

OPS



Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

08-116966

54. TÍTULO

NUEVOS USOS DE ESCITALOPRAM

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO

COPENHAGEN, DINAMARCA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

99

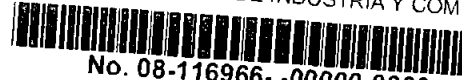
613

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116966-00000-0000

Fecha: 2008-10-31 17:02:32 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE I/II Eve: 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: H. LUNDBECK A/S sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca. Dirección: Ottliavej 9, DK-2500 Copenhagen, Dinamarca Domicilio: 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@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 438.019 T.P 31.929
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Hans Torgny SVENSSON Ringvägen 9, S-18133 Lidingö Suecia		
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/DK2007/050050</u> Fecha: <u>30 de abril de 2007</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/124757 A3</u> Fecha: <u>8 de noviembre de 2007</u>		
6	Título (54) <u>NUEVOS USOS DEL ESCITALOPRAM</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 031/343</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DK</u>	(32) Fecha <u>2 de mayo de 2006</u>
		(31) Número de Solicitud <u>PA200600621</u>	
9	Comprobante de pago No.: <u>08-82,946</u> Fecha: <u>20 de octubre de 2008</u>		

10

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.oo.

☐

Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☐

Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐

Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12x12

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/124757 A3

Descripción:

Páginas 14 en el idioma original

Páginas 21 en español

Reivindicaciones: Número (s) 72

Figuras: Número (s) 3

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

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

4
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.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

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

H. LUNDBECK A/S

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

Copenhagen, DENMARK

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

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, 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 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 of 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 design the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetable varieties and denominations of origin; its renewal, assigner change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions unfair competition, protection to the consumer, oppositions, observations, administrative or Court cancellation, nullity infringement, granting of licenses, the action for writ of 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, ratify, and renounce the acts of the representatives without a power of attorney on the original.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

11 June 1998

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

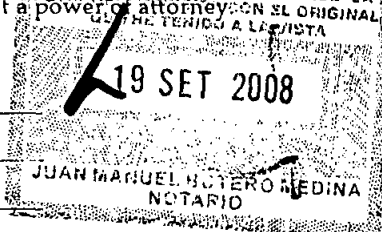
Signature

John Meidahl Petersen

Patent Department

© CAVELIER ABOGADOS

WPPODERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

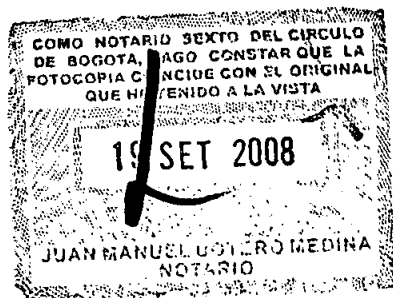


LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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



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

5

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

John Meidahl Petersen,

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

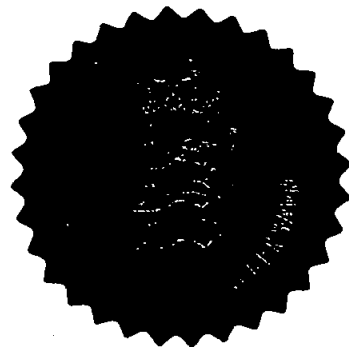
H. LUNBECK A/S,

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

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

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.

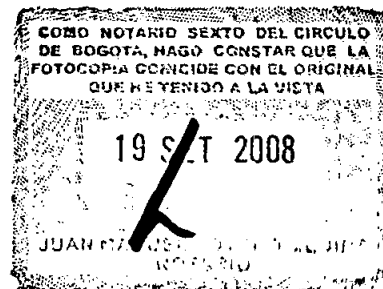


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE APARECE DE

ILSE GREBY

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

[Signature]
MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES



Notary public of CA
Denmark

COMO NOTARIO SEXIO DEL CIRCULO
E BOGOTA, PASO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE FUE TENIDO A LA VISTA

19 SET 2008

JUAN MANUEL SUTERO MEDINA
NOTARIO

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVS-MINISTERIET

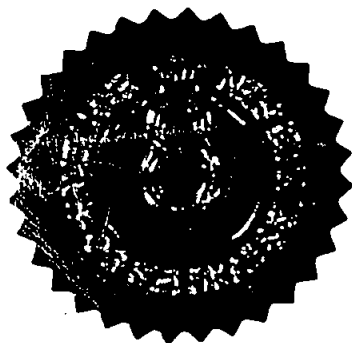


The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

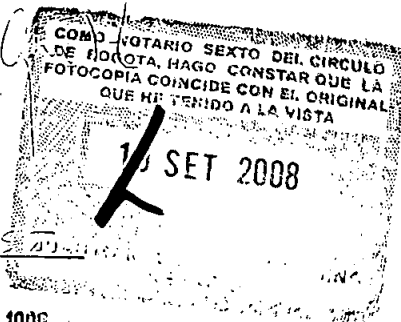
"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

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

P. A. SØDEQUIST

18 MAI 1998

FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

INGRE EIGART

7

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

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

C E R T I F I C A :

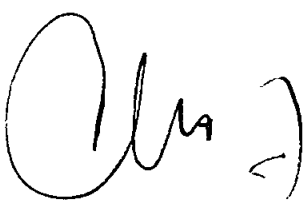
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

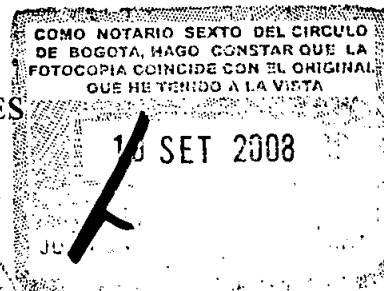
Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

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

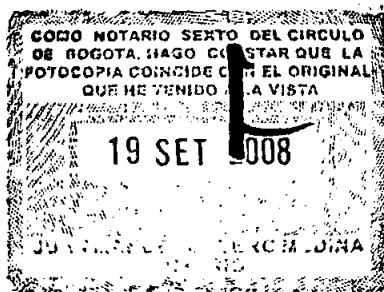
98 JUL - 1 PM 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

051248

Calderón
CUBIERTA PARA EL
DOCUMENTO DE ENTREGA
LAS FUNCIONES INDICADAS



8

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

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

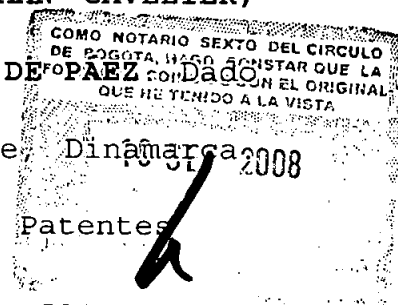
(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual
H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER,

GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE 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

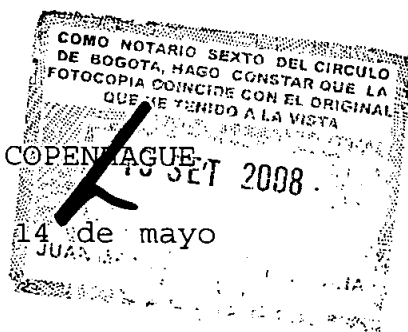
*"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca*

*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.

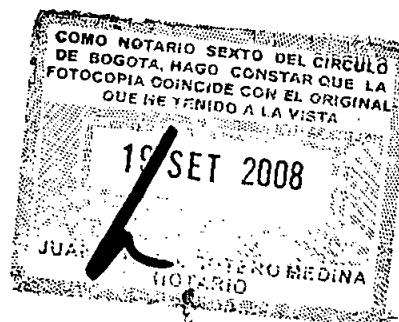
Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

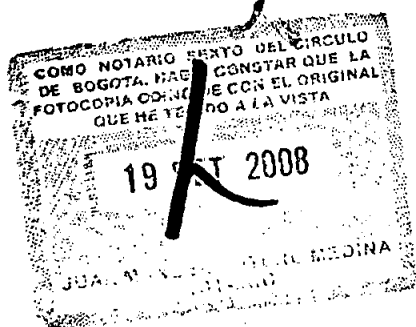
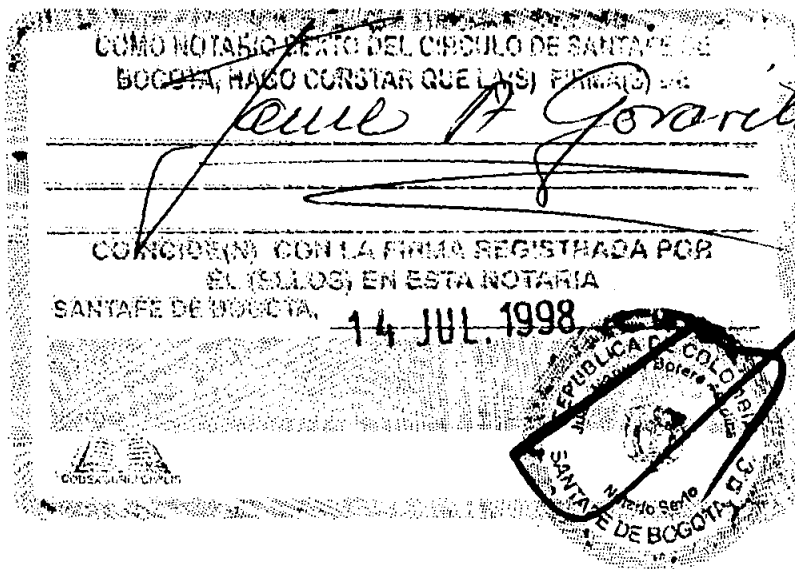
COLO: 3003-801-001-0

WPCL3003- ID # 19

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUN 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
054833
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

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





COLOMBIA NOTARIA
BOGOTA D.C.
BOGOTA D.C.

