WPCL3003

7

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción 2. ☒ Reivindicaciones 3. ☐ Dibujos y/o figuras 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital. N° de folios: 24 N° Reivindicaciones: 28 N° folios:	Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión de los inventores al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 18 reivindicaciones adicionales a 10 por \$540.000.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 March 2012 (01.03.2012)

(10) International Publication Number
WO 2012/025123 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/495 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/DK2011/050317

(22) International Filing Date:
22 August 2011 (22.08.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/375,885 23 August 2010 (23.08.2010) US
PA201000739 23 August 2010 (23.08.2010) DK

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DRAGHEIM, Marianne** [DK/DK]; Trolldager 2, DK-2950 Vedbæk (DK). **FLOREA, Ioana** [RO/DK]; Engløkken 16, DK-2791 Dragør (DK).

(74) Common Representative: **H. LUNDBECK A/S**; Corporate Patents and Trademarks, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby (DK).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: THERAPEUTIC USES OF 1-[2-(2,4-DIMETHYL-PHENYLSULFANYL)PHENYL]PIPERAZINE

(57) Abstract: The invention provides new therapeutic uses of 1-[2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)phenyl]- piperazine and pharmaceutically acceptable salts thereof.

WO 2012/025123 A1

**Usos terapéuticos de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]-
piperazina**

Campo de la invención

La presente invención se refiere a novedosos usos de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables en el
5 tratamiento de enfermedades del SNC.

Antecedentes de la invención

La 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina es un antidepresivo multimodal que se considera trabaja a través de una combinación de dos modos
10 de acción farmacológica: inhibición de la recaptación y actividad del receptor. Los estudios in vitro indican que 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina es un antagonista de los receptores 5-HT₃ y 5-HT₇, agonista parcial del receptor 5-HT_{1B}, agonista del receptor 5-HT_{1A} e inhibidor del transportador de 5-HT. Los estudios no clínicos *in vivo* han demostrado que 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina aumenta los niveles de los neurotransmisores
15 serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina e histamina en áreas específicas del cerebro. Se considera que todas estas actividades son de relevancia clínica y que están potencialmente involucradas en el mecanismo de acción del compuesto.

20 La 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y su uso en el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central (SNC) fueron descritos, en primer lugar, en la solicitud de patente internacional publicada como WO 02/029232. Las solicitudes de patente posteriores (WO 2007/144005; WO 2008/113359; WO 2009/062517) han descrito sales cristalinas del compuesto, procesos de manufacturación y usos terapéuticos adicionales del compuesto.
25 Poster P.2.c.040 presentó en el 22° Congreso de la Universidad Europea de

Neuropsicofarmacología (European College of Neuropsychopharmacology), 12–16 de septiembre del 2009, Estambul, Turquía y Poster NR4–024 presentado en la 162° Reunión Anual de la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association), 16–21 de mayo 2009, San Francisco, EE.UU. describen
5 los resultados de un estudio de prueba de concepto para evaluar la eficacia y tolerabilidad del compuesto en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM). Los resultados de este estudio, con control por placebo, con distribución aleatoria, de seis semanas con aproximadamente 100 pacientes en cada grupo muestran que 1–[2–(2,4–dimetil–fenilsulfanil)fenil]piperazina se separa significativamente
10 del placebo en el tratamiento de los síntomas depresivos y de ansiedad en pacientes con TDM. Los posters también informan que no se observaron cambios clínicamente relevantes en los resultados de laboratorio clínicos, signos vitales, peso o parámetros de ECG. Un documento completo que informa sobre el estudio de prueba del concepto mencionado anteriormente realizado por Alvares *et al* se
15 puso a disponibilidad por Internet por *Int. J. Neuropsychopharm.* 18 de julio 2011.

El aumento de peso es un evento adverso comúnmente observado para el tratamiento con fármacos sicotrópicos. El efecto más pronunciado observado es probablemente el aumento de peso asociado con los antipsicóticos, tales como clozapina y olanzapina, pero también se observa un aumento de peso
20 clínicamente relevante para los antidepresivos [*Exp. Opin. Pharmacother.*, 1, 377–389, 2000].

J.Clin.Psychopharm., 8, 323–330, 1988 informa que el tratamiento con los antidepresivos tricíclicos (TCA, por sus siglas en inglés) amitriptilina, nortriptilina, imipramina y desipramina dio origen a un aumento de peso dependiente de la
25 dosis de 0,57–1,37 kg/mes. Similarmente, *J. Affective. Disord.* 7, 133–138, 1984 informa que los pacientes en tratamiento con los antidepresivos tricíclicos (TCA's) amitriptilina, nortriptilina o imipramina experimentaron un aumento de peso de

1,3–2,9 lbs./mes (0,58– 1,31 kg/mes). De hecho, la mitad de los pacientes abandonaron el estudio debido al aumento de peso excesivo.

J.Clin.Psychiatry, 65, 1365–1371, 2004 informa en un estudio de 2,5 años que compara el aumento de peso en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) que son tratados con diversos antidepresivos. En este estudio (como en muchos otros), un aumento de peso es considerado potencial y clínicamente significativo (PCS) si es 7% o superior en comparación con el nivel de referencia. Al final del período del estudio, los siguientes porcentajes de los pacientes tuvieron un aumento de peso PCS: clomipramina (34,8%), citalopram (14,3%), fluoxetina (8,7%), fluvoxamina (10,7%), paroxetina (14,3%) y sertralina (4,5%).

Int. Clin. Psychopharm., 13, 63–73, 1998 informa sobre un estudio de prevención de recaídas que compara los efectos a largo plazo (hasta dos años) de los antidepresivos mirtazapina y amitriptilina. La proporción de pacientes que muestran un aumento PCS en el peso corporal fue del 22% con amitriptilina, 12,7% con mirtazapina y 3,6% con placebo.

J.Clin.Psychiatry, 61, 863–867, 2000 informa sobre un estudio a largo plazo (26–32 semanas) que compara los efectos sobre el peso de los antidepresivos fluoxetina, sertralina y paroxetina. La proporción de pacientes que muestran un aumento PCS en el peso corporal fue del 25,5% con paroxetina, 4,2% con sertralina y 6,6% con fluoxetina. Estas observaciones son respaldadas por informes anecdóticos [*J.Clin.Psychiatry* 60 (supl 21), 16–19, 1999] acerca de que el 25–33% de los pacientes en tratamiento de mantenimiento (es decir, a largo plazo) con inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés) aumentan una cantidad sustancial de peso y que la paroxetina tiene mayores probabilidades que otros fármacos de esta clase al inducir un aumento de peso.