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

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

Poderdante: H.LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

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

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

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

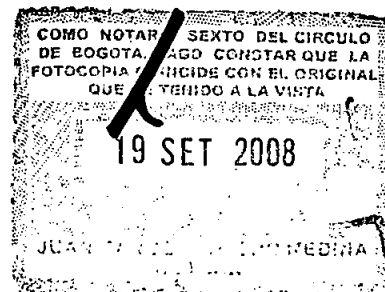
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL

Bogotá, D. C.

14 AGO. 1998

Ante Mí, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENDEMANDADO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

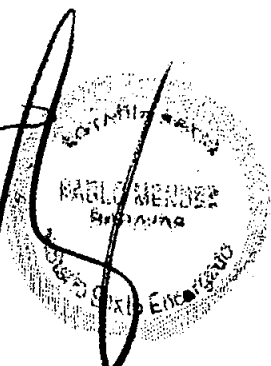
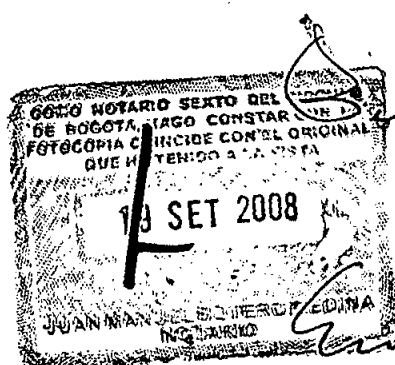
Compareció(eron)

[Firma manuscrita]

[Firma manuscrita]
2899424
438019

y/o Llamado(s) lo llamo(s)
832- 31429

Quedó(ron) en Bogotá 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



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 November 2007 (08.11.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/124757 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 31/343 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/DK2007/050050

(22) International Filing Date: 30 April 2007 (30.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

PA200600621 2 May 2006 (02.05.2006) DK

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

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): SVENSSON, Hans Torgny [SE/SE]; Ringvägen 9, S-18133 Lidingö (SE).

(74) Common Representative: H. LUNDBECK A/S; Ottiliavej 9, DK-2500 Valby-Copenhagen (DK).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, 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, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, 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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
24 July 2008

WO 2007/124757 A3

(54) Title: USE OF ESCITALOPRAM FOR IMPROVING COGNITION

(57) Abstract: The present invention relates to the use of the compound escitalopram (INN-name), i.e. (S)-1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5- isobenzofurancarbonitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament for improving cognition in a condition where the cognitive processes are diminished.

New uses of escitalopram

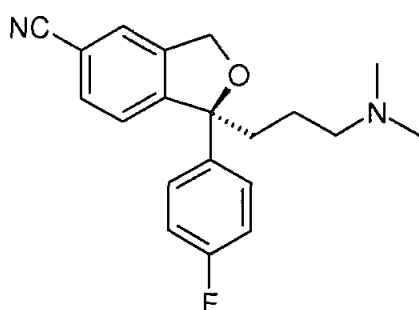
The present invention relates to the use of the compound escitalopram (INN-name), i.e. (S)-1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-

- 5 isobenzofurancarbonitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament for improving cognition in a condition where the cognitive processes are diminished.

Background of the Invention

10

Escitalopram is the (S)-enantiomer of the following structure:



Formula I

- 15 The compound and a method for its preparation are disclosed in US Patent No 4,943,590. It is a selective, centrally acting serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) reuptake inhibitor, accordingly having antidepressant activities. The antidepressant activity and fast onset of action of the compound has e.g. been reported in Montgomery SA, et al Pharmacol Toxicol (2001) 88: 282-286.

20

Escitalopram is now marketed as an antidepressant and for the treatment of generalised anxiety disorder (GAD), panic disorder (PD) and social anxiety disorder (SAD).

- 25 WO0103694 discloses the use of escitalopram for the treatment of neurotic disorders.

Sanchez et al, 2004, Psychopharmacology, 174, 163-176, discloses data regarding the inhibition of the effects of escitalopram by R-citalopram and suggests that the better

clinical effect observed for escitalopram versus citalopram is due to the removal of this inhibition.

Diminished cognitive processes can be experienced in several patient groups, e.g. by
5 schizophrenic, depressive or psychotic patients and patients with attention deficit
hyperactivity disorder (ADHD), Parkinson's disease, mild cognitive impairment
(MCI), dementia, anxiety, age associated memory impairment, Alzheimer's Disease
or post-traumatic stress disorder and patients taking benzodiazepines or tricyclic
antidepressants and in a range of neurodegenerative diseases in addition to
10 Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease.

Diminished cognitive processes refer to the difficulties with attention, learning,
memory and executive function (relevant reactions to external stimuli). These can
include: deficits in attention, disorganized thinking, slow thinking, difficulty in
15 understanding, poor concentration, impairment of problem solving, poor memory,
difficulty in expressing thoughts and/or difficulty in integrating thoughts, feelings and
behaviour and extinction of irrelevant thoughts as well as attention and vigilance,
verbal learning and memory, visual learning and memory, speed of processing and
social cognition.

20

Previous studies have shown that an increase in activity of dopamine neurons in the
ventral tegmental area (VTA), in particular in burst firing, appear to selectively
increase dopamine release in the medial prefrontal cortex. Dopamine in this brain
region has been shown to play an important role in the modulation of some cognitive
25 functions, e.g. working memory, through enhancement of glutamate function.
Preclinical studies demonstrate that several SSRI's, i.e. fluoxetine, citalopram,
paroxetine, sertraline and fluvoxamine all may cause a slight inhibition of the firing
rate of mesocorticolimbic dopaminergic neurons in the VTA (Prisco and Eposito,
1995, Br J Pharmacol 116:1923-31; Di Masico et al, 1998, Brain Res Bull 46(6): 547-
30 54, suggesting that these compounds cannot be used in improving cognitive processes.
Moreover it has been reported that citalopram as adjunctive therapy to atypical
antipsychotic treatment produces no significant cognitive improvement in patients
with schizophrenia (Friedman et al, 2005, J. Clinical Psychopharmacology, 25(3),
237-42).

18

In contrast, the selective noradrenaline reuptake inhibitors (NRI), such as reboxetine enhances the excitability of dopaminergic neurons in the VTA with a preferential activation of their burst firing mode (Linner et al, 2001, JPET, 297(2):540-9) and
5 administering of reboxetine has been suggested to have some beneficial effect in the treatment of ADHD.

The cognitive-enhancing effects of atypical, but not typical, antipsychotic drugs (APD's) have been ascribed to increased dopamine function and facilitation
10 glutamatergic neurotransmission in the prefrontal cortical (as demonstrated by enhancement of NMDA receptor function; Ninan et al., 2003, Synapse, 48(2), 66-79).

Diminished cognitive processes in schizophrenia can to a certain extend be treated with atypical antipsychotics, however in general the effects of present antipsychotics
15 on cognition are relatively modest, although the 2nd generation (=atypical) antipsychotics have some effect (risperidone, olanzapine, clozapine, quetiapine, sertindole). Drugs approved for Alzheimer's dementia also have some effect on diminished cognitive processes, but work via completely different mechanisms, reflecting that cognition problems can have very different pathology, such as
20 acetylcholinesterase inhibitors like donepezil, rivastigmine and galantamine. Memantine has weak NMDA antagonistic properties which gives a more "physiological" antagonism of too much background excitation, whereby it increases the signal to noise ratio on glutamate activity.

25 EP 474580 discloses that citalopram is useful in the treatment of cerebrovascular disorders and the brain damage and the impairment of memory functions in connection therewith, and that it shows inhibiting action on platelet aggregation. Furthermore EP 474580 suggests that citalopram has an anti-amnesic effect and improves cognitive function in elderly depressed patients having concomitant
30 dementia. It is mentioned that the optical isomers of the compounds may also be used. The effect mentioned in this disclosure suggests a neuroprotective role.