Por otro lado, una cantidad de estudios a corto plazo con paroxetina informan acerca de una ausencia de aumento de peso o incluso pérdida de peso. *Acta Psychiatr. Scand.* 80 (supl 350), 117–123, 1989 informa acerca de que no se observó aumento de peso alguno en un estudio de seis semanas con paroxetina.

- 5 *Am. J. Psychiatry*, 160, 749–756, 2003 informa sobre una pequeña pérdida de peso en un estudio de ocho semanas, con 566 pacientes con paroxetina. *J Clin. Psychiatry*, 62, 350–536, 2001 informa que no se observaron efectos sustanciales sobre el peso en un ensayo de ocho semanas con 324 pacientes con paroxetina.

- 10 *Am.J. Psychiatry*, 156, 1170–1176, 1999 informa sobre un estudio a largo plazo (un año) acerca de los efectos sobre el peso corporal de fluoxetina. Si bien la fluoxetina en la fase aguda induce una ligera disminución de peso, el efecto a largo plazo sobre el peso es similar al placebo.

- Finalmente, *Clin. Therapeutics*, 24, 662–672, 2002 informa acerca de los efectos sobre el peso corporal a largo plazo (52 semanas) de bupropion. 15 Bupropion provoca una disminución modesta, pero significativa en el peso corporal.

- Las referencias de la bibliografía técnica antes mencionadas muestran que es difícil predecir los efectos sobre el peso asociados con el tratamiento con antidepresivos. Muchos antidepresivos sí tienen el aumento de peso como un 20 evento adverso, otros no. Asimismo, parece ser que es difícil predecir los efectos sobre el peso asociados con el tratamiento a largo plazo con un antidepresivo a partir de los resultados reportados de estudios a corto plazo. Esta imprevisibilidad es probablemente explicada mediante por lo menos dos factores. En primer lugar, a pesar de la severidad del aumento de peso relacionado con el tratamiento con antidepresivos, es normalmente de una menor magnitud que el tratamiento con 25 antipsicóticos. Por lo tanto, cualquier cambio en el peso puede tomar más tiempo para desarrollarse y para ser evidente. En segundo lugar, la pérdida o aumento de

peso puede ser, en sí misma, un síntoma de la depresión. Por consiguiente, el aumento de peso emergente del tratamiento (es decir, el aumento de peso asociado con el compuesto como tal) puede ser confundido con cambios de peso como resultado del tratamiento de la enfermedad; por ende, puede llevar más tiempo separar los dos efectos. Estas observaciones parecen estar respaldadas por un meta-análisis recientemente publicado de 116 estudios clínicos sobre el efecto de los antidepresivos sobre el peso corporal [*J.lin.Psych.*71, 1259–1272, 2010].

Dadas las importantes implicancias que el aumento de peso emergente del tratamiento puede tener sobre los pacientes, es importante poder proporcionar tratamientos con antidepresivos que no estén asociados o solo poco asociados con eventos adversos relacionados con el peso.

Síntesis de la invención

Los presentes inventores han descubierto, sorprendentemente, que el tratamiento a largo plazo con 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables (Compuesto I) no está asociado con aumento de peso. Por lo tanto, en una realización, la invención se relaciona con el Compuesto I para utilizar en el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente quien ha recibido previamente medicación (o que aún la está recibiendo) para el tratamiento de dicha enfermedad cuya medicación fue interrumpida o reducida (o debe ser interrumpida o reducida) debido a eventos adversos relacionados con el peso.

En una realización, la invención proporciona el Compuesto I para uso en el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente, dicho paciente tiene sobrepeso.

En una realización, la invención proporciona el Compuesto I para uso en el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente, dicho paciente sufre de una enfermedad adicional donde debería evitarse un aumento de peso.

En una realización, la invención proporciona un método para el tratamiento
5 de una enfermedad del SNC en un paciente quien ha recibido previamente
medicación (o que aún la está recibiendo) para el tratamiento de dicha
enfermedad y dicha medicación fue interrumpida o reducida (o debe ser
interrumpida o reducida) debido a eventos adversos relacionados con el peso, el
método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del
10 Compuesto I a un paciente que lo necesita.

En una realización, la invención se refiere a un método para tratar una
enfermedad del SNC en un paciente que tiene sobrepeso, el método comprende
la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto I a un
paciente que lo necesita.

15 En una realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento
de una enfermedad del SNC en un paciente que sufre de una enfermedad
adicional donde se debería evitar el aumento de peso, el método comprende la
administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto I a un
paciente que lo necesita.

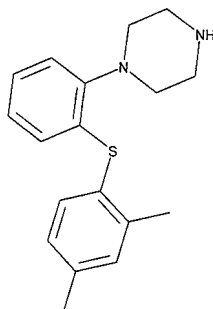
20 En una realización, la invención proporciona el Compuesto I para uso en la
manufactura de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del SNC
en un paciente quien ha recibido previamente medicación (o aún está
recibiéndola) para el tratamiento de dicha enfermedad, dicha medicación fue
interrumpida o reducida (o debe ser interrumpida o reducida) debido a eventos
25 adversos relacionados con el peso.

En una realización, la invención se relaciona con el uso del Compuesto I en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente que tiene sobrepeso.

En una realización, la invención se relaciona con el uso del Compuesto I en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente que sufre de una enfermedad adicional donde debería evitarse el aumento de peso.

Descripción detallada de la invención

Se muestra a continuación la estructura molecular de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina



En el presente contexto, 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables se denominan como Compuesto I. Una sal en particular, por ej. la sal bromhidrato se denomina HBr del Compuesto I.

En una realización, dichas sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácido de ácidos que son no tóxicos. Dichas sales incluyen sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metansulfónico, etandisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico, teofilinacético, así como también las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina. Dichas sales también pueden ser preparadas a partir de sales inorgánicas, tales como ácidos

clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico. Se hace especial mención de las sales preparadas a partir del ácido metansulfónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido meso-tartárico, ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosforoso y ácido nítrico. Se

5 hace una mención distintiva de la sal bromhidrato.

Las formas de dosificación oral, y en particular los comprimidos, son a menudo preferidos por los pacientes y los médicos debido a la facilidad de administración y el mejor cumplimiento consecuente. Para los comprimidos, es preferible que los ingredientes activos sean cristalinos. En una realización, la

10 invención se relaciona con el uso del Compuesto I en una forma cristalina. La cristalinidad del Compuesto I es evidenciada por el XRDP que se muestra por ej. en el documento WO 2007/144005.