Accordingly there is a significant unmet medical need for therapies, which can improve the cognitive symptoms in various diseases and disorders and/or have lowered side effects as compared to known treatments of cognitive symptoms.

- 5 Escitalopram has now been found to increase the firing rate of dopamine cells in the VTA, to stimulate the glutamate-driven burst firing in VTA and to facilitate NMDA-induced currents.

Summary of the Invention

10

In a first aspect the present invention relates to the use of escitalopram or a salt thereof for the preparation of a medicament for improving cognition in a condition where the cognitive processes are diminished.

- 15 In a second aspect the present invention relates the use of escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more antipsychotic agents for the preparation of a medicament for improving cognition in a condition where the cognitive processes are diminished.

- 20 In a third aspect the present invention relates the use of escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament to be used in the adjunct treatment with an antipsychotic agent for improving cognition in a condition where the cognitive processes are diminished.

- 25 In a fourth aspect the present invention relates to a pharmaceutical composition comprising escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more antipsychotic compounds for improving cognition in a condition where the cognitive processes are diminished.

- 30 In a sixth aspect the present invention relates to a method of improving cognition in a condition where the cognitive processes are diminished comprising administering escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Brief description of the drawings

Figure 1: Escitalopram increases the firing rate of dopamine cells in the VTA in vivo and R-citalopram blocks the effect of escitalopram.

Figure 2: Escitalopram stimulates the glutamate-driven burst firing in VTA dopamine cells in vivo more potently than citalopram and R-citalopram blocks the effect of escitalopram.

Figure 3: Effect of risperidone (atypical antipsychotic), citalopram, escitalopram, and reboxetine (NRI) on NMDA-induced currents in pyramidal cells of the medial prefrontal cortex in vitro.

Detailed description of the Invention

According to the present invention, a novel use of escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof, namely for the preparation of a medicament for improving cognition in a condition where the cognitive processes are diminished is provided.

It has now been found that escitalopram increases the firing rate of dopamine cells in the VTA in vivo, an effect blocked by R-citalopram. Additionally it has been found escitalopram compared with citalopram more potently and also dose-dependently stimulates the glutamate-driven burst firing in VTA dopamine cells in vivo, an effect that is blocked by R-citalopram. Moreover it has been found that escitalopram and reboxetine but not citalopram facilitate NMDA-induced currents in pyramidal cells of the medial prefrontal cortex in vitro.

The present findings indicate that escitalopram in similarity with NRIs, such as reboxetine, enhance the excitability of the dopaminergic system. Additionally the present findings indicate that escitalopram in similarity with atypical, but not typical antipsychotic drugs, as well as reboxetine facilitates prefrontal glutaminergic neurotransmission.

These effects strongly suggest that escitalopram can be used for improving cognition in a condition where the cognitive processes are diminished as well as augmenting the response to exposure therapy.

Additionally the present findings also strongly suggest escitalopram may be used as adjunct treatment to typical antipsychotic drugs for improving cognition in a condition where the cognitive processes are diminished and in the treatment of schizophrenia
5 and other related diseases and disorders.

The phrase "diminished cognitive processes" refers to the difficulties with attention, learning, memory and executive function (relevant reactions to external stimuli). These can include: deficits in attention, disorganized thinking, slow thinking,
10 difficulty in understanding, poor concentration, impairment of problem solving, poor memory, difficulty in expressing thoughts and/or difficulty in integrating thoughts, feelings and behaviour and extinction of irrelevant thoughts as well as attention and vigilance, verbal learning and memory, visual learning and memory, speed of processing and social cognition.

15

One embodiment of the present invention relates to the use of escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament for improving cognition in a condition where the cognitive processes are diminished wherein the condition is associated with schizophrenia. In another embodiment of the
20 invention the condition is associated with Parkinson's Disease. In another embodiment of the invention the condition is associated with dementia, such as AIDS dementia. In another embodiment of the invention the condition is associated with an anxiety disorder. In another embodiment of the invention the condition is associated with age associated memory impairment. In another embodiment of the invention the
25 condition is associated with depression, including major depression, in particular in elderly. In another embodiment of the invention the condition is associated with the use of benzodiazepines. In another embodiment of the invention the condition is associated with the use of tricyclic antidepressants. In another embodiment of the invention the condition is associated with Alzheimer's Disease. In another
30 embodiment of the invention the condition is associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). In another embodiment of the invention the condition is associated with post-traumatic stress disorder (PTSD).

In a further embodiment of the invention the medicament is for administration as a unit dose. In further embodiment of the invention the unit dose is containing escitalopram in an amount from 1.0 mg to 50 mg, more preferred 5 mg/day to 20 mg/day, most preferably 10 mg. In a further embodiment the unit dose is given once
5 daily. In a further embodiment the daily doses are, 5, 10 or 20 mg.

Another embodiment of the present invention relates to the use of escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more antipsychotic compounds for the preparation of a medicament for improving
10 cognition in a condition where the cognitive processes are diminished wherein the condition is associated with schizophrenia. In another embodiment of the invention the condition is associated with Parkinson's Disease. In another embodiment of the invention the condition is associated with dementia, such as AIDS dementia. In another embodiment of the invention the condition is associated with an anxiety
15 disorder. In another embodiment of the invention the condition is associated with age associated memory impairment. In another embodiment of the invention the condition is associated with depression, including major depression, in particular in elderly. In another embodiment of the invention the condition is associated with the use of benzodiazepines. In another embodiment of the invention the condition is associated
20 with the use of tricyclic antidepressants. In another embodiment of the invention the condition is associated with Alzheimer's Disease. In another embodiment of the invention the condition is associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). In another embodiment of the invention the condition is associated with post-traumatic stress disorder (PTSD). In another embodiment of the invention the
25 antipsychotic compound is a compound approved for the treatment of a psychotic condition. In a further embodiment of the invention the antipsychotic compound is selected from the list of Asenapine, Blonanserin, Iloperidone, Paliperidone, Bifeprunox, Lurasidone, Ocapridone, Talnetant, ACP 104, SLV 310, ACR 16, YKP 1358, GW 773812, RGH 188, SLV 314, Y-931, BL 1020, Chlorpromazine,
30 Levomepromazine, Promazine, Acepromazine, Triflupromazine, Cyamemazine, Chlorproethazine, Dixyrazine, Fluphenazine, Perphenazine, Prochlorperazine, Thiopropazate, Trifluoperazine, Acetophenazine, Thioproperazine, Butaperazine, Perazine, Periciazine, Thioridazine, Mesoridazine, Pipotiazine, Haloperidol, Trifluoperidol, Melperone, Moperone, Pipamperone, Bromperidol, Benperidol,

Droperidol, Fluanisone, Oxypertine, Molindone, Sertindole, Ziprasidone, Flupentixol, Clopenthixol, Chlorprothixene, Tiotixene, Zuclopenthixol, Fluspirilene, Pimozide, Penfluridol, Loxapine, Clozapine, Olanzapine, Quetiapine, Sulpiride, Sultopride, Tiapride, Remoxipride, Amisulpride, Veralipride, Levosulpiride, Prothipendyl, 5 Risperidone, Clotiapine, Mosapramine, Zotepine and Aripiprazole.

A further embodiment of the present invention relates to the use of escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament to be used in the adjunct treatment with an antipsychotic compound for improving 10 cognition in a condition where the cognitive processes are diminished wherein the condition is associated with schizophrenia. In another embodiment of the invention the condition is associated with Parkinson's Disease. In another embodiment of the invention the condition is associated with dementia, such as AIDS dementia. In another embodiment of the invention the condition is associated with an anxiety 15 disorder. In another embodiment of the invention the condition is associated with age associated memory impairment. In another embodiment of the invention the condition is associated with depression, including major depression, in particular in elderly. In another embodiment of the invention the condition is associated with the use of benzodiazepines. In another embodiment of the invention the condition is associated 20 with the use of tricyclic antidepressants. In another embodiment of the invention the condition is associated with Alzheimer's Disease. In another embodiment of the invention the condition is associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). In another embodiment of the invention the condition is associated with post-traumatic stress disorder (PTSD). In another embodiment of the invention the 25 antipsychotic compound is a compound approved for the treatment of a psychotic condition. In a further embodiment of the invention the antipsychotic agent is selected from the list of Asenapine, Blonanserin, Iloperidone, Paliperidone, Bifeprunox, Lurasidone, Ocaperidone, Talnetant, ACP 104, SLV 310, ACR 16, YKP 1358, GW 773812, RGH 188, SLV 314, Y-931, BL 1020, Chlorpromazine, Levomepromazine, 30 Promazine, Acepromazine, Triflupromazine, Cyamemazine, Chlorproethazine, Dixyrazine, Fluphenazine, Perphenazine, Prochlorperazine, Thiopropazate, Trifluoperazine, Acetophenazine, Thioproperazine, Butaperazine, Perazine, Periciazine, Thioridazine, Mesoridazine, Pipotiazine, Haloperidol, Trifluoperidol, Melperone, Moperone, Pipamperone, Bromperidol, Benperidol, Droperidol,

Fluanisone, Oxypertine, Molindone, Sertindole, Ziprasidone, Flupentixol, Clopenthixol, Chlorprothixene, Tiotixene, Zuclopenthixol, Fluspirilene, Pimozide, Penfluridol, Loxapine, Clozapine, Olanzapine, Quetiapine, Sulpiride, Sultopride, Tiapride, Remoxipride, Amisulpride, Veralipride, Levosulpiride, Prothipendyl, 5 Risperidone, Clotiapine, Mosapramine, Zotepine and Aripiprazole.