Según lo evidenciado por los datos proporcionados en el documento WO 2007/144005 (ver ejemplo 4a-f) la sal bromhidrato de 1-[2-(2,4-

15 dimetilfenilsulfanil)-fenil]piperazina (HBr del Compuesto I) puede existir en diversas formas, es decir, es polimórfica. Las formas polimórficas tienen diferentes propiedades. La forma beta de HBr del Compuesto I (según lo definido en el documento WO 2007/144005) es la más estable según lo demostrado por el más alto punto de fusión de DSC y la más baja solubilidad. Adicionalmente, la

20 forma beta tiene una combinación atractiva de baja higroscopicidad y solubilidad, lo cual torna a este compuesto particularmente adecuado para preparar comprimidos. Por ende, en una realización, la invención proporciona el uso de la sal bromhidrato de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)-fenil]piperazina con reflexiones de XRDP en aproximadamente 6,89, 9,73, 13,78 y 14,62 ($^{\circ}2\theta$) ($\pm 0,1$), tal como

25 en aproximadamente 6,89, 8,48, 9,73, 13,78, 14,62 y 24,73 ($^{\circ}2\theta$) ($\pm 0,1$).

Alternativamente, si el Compuesto I es proporcionado en una formulación en gotas orales, pueden preferirse otras sales caracterizadas por una mayor

solubilidad. Cuando un Compuesto I es administrado como una formulación en gotas orales, unas pocas gotas de una formulación líquida, concentrada, de dicho fármaco se miden y agregan a un vaso de agua, jugo o algo similar para que el paciente tome. Como un ejemplo, el antidepresivo cipramil es proporcionado como una formación en gotas orales a 40 mg/ml. Se ha descubierto que la sal lactato de DL del Compuesto I tiene una elevada solubilidad y, por lo tanto, es particularmente adecuada para formulaciones en gotas orales. Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona el uso de la sal DL-lactato de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)-fenil]piperazina.

Existen numerosas razones por las cuales debería evitarse el aumento de peso en general y en relación con el tratamiento de enfermedades del SNC en particular. La obesidad y el sobrepeso están asociados con afecciones serias, tales como la diabetes mellitus tipo II, la hipertensión y cardiopatías coronarias. Una persona que aumenta 5-7,9 kg como adulto tiene 1,9 veces más probabilidades de desarrollar diabetes mellitus tipo II que una persona que mantiene un peso estable después de los 18 años de edad [*J. Clin. Psych.*, 1999, 60(supl 21), 5-9, 1999]. Por consiguiente, un foco primario en el tratamiento de enfermedades, tales como la diabetes mellitus tipo II, la hipertensión y las cardiopatías coronarias es un esfuerzo dietario a fin de hacer que el paciente pierda peso. En términos más generales, el aumento de peso está asociado con un funcionamiento físico deteriorado, menor calidad de vida y mala salud mental. El cumplimiento del tratamiento es una consideración adicional. Debido a la incomodidad física, la autoestima reducida y el mayor riesgo para la salud descrito anteriormente asociado con el aumento de peso, muchos pacientes quienes experimentan un aumento de peso emergente del tratamiento no quieren tomar el fármaco según es recetada con el consecuente resultado insuficiente del tratamiento. Por lo tanto, el aumento de peso asociado con el tratamiento de

enfermedades del SNC es un factor esencial y es importante poder ofrecer un tratamiento de enfermedades del SNC sin ningún evento adverso asociado con el peso o con solo unos pocos eventos adversos asociados con el peso.

Como se muestra en los ejemplos, el Compuesto I no está asociado con el aumento de peso en el tratamiento a largo plazo. Por consiguiente, el Compuesto I es particularmente adecuado para el tratamiento a largo plazo, el tratamiento de pacientes quienes no pueden aceptar otra medicación debido a eventos adversos relacionados con el peso (es decir, como tratamiento de segunda línea), para pacientes quienes, además de su enfermedad del SNC, sufren de una enfermedad en la cual es importante evitar el aumento de peso, y en pacientes que tienen sobrepeso.

En el presente contexto, "a largo plazo" tiene el propósito de incluir el tratamiento de mantenimiento, y se caracteriza por un período de tratamiento superior a 12 semanas, tal como superior a 24 semanas, tal como superior a 48 semanas, tal como superior a 72 semanas. El tratamiento a largo plazo incluye el tratamiento crónico, tal como el tratamiento durante toda la vida.

En una realización, la invención se relaciona con el Compuesto I para uso en el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente, donde dicho tratamiento está asociado con poco o ningún aumento de peso. En particular, dicho tratamiento es a largo plazo.

En una realización, la invención se relaciona con el Compuesto I para uso en el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente, donde dicho paciente pierde peso. En particular, dicho paciente ha recibido previamente otra medicación para el tratamiento de dicha enfermedad, donde dicha otra medicación está asociada con el aumento de peso.

En una realización, la invención proporciona el Compuesto I para utilizar en el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente quien ha recibido

previamente medicación (o aún está recibéndola) para el tratamiento de dicha enfermedad cuya medicación fue interrumpida (o debe ser interrumpida) debido a eventos adversos relacionados con el peso. Los eventos adversos asociados con el aumento de peso incluyen hipertensión, mayor nivel de azúcar en sangre y autoestima o calidad de vida disminuida. En particular, dicho evento adverso es el aumento de peso. La medicación previamente recibida es típicamente un sicotrópico, tal como un antipsicótico o un antidepresivo.

En una realización, la invención proporciona el Compuesto I para uso en el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente que tiene sobrepeso. En el presente contexto, el "sobrepeso" puede ser definido en términos del Índice de Masa Corporal (IMC). En una realización, dicho paciente tiene un IMC por encima de 25, tal como por encima de 30. El IMC es definido como la masa en kilogramo dividido por la altura en metro cuadrado.

En una realización, la invención se relaciona con el Compuesto I para utilizar en el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente que sufre de una enfermedad (adicional) en la cual debería evitarse el aumento de peso. Según lo descrito con anterioridad, dicha enfermedad adicional incluye diabetes tipo II, hipertensión y cardiopatías coronarias. Adicionalmente, puede incluir afecciones, tales como abstinencia de la nicotina, por ej. el dejar de fumar. En particular, dicho tratamiento es a largo plazo.

De acuerdo con su perfil farmacológico único, se espera que el Compuesto I sea útil en el tratamiento de diversas enfermedades del SNC. Las solicitudes de Patente Internacional publicadas como WO 03/029232, WO 2007/144005, WO 2008/113359 y WO 2009/062517 describen ejemplos de dichas enfermedades del SNC. En particular, la enfermedad del SNC como se emplea en el presente contexto denota una enfermedad seleccionada entre trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, dolor crónico y toxicomanía.

Los trastornos de depresión incluyen trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, depresión asociada con trastorno bipolar y depresión con características ansiosas (depresión ansiosa). Los trastornos de ansiedad incluyen trastorno de ansiedad generalizada, ataques de pánico, fobias, trastorno
5 obsesivo-compulsivo y trastorno de estrés postraumático. El dolor crónico incluye dolor de extremidad fantasma, dolor neuropático, neuropatía diabética, neuralgia posherpética, síndrome del túnel carpiano, neuropatía del VIH, migraña, dolor de cabeza del tipo tensional, y síndrome de fibromialgia. La toxicomanía incluye el deseo compulsivo o abuso de alcohol, narcóticos y drogas.

10 En una realización, la invención proporciona un método para el tratamiento a largo plazo de una enfermedad del SNC que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto I a un paciente que lo necesita donde dicha administración no está asociada con el aumento de peso.

En una realización, la invención proporciona un método para el tratamiento
15 de una enfermedad del SNC que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto I a un paciente que lo necesita, donde dicha administración está asociada con la pérdida de peso. En particular, dicho paciente ha recibido previamente otra medicación para el tratamiento de dicha enfermedad, donde dicha otra medicación está asociada con el aumento de peso.

20 En una realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente quien ha recibido previamente medicación (o aún está recibéndola) para el tratamiento de dicha enfermedad, cuya medicación fue interrumpida (o debe ser interrumpida) debido a eventos adversos relacionados con el peso, el método comprende la administración de
25 una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto I a dicho paciente que lo necesita. Los eventos adversos asociados con el aumento de peso incluyen la hipertensión, mayor nivel de azúcar en sangre y autoestima o calidad de vida

disminuida. En particular, dicho evento adverso es el aumento de peso. La medicación previamente recibida es típicamente un sicotrópico, tal como un antipsicótico o un antidepresivo.

En una realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente que tiene sobrepeso, el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto I a un paciente que lo necesita. En una realización, dicho paciente tiene un IMC por encima de 25, tal como por encima de 30.

En una realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente que lo necesita, el método comprende los pasos de a) determinar el IMC de dicho paciente; y b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto I a dicho paciente si el IMC se determina que está por encima de 25, tal como por encima de 30.

En una realización, la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad del SNC en un paciente que lo necesita, donde dicho paciente está sufriendo de una enfermedad adicional donde debería evitarse el aumento de peso, el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto I a dicho paciente. En una realización, dicha enfermedad adicional se selecciona entre diabetes mellitus tipo II, hipertensión, cardiopatía coronaria, o el paciente se está absteniendo de la nicotina. En particular, dicho tratamiento es a largo plazo.

En una realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente que lo necesita, el método comprende los pasos de a) diagnosticar si dicho paciente está sufriendo de una enfermedad donde debería evitarse el aumento de peso; y b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto I a dicho paciente si dicho diagnóstico muestra que dicho paciente está sufriendo de una enfermedad donde

debería evitarse el aumento de peso. En particular, dicha enfermedad en la cual debería evitarse el aumento de peso incluye diabetes tipo II, hipertensión y cardiopatías coronarias. Adicionalmente, puede incluir afecciones, tales como abstinencia de la nicotina, por ej. dejar de fumar. En particular, dicho tratamiento

5 es a largo plazo.

En una realización, el método proporciona un método para promover las sales de Compuesto I, comprendiendo dicho método la distribución pública de la información de que la administración del Compuesto I a pacientes no está asociada de manera desfavorable con el aumento de peso, o que la

10 administración del Compuesto I a pacientes no está asociada con el aumento de peso, o está asociada solamente en un grado limitado con el aumento de peso.

En una realización, la distribución de dicha información se logra mediante un método seleccionado del grupo que consiste en la comunicación verbal, la distribución de panfletos, medios impresos, cintas de audio, medios magnéticos,

15 medios digitales, medios audiovisuales, carteleras, anuncios, diarios, revistas, entregas por correo directo, radio, televisión, correo electrónico, braille, medios electrónicos, pancartas, fibras ópticas, shows de luz láser.

En una realización, la invención proporciona el uso del Compuesto I en la manufactura de un medicamento para el tratamiento a largo plazo de una

20 enfermedad del SNC, donde dicho tratamiento está asociado con poco o ningún aumento de peso.

En una realización, la invención se relaciona con el uso del Compuesto I para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente, donde dicho paciente pierde peso. En particular, dicho

25 paciente ha recibido previamente otra medicación para el tratamiento de dicha enfermedad, donde dicha otra medicación está asociada con el aumento de peso.

En una realización, la invención proporciona el uso del Compuesto I en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente quien ha recibido previamente medicación (o aún está recibéndola) para el tratamiento de dicha enfermedad, cuya medicación fue interrumpida (o debe ser interrumpida) debido a eventos adversos relacionados con el peso. Los eventos adversos asociados con el aumento de peso incluyen hipertensión, nivel de azúcar en sangre aumentado y autoestima o calidad de vida disminuida. En particular, dicho evento adverso es el aumento de peso. La medicación previamente recibida es típicamente un sicotrópico, tal como un antipsicótico o un antidepresivo.

En una realización, la invención proporciona el uso del Compuesto I en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente que tiene sobrepeso. En una realización, dicho paciente tiene un IMC por encima de 25, tal como superior a 30.

En una realización, la invención se relaciona con el uso del Compuesto I en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente que sufre de una enfermedad adicional donde se debería evitar el aumento de peso. Según lo descrito anteriormente, dicha enfermedad adicional incluye diabetes tipo II, hipertensión y cardiopatías coronarias. Por añadidura, puede incluir afecciones, tales como abstinencia de la nicotina, por ej. el dejar de fumar. En particular, dicho tratamiento es a largo plazo.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto, en el presente contexto, significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o parcialmente detener las manifestaciones clínicas de una enfermedad determinada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para lograr este objetivo es definida como "una cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada

propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión así como también del peso y estado general del sujeto. Se entenderá que se puede lograr la determinación de una dosis apropiada empleando experimentación de rutina, construyendo una matriz de valores y analizando diferentes puntos en la matriz, lo
5 cual se encuentra todo dentro de los conocimientos normales de un médico capacitado.