A further embodiment of the present invention relates to a method of improving cognition in a condition where the cognitive processes are diminished comprising administering escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein the 10 condition is associated with schizophrenia. In another embodiment of the invention the condition is associated with Parkinson's Disease. In another embodiment of the invention the condition is associated with dementia, such as AIDS dementia. In another embodiment of the invention the condition is associated with an anxiety disorder. In another embodiment of the invention the condition is associated with age 15 associated memory impairment. In another embodiment of the invention the condition is associated with depression, including major depression, in particular in elderly. In another embodiment of the invention the condition is associated with the use of benzodiazepines. In another embodiment of the invention the condition is associated with the use of tricyclic antidepressants. In another embodiment of the invention the 20 condition is associated with Alzheimer's Disease. In another embodiment of the invention the condition is associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). In another embodiment of the invention the condition is associated with post-traumatic stress disorder (PTSD).

25 A further embodiment of the present invention relates to the use of escitalopram for the preparation of a medicament for the treatment of schizophrenia wherein the negative and cognitive symptoms are improved.

A further embodiment of the present invention relates to the use of escitalopram for 30 the preparation of a medicament for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

Increasing glutamatergic neurotransmission pharmacologically have been shown to be usefull in enhancing the effect of exposure-based therapy which is likely transferable

to other cognitive behavioural therapies (Augmentation of exposure therapy with D-cycloserine for social anxiety disorder, Arch Gen Psychiatry, vol 63, 298-304; Pharmacological Treatments that Facilitate Extinction of Fear: Relevance to Psychotherapy, The journal of American society for experimental neurotherapeutics, vol. 3, 82-96; Ressler et al., Arch Gen Psychiatry, 2004, 61(11):1136-44. Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear). Thus for escitalopram, the facilitation of the glutamatergic neurotransmission in prefrontal cortex, likely means that escitalopram can be used to enhance the effect of psychotherapy, e.g. exposure-based therapies.

10 Escitalopram could affect anxiety disorders, both directly through the SRI component and through facilitation of e.g. extinction processes during psychotherapy.

Thus a further embodiment of the present invention relates to the use of escitalopram for the preparation of a medicament useful in facilitating psychotherapy, cognitive

15 behavioural therapy and exposure-based therapy.

The present invention thus provides a significant improvement in the treatment of cognition in conditions where the cognitive processes are diminished. The advantages of the invention, compared to known treatments are better efficacy and potentially

20 lowered side-effects. Moreover some patients groups that could not be treated at all before might, by the use of escitalopram according to the present invention, experience improved effects on cognitive processes.

According to the invention, escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be administered in any suitable way e.g. orally or parenterally, and it may be presented in any suitable form for such administration, e.g. in the form of tablets, capsules, powders, syrups or solutions or dispersions for injection. Preferably, and in accordance with the purpose of the present invention, the compound of the invention is administered in the form of a solid pharmaceutical entity, suitably as a tablet or a

30 capsule or in the form of a suspension, solution or dispersion for injection.

Methods for the preparation of solid pharmaceutical preparations are well known in the art. Tablets may thus be prepared by mixing the active ingredients with ordinary adjuvants and/or diluents and subsequently compressing the mixture in a convenient

23
tableting machine. Examples of adjuvants or diluents comprise: corn starch, lactose, talcum, magnesium stearate, gelatine, lactose, gums, and the like. Any other adjuvant or additive such as colourings, flavourings, preservatives, etc. may also be used provided that they are compatible with the active ingredients.

5

Escitalopram is preferably used in the form of the oxalate salt thereof, escitalopram as the base or as the HBr salt or the likes or any other pharmaceutically acceptable salt thereof could also be used.

- 10 Escitalopram is most conveniently administered orally in unit dosage forms such as tablets or capsules, containing the active ingredient in a dose from about 1.0 mg to 50 mg, more preferred 5 mg/day to 20 mg/day, most preferably 10 mg. Such a unit dose is preferably given once daily. Preferred daily doses are, 5, 10 or 20 mg.

- 15 The oxalate of escitalopram may be prepared as described in US Patent No 4,943,590 and the base and other pharmaceutically acceptable salts may be obtained from the base by standard procedures.

- Thus the acid addition salts used according to the invention may be obtained by
20 treatment of escitalopram with the acid in an inert solvent followed by precipitation, isolation and optionally re-crystallisation by known methods and if desired micronisation of the crystalline product by wet or dry milling or another convenient process, or preparation of particles from a solvent-emulsification process.

- 25 The antipsychotic compounds that can be used according to the present invention is preferably selected from the list of Asenapine, Blonanserin, Iloperidone, Paliperidone, Bifeprunox, Lurasidone, Ocaperidone, Talnetant, ACP 104, SLV 310, ACR 16, YKP 1358, GW 773812, RGH 188, SLV 314, Y-931, BL 1020, Chlorpromazine, Levomepromazine, Promazine, Acepromazine, Triflupromazine,
30 Cyamemazine, Chlorproethazine, Dixyrazine, Fluphenazine, Perphenazine, Prochlorperazine, Thiopropazate, Trifluoperazine, Acetophenazine, Thioproperazine, Butaperazine, Perazine, Periciazine, Thioridazine, Mesoridazine, Pipotiazine, Haloperidol, Trifluoperidol, Melperone, Moperone, Pipamperone, Bromperidol, Benperidol, Droperidol, Fluanisone, Oxypertine, Molindone, Sertindole, Ziprasidone,

Flupentixol, Clopenthixol, Chlorprothixene, Tiotixene, Zuclopenthixol, Fluspirilene, Pimozide, Penfluridol, Loxapine, Clozapine, Olanzapine, Quetiapine, Sulpiride, Sultopride, Tiapride, Remoxipride, Amisulpride, Veralipride, Levosulpiride, Prothipendyl, Risperidone, Clotiapine, Mosapramine, Zotepine and Aripiprazole. In particular, Risperidone, Olanzapine, Clozapine, Quetiapine, Sertindole, Ocaperidone, Iloperidone, BL 1020, YKP1358, Ziprasidone, Paliperidone, Asenopine, Lurasidone, Aripiprazol and Bifeprunox. According to the present invention these antipsychotic compounds should be administered in their respectively clinically approved doses, such as approved by the FDA and/or EMEA. However, it will be understood that the amount of the above-mentioned compounds actually administered will be determined by a physician, according to the relevant circumstances, including the condition to be treated, the chosen route of administration, the actual compound administered, the age, weight, and response of the individual patient, and the severity of the patient's symptoms.

Experimentals

In vivo assessment of dopamine neuron firing in rat ventral tegmental area was conducted as described by Schilstrom et al. (Neuroscience 125:957-64, 2004). Briefly, male Sprague Dawley rats (250–300 g) were anesthetized with chloral hydrate (400 mg/kg i.p.) and mounted in a stereotactic frame. Anesthesia was maintained throughout the experiment with periodical injections of chloral hydrate and body temperature was kept at 37 °C with a rectal thermometer connected to an electrical heating pad. Recording electrodes were pulled in a Narishige vertical puller from borosilicate glass capillaries with outer and inner diameters of 1.50 and 1.17 mm, respectively, and filled with 2% Pontamine Sky Blue in 2 M NaCl. The electrodes were broken under microscope to yield an impedance of 2–4 MΩ at 135 Hz and then slowly lowered into a hole drilled in the skull above the VTA (3.2±0.3 mm anterior of the interaural line and 0.7±0.2 mm lateral to the midline by using a hydraulic microdrive. Extracellular electrical activity was amplified, filtered (band pass 0.3–3 kHz), discriminated and monitored on an oscilloscope and an audiomonitor. Discriminated spikes were fed via a CED 1401 interface to a computer running CED Spike 2 software. After the experiment the recording site was marked by

iontophoresis of Pontamine Sky Blue into the tissue. The rat was killed with an overdose of anesthetic, and the brain was removed and placed in 25% sucrose 10% paraformaldehyde solution. Sections of the VTA were cut (50 μ M) and stained with Neutral Red and the recording sites were verified by light microscopy.

5

In vitro studies of facilitation of NMDA-induced currents in pyramidal cells of the medial prefrontal cortex were conducted as described by Jardemark et al. (Int J Neuropsychopharmacol. 8: 157-162, 2005). Male Sprague-Dawley rats housed under standard laboratory conditions were used. Brain slices were prepared in the following manner: Rats were decapitated under halothane anaesthesia and the brains were rapidly removed and cooled in ice-cold Ringer's solution. The brains were then cut coronally in order to produce 450 μ m slices. The brain slices were kept submerged in aerated Ringer's solution at room temperature for at least 1 hour to allow for recovery. Subsequently a single slice containing mPFC was then transferred to a recording chamber (32°C), in which it was held submerged in-between two nylon nets. The chamber was continuously perfused by aerated Ringer's solution at a flow rate of 2 ml/min. Standard intracellular and single-electrode voltage-clamp techniques were used to record pyramidal cells in layers V and VI of the mPFC in slice preparations as described previously. Briefly, electrodes were pulled from borosilicate glass capillaries by using a horizontal electrode puller. Recording electrodes were filled with 2 M Potassium Acetate (the tip resistance was between 20 and 160 M Ω) and used for recording the mPFC neurons with an Axoclamp 2A amplifier. Single electrode voltage-clamp (holding potential - 60 mV) was performed in the discontinuous mode with a sampling rate of 5-6.2 kHz. The voltage recordings were acquired using a digital/analogue sampling and acquisition software. During the voltage-clamp recordings of the NMDA-evoked currents tetrodotoxin (TTX; 0.5 μ M to block the action potentials), glycine (1 μ M, to enhance the NMDA-induced responses) bicuculline (5 μ M, to block the γ -aminobutyric acid type A (GABA_A) responses) were routinely included in Ringer's solution. NMDA (5-25 μ M was also applied via bath perfusion of Ringer's solution to induce inward currents. The effects of the drugs or drug combinations on the NMDA-induced currents were calculated by dividing the NMDA-induced currents after the bath application of the drugs by the

10

15

20

25

30

control NMDA-induced currents. The results shown in the figure are presented as mean $\pm$ S.E.M.

Description of the results:

- 5 Figure 1 describes the effect of citalopram and each of its enantiomers on firing rate of dopamine cells in the VTA. It is shown that citalopram at the tested doses (0-1280 $\mu\text{g/kg}$) does not increase the firing rate. On the other hand escitalopram elevates firing rate statistically significant at 320 $\mu\text{g/kg}$ and this effect appears to be maintained at the higher dose (640 $\mu\text{g/kg}$). Furthermore it is shown that the firing rate is unaffected
10 by R-citalopram and that the effect of escitalopram (320 $\mu\text{g/kg}$) can be blocked by pre-treatment with 320 $\mu\text{g/kg}$ of R-citalopram, thus further substantiating that this effect is specific to escitalopram.

- Figure 2 describes the effect of citalopram and each of its enantiomers on burst firing
15 of the dopaminergic cells recorded in the in the VTA. It was shown that escitalopram increases burst firing statistically significant dose-dependently at doses equal to and above 160 $\mu\text{g/kg}$. At the highest dose tested (640 $\mu\text{g/kg}$) escitalopram causes a burst difference of about 20%. Citalopram also appear to increase burst firing, although this only reaches significance at the 640 $\mu\text{g/kg}$ dose, and the maximal response
20 appears to be approximately 10% burst difference. Further it is shown that R-citalopram alone has no effect on burst firing and that R-citalopram (320 $\mu\text{g/kg}$) significantly inhibits the effect of escitalopram (320 $\mu\text{g/kg}$).

- Figure 3 describes the effect of risperidone (atypical antipsychotic), citalopram,
25 escitalopram and reboxetine (NRI) on NMDA-induced currents in pyramidal cells of the prefrontal cortex. It has previously been shown that atypical antipsychotics increase NMDA-induced currents in this preparation. This is exemplified by risperidone. It is shown that reboxetine (NRI) but not citalopram (SSRI), nor fluoxetine (data not shown) increases NMDA-induced currents. Surprisingly
30 escitalopram facilitates the NMDA-induced currents to similar extent as the risperidone and reboxetine. It is furthermore shown that this effect is likely mediated through the dopamine D1 receptor as a dopamine D1 receptor antagonist (SCH 23390) reverses the effect of escitalopram.

Claims

1. Use of escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the
5 preparation of a medicament for improving cognition in a condition where the
cognitive processes are diminished.
2. The use according to claim 1 wherein the condition is associated with
schizophrenia.
3. The use according to claim 1 wherein the condition is associated with Parkinson's
10 Disease.
4. The use according to claim 1 wherein the condition is associated with dementia,
such as AIDS dementia.
5. The use according to claim 1 wherein the condition is associated with an anxiety
disorder.
- 15 6. The use according to claim 1 wherein the condition is associated with age
associated memory impairment.
7. The use according to claim 1 wherein the condition is associated with depression,
including major depression, in particular in elderly.
8. The use according to claim 1 wherein the condition is associated with the use of
20 benzodiazepines.
9. The use according to claim 1 wherein the condition is associated with the use of
tricyclic antidepressants.
10. The use according to claim 1 wherein the condition is associated with Alzheimer's
Disease.
- 25 11. The use according to claim 1 wherein the condition is associated with attention
deficit hyperactivity disorder (ADHD).
12. The use according to claim 1 wherein the condition is associated with post-
traumatic stress disorder (PTSD).
13. The use according to any of the preceding claims wherein the medicament is for
30 administration as a unit dose.
14. The use according to claim 13 wherein the unit dose is containing escitalopram in
an amount from 1.0 mg to 50 mg, more preferred 5 mg/day to 20 mg/day, most
preferably 10 mg.
15. The use according to claim 13 or 14 wherein the unit dose is given once daily.

- 16. The use according to claim 15 wherein the daily doses are, 5, 10 or 20 mg.
- 17. Use of escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more antipsychotic compounds for the preparation of a medicament for improving cognition in a condition where the cognitive processes are diminished.
- 18. The use according to claim 17 wherein the condition is associated with schizophrenia.
- 19. The use according to claim 17 wherein the condition is associated with Parkinson's Disease.
- 20. The use according to claim 17 wherein the condition is associated with dementia, such as AIDS dementia.
- 21. The use according to claim 17 wherein the condition is associated with an anxiety disorder.
- 22. The use according to claim 17 wherein the condition is associated with age associated memory impairment.
- 23. The use according to claim 17 wherein the condition is associated with depression, including major depression, in particular in elderly.
- 24. The use according to claim 17 wherein the condition is associated with the use of benzodiazepines.
- 25. The use according to claim 17 wherein the condition is associated with the use of tricyclic antidepressants.
- 26. The use according to claim 17 wherein the condition is associated with Alzheimer's Disease.
- 27. The use according to claim 17 wherein the condition is associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).
- 28. The use according to claim 17 wherein the condition is associated with post-traumatic stress disorder (PTSD).
- 29. The use according to any of the claims 17-28 wherein the antipsychotic agent is an agent approved for the treatment of a psychotic condition.
- 30. The use according to any of the claims 17-28 wherein the antipsychotic compound is selected from the list of Asenapine, Blonanserin, Iloperidone, Paliperidone, Bifeprunox, Lurasidone, Ocaperidone, Talnetant, ACP 104, SLV 310, ACR 16, YKP 1358, GW 773812, RGH 188, SLV 314, Y-931, BL 1020, Chlorpromazine, Levomepromazine, Promazine, Acepromazine, Triflupromazine, Cyamemazine,

Chlorproethazine, Dixyrazine, Fluphenazine, Perphenazine, Prochlorperazine, Thiopropazate, Trifluoprazine, Acetophenazine, Thioproperazine, Butaperazine, Perazine, Periciazine, Thioridazine, Mesoridazine, Pipotiazine, Haloperidol, Trifluoperidol, Melperone, Moperone, Pipamperone, Bromperidol, Benperidol, Droperidol, Fluanisone, Oxypertine, Molindone, Sertindole, Ziprasidone, Flupentixol, Clopenthixol, Chlorprothixene, Tiotixene, Zuclopenthixol, Fluspirilene, Pimozide, Penfluridol, Loxapine, Clozapine, Olanzapine, Quetiapine, Sulpiride, Sultopride, Tiapride, Remoxipride, Amisulpride, Veralipride, Levosulpiride, Prothipendyl, Risperidone, Clotiapine, Mosapramine, Zotepine and Aripiprazole.