El término “tratamiento” y “tratar”, en el presente contexto, significa el manejo y cuidado de un paciente con el propósito de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. El término tiene el propósito de incluir el
10 espectro completo de tratamientos para una afección determinada de la cual el paciente está sufriendo, tal como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retardar el progreso de la enfermedad, trastorno o afección, para aliviar o mitigar los síntomas y complicaciones, y/o para curar o eliminar la enfermedad, trastorno o afección así como también para
15 prevenir la afección, donde por prevención se entenderá el manejo y cuidado de un paciente con el propósito de combatir la enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para evitar el inicio de los síntomas o complicaciones. No obstante, el tratamiento profiláctico (preventivo) y terapéutico (curativo) son dos aspectos separados de la invención. El paciente
20 que va a ser tratado es preferentemente un mamífero, en particular un ser humano.

El Compuesto I es típicamente administrado en dosis diarias de 1–100 mg, tales como 2– 40 mg, tales como 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 mg. Una dosis diaria puede involucrar una dosificación de una vez al día, o dosificaciones de dos lo
25 más veces al día.

El Compuesto I es convenientemente administrado como una composición farmacéutica la cual puede ser preparada mediante métodos convencionales en la

técnica. Se hace especial mención de los comprimidos, los cuales pueden ser preparadas mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes comunes y posteriormente comprimiendo la mezcla en una máquina de formación de comprimidos convencional. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: fosfato de hidrógeno cálcico anhidro, PVP, copolímeros de PVP-VA, celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, almidón de maíz, manitol, almidón de papa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Se puede emplear cualesquier otros adyuvantes o aditivos generalmente empleado para dichos fines tales como colorantes, saborizantes, conservantes etc. siempre que sean compatibles con los ingredientes activos.

Las soluciones para inyecciones pueden ser preparadas disolviendo el ingrediente activo y los posibles aditivos en una parte del disolvente para inyección, preferentemente agua estéril, ajustando la solución hasta el volumen deseado, esterilizando la solución y cargándola en ampollas o frascos adecuados. Puede agregarse cualquier aditivo adecuado empleado convencionalmente, tales como agentes de la tonicidad, conservantes, antioxidantes, etc.

Las formulaciones en gotas orales típicamente comprenden, además del ingrediente activo, excipientes seleccionados entre disolvente, regulador, tensioactivo, modificador de la tensión superficial, modificador de la viscosidad, conservante, antioxidante, colorantes, enmascarador del sabor y saborizantes.

Las composiciones farmacéuticas que pueden emplearse en esta invención pueden ser administradas por cualquier ruta adecuada, por ejemplo por vía oral en la forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, líquidos etc., o por vía parenteral en la forma de soluciones para inyección. Para preparar dichas composiciones, se pueden emplear métodos bien conocidos en la técnica, y se puede emplear cualquier portador, diluyente, excipiente u otro aditivo farmacéuticamente aceptable empleado normalmente en la técnica.

Convenientemente, el Compuesto I es administrado en forma de dosificación unitaria que contiene dicho Compuesto I en una cantidad de aproximadamente 1 a 50 mg, tal como 5, 10, 15 o 20 mg. Los comprimidos que comprenden el Compuesto I pueden ser preparados, convenientemente, mediante

5 granulación en húmedo. Mediante el uso de este método, los sólidos secos (ingredientes activos, relleno, aglutinante etc.) son mezclados y humedecidos con agua o con otro agente humectante (por ej. un alcohol) y se forman aglomerados o gránulos a partir de los sólidos humedecidos. El amasado en húmedo se continúa hasta que se ha logrado un tamaño de partícula homogéneo deseado

10 después de lo cual se seca el producto granulado. El Compuesto I se mezcla, típicamente, con monohidrato de lactosa, almidón de maíz y copovidona en un aparato mezclador de alto corte junto con agua. Luego de la formación de los granulados, estos granulados pueden ser tamizados en un tamiz con un tamaño de tamiz adecuado, y secados. Luego, los granulados secos resultantes se

15 mezclan con celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio, después de lo cual se presionan los comprimidos. Alternativamente, puede lograrse la granulación en húmedo del Compuesto I empleando manitol, almidón de maíz y copovidona, cuyos granulados se mezclan con celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, y estearato de magnesio antes de

20 presionar los comprimidos. Alternativamente, se puede lograr la granulación en húmedo del Compuesto I empleando fosfato de hidrógeno cálcico anhidro, almidón de maíz y copovidona, dichos granulados se mezclan con celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico (tipo A), talco y estearato de magnesio antes de que se presionen los comprimidos. La copovidona es un copolímero de

25 PVP-VA. Alternativamente, pueden obtenerse tabletas que comprenden el Compuesto I mezclando el Compuesto I, manitol y la celulosa microcristalina en un aparato de secado de granulación en lecho fluido y sobre dicha mezcla se

pulveriza una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa para proporcionar un polvo granulado. Los granulados obtenidos son mezclados con celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico y estearato de magnesio. La mezcla obtenida puede ser posteriormente presionada en comprimidos. Típicamente, los comprimidos
5 son recubiertos con un material de recubrimiento adecuado.

Todas las referencias, incluyendo las publicaciones, solicitudes de patentes, y patentes, mencionadas en esta solicitud son incorporadas a la presente a modo de referencia en su totalidad y de la misma manera como si cada referencia estuviese individual y específicamente indicada como incorporada
10 a modo de referencia y como si cada una estuviese expuesta en su totalidad en la presente solicitud (hasta el grado máximo que permita la ley), sin importar cualquier incorporación proporcionada por separado de documentos particulares realizada en otra parte de esta solicitud.

El uso de los términos “un”, “una” y “el”, “la” y referentes similares en el
15 contexto de la descripción de la invención debe ser interpretado como cubriendo tanto el singular como el plural, a menos que el contexto indique lo contrario o a menos que el contexto lo contradiga claramente. Por ejemplo, la frase “el compuesto” debe entenderse como haciendo referencia a diversos compuestos empleados en la invención o aspecto descrito en particular, a menos que se
20 indique lo contrario.

A menos que se indique lo contrario, todos los valores exactos proporcionados aquí son representativos de valores aproximados correspondientes (por ej., puede considerarse que todos los valores ejemplares exactos proporcionados con respecto a un factor o medición en particular también
25 proporcionan una medición aproximada correspondiente, modificada por “aproximadamente”, donde resulte apropiado).

La descripción aquí de cualquier aspecto o aspecto de la invención empleando términos tales como “que comprende”, “que tiene”, “que incluye” o “que contiene” con referencia a un elemento o elementos tiene el propósito de proporcionar un respaldo para un aspecto similar o aspecto de la invención que “consiste en”, “que consiste esencialmente en”, o “comprende sustancialmente” ese elemento o elementos en particular, a menos que se indique lo contrario o que el contexto lo contradiga claramente (por ej., una composición descrita en esta invención que comprende un elemento en particular debería entenderse como que también está describiendo una composición que consiste en ese elemento, a menos que se indique lo contrario o que el contexto lo contradiga claramente).