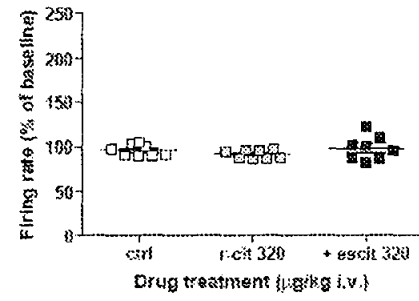
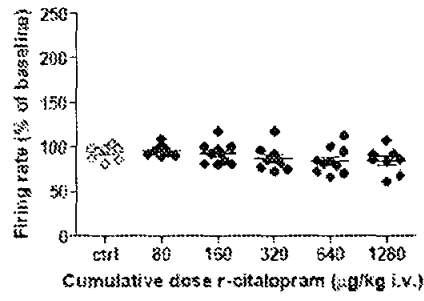
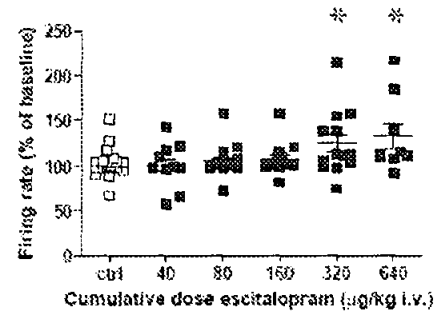
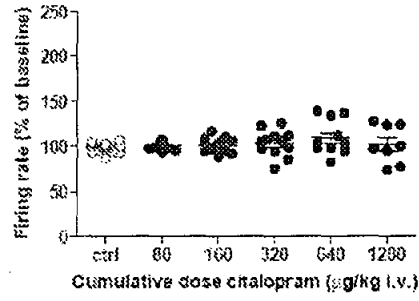
31. Use of escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament to be used in the adjunct treatment with an antipsychotic agent for improving cognition in a condition where the cognitive processes are diminished.
32. The use according to claim 31 wherein the condition is associated with schizophrenia.
33. The use according to claim 31 wherein the condition is associated with Parkinson's Disease.
34. The use according to claim 31 wherein the condition is associated with dementia, such as AIDS dementia.
35. The use according to claim 31 wherein the condition is associated with an anxiety disorder.
36. The use according to claim 31 wherein the condition is associated with age associated memory impairment.
37. The use according to claim 31 wherein the condition is associated with depression, including major depression, in particular in elderly.
38. The use according to claim 31 wherein the condition is associated with the use of benzodiazepines.
39. The use according to claim 31 wherein the condition is associated with the use of tricyclic antidepressants.
40. The use according to claim 31 wherein the condition is associated with Alzheimer's Disease.
41. The use according to claim 31 wherein the condition is associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

- 42. The use according to claim 31 wherein the condition is associated with post-traumatic stress disorder (PTSD).
- 43. The use according to any of the claims 31-42 wherein the antipsychotic agent is an agent approved for the treatment of a psychotic condition.
- 5 44. The use according to any of the claims 31-42 wherein the antipsychotic agent is selected from the list of Asenapine, Blonanserin, Iloperidone, Paliperidone, Bifeprunox, Lurasidone, Ocaperidone, Talnetant, ACP 104, SLV 310, ACR 16, YKP 1358, GW 773812, RGH 188, SLV 314, Y-931, BL 1020, Chlorpromazine, Levomepromazine, Promazine, Acepromazine, Triflupromazine, Cyamemazine,
10 Chlorproethazine, Dixyrazine, Fluphenazine, Perphenazine, Prochlorperazine, Thiopropazate, Trifluoperazine, Acetophenazine, Thioproperazine, Butaperazine, Perazine, Periciazine, Thioridazine, Mesoridazine, Pipotiazine, Haloperidol, Trifluperidol, Melperone, Moperone, Pipamperone, Bromperidol, Benperidol, Droperidol, Fluanisone, Oxypertine, Molindone, Sertindole, Ziprasidone,
15 Flupentixol, Clopenthixol, Chlorprothixene, Tiotixene, Zuclopenthixol, Fluspirilene, Pimozide, Penfluridol, Loxapine, Clozapine, Olanzapine, Quetiapine, Sulpiride, Sultopride, Tiapride, Remoxipride, Amisulpride, Veralipride, Levosulpiride, Prothipendyl, Risperidone, Clotiapine, Mosapramine, Zotepine and Aripiprazole.
- 20 45. A pharmaceutical composition comprising escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more antipsychotic compounds for improving cognition in a condition where the cognitive processes are diminished.
- 46. A method of improving cognition in a condition where the cognitive processes are diminished comprising administering escitalopram or a pharmaceutically
25 acceptable salt thereof.
- 47. The method according to claim 46 wherein the condition is associated with schizophrenia.
- 48. The method according to claim 46 wherein the condition is associated with Parkinson's Disease.
- 30 49. The method according to claim 46 wherein the condition is associated with dementia, such as AIDS dementia.
- 50. The method according to claim 46 wherein the condition is associated with an anxiety disorder.

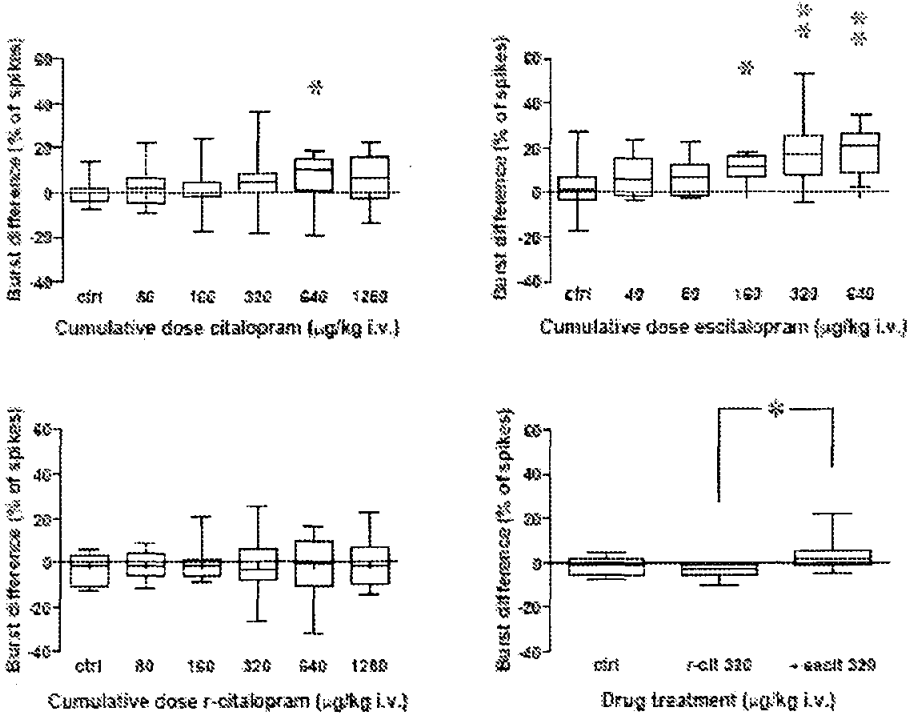
51. The method according to claim 46 wherein the condition is associated with age associated memory impairment.
52. The method according to claim 46 wherein the condition is associated with depression, including major depression, in particular in elderly.
- 5 53. The method according to claim 46 wherein the condition is associated with the use of benzodiazepines.
54. The method according to claim 46 wherein the condition is associated with the use of tricyclic antidepressants.
55. The method according to claim 46 wherein the condition is associated with
10 Alzheimer's Disease.
56. The method according to claim 46 wherein the condition is associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).
57. The method according to claim 46 wherein the condition is associated with post-traumatic stress disorder (PTSD).
- 15 58. Use of escitalopram for the preparation of a medicament for the treatment of schizophrenia wherein the negative and cognitive symptoms are improved.
59. The use according to claim 58 wherein the medicament is for administration as a unit dose.
60. The use according to claim 59 wherein the unit dose is containing escitalopram in
20 an amount from 1.0 mg to 50 mg, more preferred 5 mg/day to 20 mg/day, most preferably 10 mg.
61. The use according to claim 59 or 60 wherein the unit dose is given once daily.
62. The use according to claim 61 wherein the daily doses are, 5, 10 or 20 mg.
63. Use of escitalopram for the preparation of a medicament for the treatment of
25 attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).
64. The use according to claim 63 wherein the medicament is for administration as a unit dose.
65. The use according to claim 64 wherein the unit dose is containing escitalopram in
30 an amount from 1.0 mg to 50 mg, more preferred 5 mg/day to 20 mg/day, most preferably 10 mg.
66. The use according to claim 64 or 65 wherein the unit dose is given once daily.
67. The use according to claim 66 wherein the daily doses are, 5, 10 or 20 mg.
68. Use of escitalopram for the preparation of a medicament useful in facilitating psychotherapy, cognitive behavioural therapy and exposure-based therapy.