Ejemplos

Ejemplo 1 Efectos a largo plazo sobre el peso corporal en pacientes con TDM

Los efectos sobre el peso asociados con el tratamiento con HBr de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina fueron investigados en un estudio de prevención de recaídas en pacientes con trastorno depresivo mayor. Se inscribieron aproximadamente 600 pacientes en un estudio abierto en el cual recibieron 5 o 10 mg de HBr del Compuesto I (calculado como base libre). Luego de 12 semanas, los respondedores (N~400) fueron distribuidos al azar a placebo o 5/10 mg del HBr del Compuesto I para un estudio de placebo controlado, de doble ciego, durante 24 semanas. La inscripción de pacientes se llevó a cabo con el transcurso del tiempo, y ya que la finalización del estudio fue definida por el último paciente que ha completado el estudio de 24 semanas, algunos pacientes recibieron tratamiento controlado por placebo, doble ciego, de hasta 64 semanas. Este estudio está también reportado en poster NR4-14 presentado en la 164th Annual Meeting of the American Psychiatric Association (164° Reunión Anual de

la Asociación Americana de Psiquiatría), 14–18 de mayo 2011, Honolulu, Hawaii, EE.UU.

Las tablas que se muestra a continuación muestran la diferencia media en el peso con relación al inicio del período abierto y con relación al tiempo de aleatorización y la fracción de pacientes que experimentan un aumento de peso igual o superior al 7% durante el estudio, es decir, aumento potencialmente clínicamente significativo.

Tabla 1 Diferencia de peso con relación al inicio del período abierto (t=0)

Tratamiento	Semana	Número de pacientes	Δ peso (kg)	≥7% aumento de peso (%)
Placebo	12	192	0,4	0,5
Placebo	24	188	0,9	4,8
Placebo	36	136	0,8	3,7
Placebo	48	66	0,3	4,5
Placebo	60	28	0,9	10,7
Placebo	72	12	0,0	8,3
Placebo	76	3	4,3	33,3
Compuesto	12	204	0,0	2,0
Compuesto	24	199	0,3	6,5
Compuesto	36	157	0,6	8,9
Compuesto	48	90	0,7	8,9
Compuesto	60	52	0,4	9,6
Compuesto	72	19	−0,2	10,5
Compuesto	76	3	−2,3	0,0

Tabla 2 Diferencia de peso con relación al tiempo de distribución aleatoria (t=12 semanas)

Tratamiento	Semana	Cantidad de pacientes	Δ peso (kg)	≥7% de aumento de peso (%)
Placebo	24	188	0,5	2,7
Placebo	36	136	0,3	3,7
Placebo	48	66	0,1	4,5
Placebo	60	28	1,1	7,1
Placebo	72	12	0,2	16,7
Placebo	76	3	4,9	66,7
Compuesto	24	199	0,4	2,0
Compuesto	36	157	0,6	6,4
Compuesto	48	90	0,9	8,9
Compuesto	60	52	0,8	13,5
Compuesto	72	19	0,3	10,5
Compuesto	76	3	-0,8	0,0

5 Cuando los datos en la Tabla 1 son evaluados, debe tenerse presente que los pacientes en el grupo del placebo recibieron tratamiento activo durante las primeras 12 semanas. No obstante, los datos presentados en las tablas 1 y 2 muestran claramente que incluso después del tratamiento a largo plazo, no existe diferencia significativa alguna entre el placebo y HBr de 1-[2-(2,4-dimetil-
10 fenilsulfanil)fenil]piperazina en lo que respecta al aumento de peso.

Ejemplo 2 Efectos a largo plazo sobre el peso corporal en pacientes con TAG

Los efectos sobre el peso asociados con el tratamiento con HBr de 1-[2-(2,4-dimetil-
15 fenilsulfanil)fenil]piperazina fueron investigados en un estudio de

prevención de recaídas en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada. Se inscribieron 687 pacientes en un estudio abierto en el cual recibieron 5 o 10 mg de HBr de Compuesto I (calculado como base libre). Después de 20 semanas, los respondedores al tratamiento (N=459) fueron distribuidos al azar a placebo o 5/10 mg de HBr de Compuesto I para un estudio controlado por placebo, de doble ciego, de 24 – 56 semanas. El reclutamiento de pacientes se llevó a cabo con el transcurso del tiempo, y puesto que la finalización del estudio fue definida por el último paciente que ha completado por lo menos 24 semanas, algunos pacientes recibieron tratamiento controlado por placebo, doble ciego de hasta 56 semanas.

Las tablas que aparecen a continuación muestran la diferencia media en el peso con relación al inicio del período abierto y con relación al tiempo de distribución aleatoria y la fracción de pacientes que experimentan un aumento de peso igual o superior al 7% durante el estudio, es decir, aumento potencial y clínicamente significativo.

Tabla 3 Diferencia en peso con relación al inicio del período abierto (t=0)

Tratamiento	Semana	Cantidad de pacientes	Δ peso (kg)	≥7% de aumento de peso (%)
Placebo	20	227	0,1	4,0
Placebo	32	222	0,3	5,9
Placebo	44	153	0,4	8,5
Placebo	56	72	0,3	9,7
Placebo	68	20	0,3	5,0
Placebo	76	3	2,0	0,0
Compuesto	20	227	0,3	2,6
Compuesto	32	220	0,5	3,6
Compuesto	44	179	0,8	8,4
Compuesto	56	84	1,5	17,9

Compuesto	68	28	1,5	10,7
Compuesto	76	4	0,9	0,0

Tabla 4 Diferencia de peso con relación al tiempo de distribución aleatoria (t=20 semanas)

Tratamiento	Semana	Cantidad de pacientes	Δ peso (kg)	≥7% de aumento de peso (%)
Placebo	32	223	0,2	2,7
Placebo	44	154	0,4	5,8
Placebo	56	72	0,3	5,6
Placebo	68	20	0,5	0,0
Placebo	76	3	1,6	0,0
Compuesto	32	221	0,3	0,9
Compuesto	44	180	0,5	4,4
Compuesto	56	84	1,1	10,7
Compuesto	68	28	1,7	10,7
Compuesto	76	4	1,6	0,0

5

Cuando los datos de la tabla 3 son evaluados, debe tenerse en cuenta que los pacientes en el grupo de placebo recibieron tratamiento activo durante las primeras 20 semanas. No obstante, los datos presentados en las tablas 1 y 4 muestran que aun después del tratamiento a largo plazo, existe una diferencia significativa entre el placebo y HBr de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]-piperazina en lo que respecta al aumento de peso.