69. The use according to claim 68 wherein the medicament is for administration as a unit dose.
70. The use according to claim 69 wherein the unit dose is containing escitalopram in an amount from 1.0 mg to 50 mg, more preferred 5 mg/day to 20 mg/day, most preferably 10 mg.
- 5
71. The use according to claim 69 or 70 wherein the unit dose is given once daily.
72. The use according to claim 71 wherein the daily doses are, 5, 10 or 20 mg.

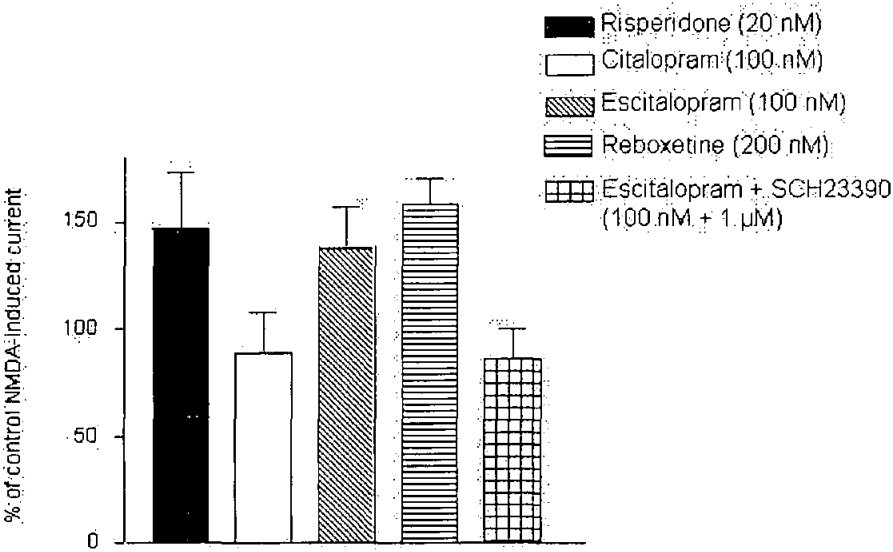
33



* = $p < 0.05$ (paired student's t-test)



* = $p < 0.01$, ** = $p < 0.05$ (Wilcoxon's matched pairs signed ranks t-test)

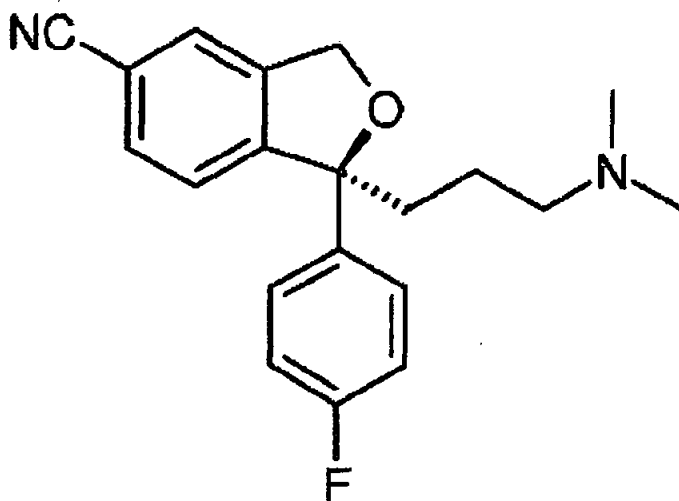


Nuevos Usos del escitalopram

La presente invención se relaciona con el uso del compuesto escitalopram (nombre de INN), es decir, (S)-1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para mejorar la cognición en una condición en donde los procesos cognitivos han disminuido.

Antecedentes de la Invención

El escitalopram es el enantiómero (S) de la siguiente estructura:



Fórmula I

En la patente de los Estados Unidos No. 4.943.590 se describe el compuesto y un método para su preparación. Es un inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) de acción central y, en consecuencia, tiene actividades antidepresivas. La actividad antidepresiva y el rápido advenimiento de la acción del compuesto fueron dados a conocer, por

ejemplo, en la obra de Montgomery SA, et al Pharmacol Toxicol (2001) 88: 282-286.

En la actualidad se comercializa el escitalopram como antidepresivo y para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizado (TAG), trastorno de pánico (TP) y trastorno de ansiedad social (TAS).

WO 0103694 da a conocer el uso del escitalopram para el tratamiento de los trastornos neuróticos.

Sanchez et al, 2004, Psychopharmacology, 174, 163-176, da a conocer datos con respecto a la inhibición de los efectos del escitalopram por el R-citalopram y sugiere que el mejor efecto clínico que se observa en el caso del escitalopram contra el citalopram se debe a la supresión de esta inhibición.

Los procesos cognitivos disminuidos pueden ser experimentados por varios grupos de pacientes, por ejemplo por pacientes esquizofrénicos, depresivos o sicóticos y pacientes con trastorno de déficit de la atención con hiperactividad (ADHD), enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo leve (MCI), demencia, ansiedad, deterioro de la memoria asociado a la edad, Enfermedad de Alzheimer o trastorno de estrés postraumático y pacientes que toman benzodiazepinas o antidepresivos tricíclicos y en una gama de enfermedades neurodegenerativas además de la Enfermedad de Parkinson y la Enfermedad de Alzheimer.

La expresión "procesos cognitivos disminuidos" se refiere a las dificultades con la atención, aprendizaje, memoria y función ejecutiva (reacciones pertinentes a estímulos externos). estas pueden incluir: déficit de la atención, pensamiento

desorganizado, raciocinio lento, dificultad para comprender, baja concentración, dificultad en el entendimiento, concentración pobre, deterioro en la resolución de problemas, memoria pobre, dificultad para expresar pensamientos y/o dificultad para integrar los pensamientos, sentimientos y comportamiento y extinción de pensamientos irrelevantes así como de la atención y vigilancia, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, velocidad de procesamiento y cognición social.

Los estudios anteriores han demostrado que un aumento en la actividad de las neuronas con dopamina en el área tegmental ventral (VTA), en particular en el disparo explosivo, parece incrementar selectivamente la liberación de dopamina en la corteza prefrontal media. Se ha demostrado que la dopamina, en esta región del cerebro, desempeña una función importante en la modulación de algunas funciones cognitivas, por ejemplo la memoria de trabajo, por medio de la potenciación de la función glutamato. Los estudios preclínicos demuestran que varios ISRS, es decir fluoxetina, citalopram, paroxetina, sertralina y fluvoxamina, todos pueden causar una ligera inhibición de la velocidad de disparo de las neuronas dopaminérgicas mesocorticolímbicas en el VTA (Prisco y Eposito, 1995, Br J Pharmacol 116:1923-31; Di Masico et al, 1998, Brain Res Bull 46(6): 547-54, lo que sugiere que no se pueden utilizar estos compuestos para mejorar los procesos cognitivos. Más aun, se ha dado a conocer que el citalopram como terapia suplementaria del tratamiento antipsicótico atípico no produce mejora cognitiva de consideración en pacientes con esquizofrenia (Friedman et al, 2005, J. Clinical Psychopharmacology, 25(3), 237-42).

Por el contrario, los inhibidores selectivos de la reabsorción de noradrenalina (IRN) tales como la reboxetina, potencian la excitabilidad de las

neuronas dopaminérgicas en la VTA con una activación preferencial de su modo de disparo explosivo ((Linner et al, 2001, JPET, 297(2):540-9) y se ha sugerido que la administración de reboxetina tiene cierto efecto benéfico en el tratamiento del ADHD.

Se han atribuido los efectos potenciadores de la cognición de los fármacos antipsicóticos atípicos, (APD), pero no los típicos, a la mayor función dopamínica y a la facilitación de la neurotransmisión glutamatérgica en la corteza prefrontal (como se demostró por la potenciación de la función del receptor de NMDA; Ninan et al., 2003, Synapse, 48(2), 66-79).

Los procesos cognitivos disminuidos en la esquizofrenia se pueden tratar, hasta cierto punto, con antipsicóticos atípicos; sin embargo, en general, los efectos de los antipsicóticos actuales sobre la cognición son relativamente modestos, si bien los antipsicóticos de segunda generación (= atípicos) tienen cierto efecto (risperidona, olanzapina, clozapina, quetiapina, sertindol). Los fármacos aprobados para la demencia de Alzheimer también tienen cierto efecto sobre los procesos cognitivos disminuidos, aunque funcionan por medio de mecanismos completamente diferentes, reflejando que los problemas de cognición pueden tener patología muy diferente, tal como los inhibidores de la acetilcolinesterasa como el donezepil, la rivastigmina y la galantamina. La memantina tiene propiedades antagonísticas de NMDA débiles, lo que produce un antagonismo más "fisiológico" de demasiada excitación de fondo, por lo cual se aumenta la relación de señal a ruido sobre la actividad de glutamato.