10

REIVINDICACIONES

1. 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento a largo plazo de una enfermedad del SNC en un paciente, donde dicho tratamiento está asociado con un ligero aumento de peso o con ningún aumento de peso.

2. 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente quien ha recibido previamente medicación (o aún está recibéndola) para el tratamiento de dicha enfermedad, cuya medicación fue interrumpida (o debe ser interrumpida) debido a eventos adversos relacionados con el peso.

3. 1-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables para utilizar en el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente que tiene sobrepeso.

4. 1-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 3, donde dicho paciente se caracteriza por un IMC superior a 25.

5. 1-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente que también sufre de una enfermedad donde debería evitarse el aumento del peso.

6. 1-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 5, donde dicho paciente también sufre de diabetes tipo II, hipertensión o cardiopatías coronarias, o se está absteniendo de consumir nicotina.

7. 1-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones

1-6, donde dicha enfermedad del SNC se selecciona entre depresión, ansiedad, dolor crónico y toxicomanía.

8. 1-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 que es la sal bromhidrato.

9. Un método para el tratamiento a largo plazo de una enfermedad del SNC que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables a un paciente que lo necesita donde dicha administración no está asociada con el aumento de peso.

10. Un método para el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente que lo necesita quien ha recibido previamente medicación (o aun está recibéndola) para el tratamiento de dicha enfermedad, cuya medicación ha sido interrumpida (o debe ser interrumpida) debido a eventos adversos relacionados con el peso, el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables a dicho paciente.

11. Un método para el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente que lo necesita que tiene sobrepeso, el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables a dicho paciente.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 12 donde dicho paciente se caracteriza por un IMC por encima de 25.

13. Un método para el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente que lo necesita, el método comprende los pasos de a) determinar el IMC de dicho paciente; y b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de 1-[2-

(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables a dicho paciente si se determina que el IMC está por encima de 25.

14. Un método para tratar una enfermedad del SNC en un paciente que lo necesita, donde dicho paciente está sufriendo de una enfermedad adicional
5 donde debería evitarse el aumento de peso, el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables a dicho paciente.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 14 donde dicha
10 enfermedad adicional de dicho paciente se selecciona entre la diabetes tipo II, hipertensión o cardiopatías coronarias, o dicho paciente se está absteniendo de consumir nicotina.

16. Un método para el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente que lo necesita, el método comprende los pasos de a) diagnosticar si
15 dicho paciente está padeciendo una enfermedad donde debería evitarse el aumento de peso; y b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables a dicho paciente si dicho diagnóstico muestra que dicho paciente está padeciendo una enfermedad donde debería evitarse un aumento de peso.

20 17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, donde la enfermedad que se está diagnosticando en el paso a) se selecciona entre diabetes tipo II, hipertensión, y cardiopatías coronarias, o si dicho paciente se está absteniendo de consumir nicotina.

18. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-17,
25 donde dicha enfermedad del SNC se selecciona entre depresión, ansiedad, dolor crónico y toxicomanía.

19. Un método para promover las ventas de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables, dicho método comprende la distribución pública de la información de que la administración de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables a un paciente no se encuentra asociada de manera desfavorable con el aumento de peso o que la administración de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables a un paciente no se encuentra asociada con el aumento de peso o solamente lo limita hasta cierto grado.

20. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-19, donde dicha sal farmacéuticamente aceptable es la sal bromhidrato.

21. El uso de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables en la manufactura de un medicamento para el tratamiento a largo plazo de una enfermedad del SNC donde dicha enfermedad no se encuentra asociada con un aumento de peso.

22. El uso de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente quien ha recibido previamente medicación (o aún está recibéndola) para el tratamiento de dicha enfermedad, cuya medicación ha sido interrumpida (o debe ser interrumpida) debido a eventos adversos relacionados con el peso.

23. El uso de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente que tiene sobrepeso.

24. El uso de acuerdo con la reivindicación 23 donde dicho paciente se caracteriza por un IMC por encima de 25.

25. El uso de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del SNC en un paciente que padece una enfermedad adicional donde debería evitarse el aumento de peso.

5 26. El uso de acuerdo con la reivindicación 26 donde dicha enfermedad adicional se selecciona entre diabetes tipo II, hipertensión y cardiopatías coronarias, o donde dicho paciente se está absteniendo de consumir nicotina.

10 27. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-26, donde dicha enfermedad del SNC se selecciona entre depresión, ansiedad, dolor crónico y toxicomanía.

28. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-27, donde dicha sal farmacéuticamente aceptable es la sal bromhidrato.

Resumen

La invención proporciona nuevos usos terapéuticos de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

ING PUBLICUS
CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA
ING PUBLICUS

REPRESENTACION, RATIFICACION 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, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)
H. LUNDBECK A/S
of/domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

03003
6049

por el presente ratificamos la solicitud de patente
No. 98.024.289

presentada por EMILIO FERRERO

como agente oficioso ante la Superintendencia de
Industria y Comercio

en Bogotá, Colombia

el 4 de mayo de 1998

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

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad,

hereby ratify the patent application

No. 98.024.289

filed without a Power of Attorney by EMILIO FERRERO

before the Superintendency of Industry and

Commerce

in Bogotá, Colombia

on May 4, 1998

and 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, in due compliance with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the Commercial Code, 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 shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of

A la vuelta →

Over →

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.

36
unfair competition, protection to the consumer, oppositions, 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

John Meidahl Petersen
Signature John Meidahl Petersen Firma
Patent Department

NOTE TO GRANTORS: Consular legalization is necessary with consular certificate as to legal present existence of the companies, the actual exercise of their company purposes and that the representative (s) who grant this document is (are) empowered to do so. To this effect please present to the Consul the appropriate documentation.

LEGALIZATION

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

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copénhague, 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

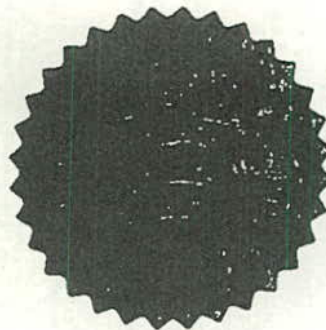
H. LUNBECK A/S,

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

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

Notaría de Copenhagen, a 11 de Junio de 1998.


Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY

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


ENGEN MEGAARD



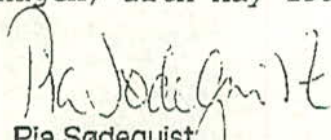
The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

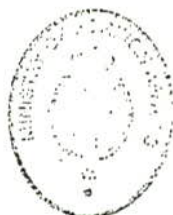
"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



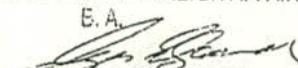
Copenhagen, 11th May 1998


Pia Sødequist



THE TRUE SIGNATURE OF
PIA SØDEQUIST
VALIDATED/CONTINUED.

CONFIRMED 18 MAI 1998
FOR THE MINISTER FOR FOREIGN AFFAIRS.

E. A.

INGER ELGAARD

29

CONSULADO DE COLOMBIA

No 34-98

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

CERTIFICA :

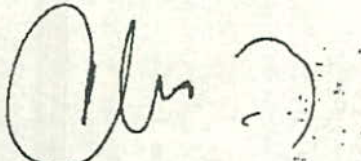
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

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



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

051247
Carlo A. Nolas
NO FIRMAR APARECER
DOCUMENTO DESEMPERAR
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL - 1 PM 12:40

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

40

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 130798 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, ratifica la Solicitud de Patente N° 98.024.289 presentada por el doctor EMILIO FERRERO y mediante el cual otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.
(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

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

Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

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

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y
atestigua que

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

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

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist

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

N° 34-98. 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° 051247. (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 13 de 1998

COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 20

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

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
051247
Cuya firma aparece en el
documento de semper
las funciones indicadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
58 JUL 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
 BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Juan P. Gorarito
 COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
 EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
 SANTAFE DE BOGOTA.

14 JUL 1988
 REPUBLICA DE COLOMBIA
 BOGOTA
 NOTARIO SEXTO
 CIRCULO DE BOGOTA

EXEQUIOS
 ASISTENCIA DE DEFENSIONES

024034

FOLIO UNICO 2 INDIU
 DOCUMENTO DE IDENTIFICACION
 CIVIL Y MIVAS

RESOLUCION DE
 1988-0000000000

024034

RESOLUCION DE
 1988-0000000000

43

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el : 11/06/1998

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

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

Señora Jefe,

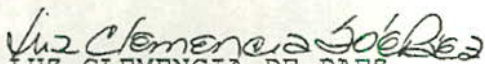


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
 RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparado(aron) *Enilio Fenero*
Williamson y Luz Clemencia
Suárez de Róz
 Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
 CC 438019 TP 3429
 CC 35456344 TP 23535
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Enilio Fenero
Luz Clemencia Suárez de Róz



ASSIGNMENT

We,

Marianne Dragheim Trolldager 2 DK-2950 Vedbæk Denmark	Ioana Florea Engløgken 16 DK-2791 Dragør Denmark
--	---

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in Danish Patent Application No. PA 2010 00739 filed on 23 August 2010 and corresponding patent applications, entitled

Therapeutic uses of 1-[2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)phenyl]piperazine

and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

Valby, 15-Jun-2011

Place & Date

M. Dragheim
Marianne Dragheim

Valby, 17-Jun-2011

Place & Date

Ioana Florea

45

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL REALIZADA POR MELISSA AGUDELO
MAGALHAES DEL SIGUIENTE DOCUMENTO DE CESIÓN, ESCRITO
ORIGINALMENTE EN INGLÉS.

0770-DK-NP

CESIÓN

Nosotros,

Marianne Dragheim	Ioana Florea
Troldager 2	Engløgken 16
DK-2950 Vedbæk	DK-2791 Dragør
Dinamarca	Dinamarca

los inventores, por medio de la presente acordamos ceder, y por medio de la
presente cedemos, transferimos y traspasamos a

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 Valby
DINAMARCA

(conocidos en adelante como el Cesionario), sus sucesores, cesionarios y
representantes legales, la totalidad de los derechos, títulos e intereses en y para
toda la materia inventada por nosotros y revelada en la Solicitud de Patente
Danesa No. PA 2010 00739 presentada el 23 de agosto de 2010 y las solicitudes
de patente correspondientes, tituladas

Usos terapéuticos de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina

y en y para toda solicitud divisional de la misma; y en y para todas las solicitudes de patente correspondientes y todos los derechos de Convención y Tratado de cualquier tipo en todos los países del mundo para todas estas materias.

Adicionalmente, acordamos comunicar a dicho cesionario o sus representantes todos los hechos relacionados a dicha invención que sean de nuestro conocimiento, y que testificaremos en todo procedimiento legal, firmaremos todos los documentos legales, ejecutaremos todos los documentos de cesión necesarios para que toda y cualquier patente sobre dicha invención sea emitida a dicho cesionario, prestaremos todos los juramentos correspondientes y en general haremos todos lo necesario o deseable para ayudarle a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y aplicar la protección adecuada para dicha invención.

La cesión no incluye el pago de una consideración superior a 10,000 DKK.

Valby, 15 de junio de 2011	(Firma ilegible)
Lugar y fecha	Marianne Dragheim

Valby, 17 de junio de 2011	(Firma ilegible)
Lugar y fecha	Ioana Florea

48

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

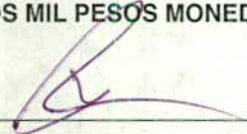
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0014227
		Bogotá D.C., Febrero 13 de 2013 - 10:45:43

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	197827836	13/02/2013	34.841.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
			\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-035030- -00000-0000

Fecha: 2013-02-21 12:19:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

0010:03003- 841-125-9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 13 de 2013 - 10:45:58

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0017082

Bogotá D.C., Febrero 19 de 2013 - 16:50:48

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	49539973	19/02/2013	7.470.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
18 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	540.000.00
				\$540.000.00

SON: **QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-035030-00000-0000

Fecha: 2013-02-21 12:19:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

Código: 03003-841-125-9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Febrero 19 de 2013 - 16:50:55

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País PA201000739 2010/08/23 DK		(51) Int Cl: A61K 031/495 (71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S (72) Inventor(es) MARIANNE DRAGHEIM IOANA FLOREA (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2013/03/23 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 2011/08/22 No. de solicitud PCT/DK2011/050317		(87) Publicación internacional Fecha: 2012/03/01 N° publicación: WO 2012/025123 A1	
(54) Titulo: USOS TERAPÉUTICOS DE 1-[2-(2,4-DIMETIL-FENILSULFANIL)FENIL]PIPERAZINA			

Resumen:

La invención proporciona nuevos usos terapéuticos de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

PI02-F08 (2009-11-18)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-035030- -00000-0000

Fecha: 2013-02-21 12:19:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49