EP 474580 da a conocer que el citalopram es de utilidad en el tratamiento de los trastornos cerebrovasculares y del daño del cerebro y del deterioro de las

funciones de la memoria relacionadas, y que exhibe acción inhibitoria sobre la agregación plaquetaria. Más aún, la EP 474580 sugiere que el citalopram tiene efecto antiamnésico y mejora la función cognitiva en los pacientes ancianos deprimidos con demencia concomitante. Se menciona que también se pueden emplear los isómeros ópticos de los compuestos. El efecto mencionado en esta descripción sugiere un rol neuroprotector.

De acuerdo a lo anterior, existe una necesidad médica significativa no satisfecha de terapias que puedan mejorar los síntomas cognitivos de diversas enfermedades y trastornos y/o que tengan efectos secundarios reducidos en comparación con los tratamientos conocidos de los síntomas cognitivos.

Ahora se ha descubierto que el escitalopram aumenta la velocidad de disparo de las células dopaminérgicas en la VTA, para estimular el disparo explosivo accionado por el glutamato en la VTA y para facilitar las corrientes inducidas por NMDA.

Síntesis de la Invención

En un primer aspecto, la presente invención se relaciona con el uso del escitalopram o una sal del mismo para la preparación de un medicamento para mejorar la cognición en una condición en la cual los procesos cognitivos han disminuido.

En un segundo aspecto, la presente invención se relaciona con el uso del escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes antisicóticos, para la preparación de un medicamento para

mejorar la cognición en un trastorno en el cual los procesos cognitivos han disminuido.

En un tercer aspecto, la presente invención se relaciona con el uso del escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para usarlo en el tratamiento adjunto con un agente antipsicótico para mejorar la cognición en una condición en la cual los procesos cognitivos han disminuido.

En un cuarto aspecto, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más compuestos antipsicóticos para mejorar la cognición en un trastorno en el cual los procesos cognitivos han disminuido.

En un quinto aspecto, la presente invención se relaciona con un método para mejorar la cognición en una condición en la cual los procesos cognitivos han disminuido, que comprende la administración de escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: El escitalopram aumenta la velocidad de disparo de las células de dopamina en la VTA in vivo y el R-citalopram bloquea el efecto del escitalopram.

Figura 2: El escitalopram estimula el disparo explosivo accionado por glutamato en las células de dopamina de la VTA in vivo con más potencia que el citalopram y el R-citalopram bloquea el efecto del escitalopram.

Figura 3: El efecto de la risperidona (antipsicótico atípico), citalopram, escitalopram y reboxetina (IRN) sobre las corrientes inducidas por NMDA en las células piramidales de la corteza prefrontal media in vitro.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, se da a conocer un uso novedoso del escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para mejorar la cognición en un trastorno en el cual los procesos cognitivos han disminuido.

Ahora se ha descubierto que el escitalopram aumenta la velocidad de disparo de las células de dopamina en la VTA in vivo, un efecto bloqueado por el R-citalopram. Además, se ha descubierto que el escitalopram, en comparación con el citalopram, estimula el disparo explosivo accionado por glutamato en forma más potente y también dependiente de la dosis en las células de dopamina de la VTA in vivo, un efecto que es bloqueado por el R-citalopram. Más aún se ha encontrado que el escitalopram y la reboxetina, aunque no el citalopram, facilitan las corrientes inducidas por NMDA en las células piramidales de la corteza prefrontal media in vitro.

Los presentes hallazgos indican que el escitalopram, de manera similar a los IRN tales como la reboxetina, potencia la excitabilidad del sistema

dopaminérgico. Además, los presentes hallazgos indican que el escitalopram, de manera similar a los fármacos antipsicóticos atípicos, y no típicos, así como la reboxetina, facilita la neurotransmisión glutaminérgica prefrontal.

Estos efectos sugieren fuertemente que el escitalopram se puede utilizar para mejorar la cognición en un trastorno en el cual los procesos cognitivos han disminuido, así como para aumentar la respuesta a la terapia de exposición.

Además, los presentes hallazgos sugieren también con firmeza que se puede utilizar el escitalopram como tratamiento adjunto a los fármacos antipsicóticos típicos para mejorar la cognición en una condición en la cual los procesos cognitivos han disminuido y en el tratamiento de la esquizofrenia y otras enfermedades y trastornos relacionados.

La frase "procesos cognitivos disminuidos" se refiere a las dificultades con la atención, aprendizaje, memoria y función ejecutiva (reacciones pertinentes a los estímulos externos). Estas pueden incluir: déficit de la atención, pensamiento desorganizado, raciocinio lento, dificultad para comprender, concentración pobre, deterioro de la solución de problemas, mala memoria, dificultad para expresar pensamientos y/o dificultad para integrar los pensamientos, sentimientos y comportamiento y extinción de pensamientos irrelevantes así como de la atención y vigilancia, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, velocidad de procesamiento y cognición social.

Una modalidad de la presente invención se relaciona con el uso del escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para mejorar la cognición en una condición en la cual los procesos

cognitivos han disminuido, en donde la condición está asociada a la esquizofrenia. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada con la Enfermedad de Parkinson. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada con demencia, tal como la demencia del SIDA. En otra modalidad, la condición está asociada a un trastorno de ansiedad. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada al deterioro de la memoria relacionado con la edad. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada con la depresión, incluyendo la depresión mayor, en especial en los ancianos. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada con el uso de benzodiazepinas. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada con el uso de antidepresivos tricíclicos. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada con la Enfermedad de Alzheimer. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada al trastorno de déficit de la atención con hiperactividad (ADHD). En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada al trastorno de estrés postraumático (PTSD).

En otra modalidad adicional de la presente invención, el medicamento es para la administración en dosis unitaria. En otra modalidad de la presente invención, la dosis unitaria contiene escitalopram en una cantidad de 1,0 mg a 50 mg, más preferentemente de 5 mg/día a 20 mg/día, muy preferentemente de 10 mg. En otra modalidad más, la dosis unitaria es administrada una vez por día. En otra modalidad, las dosis diarias son de 5, 10 o 20 mg.

Otra modalidad de la presente invención se relaciona con el uso del escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más compuestos antipsicóticos para la preparación de un medicamento

para mejorar la cognición en una condición en la cual los procesos cognitivos han disminuido, en donde la condición está asociada con la esquizofrenia. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada a la enfermedad de Parkinson. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada a la demencia, tal como la demencia del SIDA. En otra modalidad, la condición está asociada a un trastorno de ansiedad. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada al deterioro de la memoria relacionada con la edad. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada a la depresión, incluyendo la depresión mayor, en especial en los ancianos. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada al uso de benzodiazepinas. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada al uso de antidepresivos tricíclicos. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada a la Enfermedad de Alzheimer. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada al trastorno de déficit de la atención con hiperactividad (ADHD). En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada al trastorno de stress postraumático (PTSD). En otra modalidad de la presente invención, el compuesto antipsicótico es un compuesto aprobado para el tratamiento de una condición psicótica. En otra modalidad de la presente invención, el compuesto antipsicótico es seleccionado entre la lista comprendida por Asenapina, Blonanserina, Iloperidona, Paliperidona, Bifeprunox, Lurasidona, Ocaperidona, Talnetant, ACP 104, SLV310, ACR 16, YKP 1358, GW 773812, RGH 188, SLV 314, Y-931, BL 1020, Clorpromazina, Levomepromazina, Promazina, Acepromazina, Triflupromazina, Ciamemazina, Clorproetazina, Dixirazina, Flufenazina, Perfenazina, Proclorperazina, Tiopropazato, Trifluorperazina, Acetofenazina, Tioproperazina, Butaperazina, Perazina, Periciazina, Tioridazina, Mesoridazina, Pipotiazina, Haloperidol, Trifluoperidol, Melperona, Moperona, Pipamperona, Brompendol,

Benperidol, Droperidol, Fluanisona, Oxipertina, Molindona, Sertindol, Ziprasidona, Flupentixol, Clopentixol, Clorprotixeno, Tiotixeno, Zuclopentixol, Fluspirileno, Pimozida, Penfluridol, Loxapina, Clozapina, Olanzapina, Quetiapina, Sulpirida, Sultoprida, Tiaprida, Remoxiprida, Amisulprida, Veraliprida, Levosulpirida, Protipendil, Risperidona, Clotiapina, Mosapramina, Zotepina y Aripiprazol.

Una modalidad adicional de la presente invención se relaciona con el uso del escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento que se ha de utilizar en un tratamiento adjunto con un compuesto antisicótico para mejorar la cognición en una condición en la cual los procesos cognitivos han disminuido, donde el trastorno está asociado con la esquizofrenia. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada a la enfermedad de Parkinson. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada a la demencia, tal como la demencia del SIDA. En otra modalidad, la condición está asociada a un trastorno de ansiedad. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada al deterioro de la memoria relacionada con la edad. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada a la depresión, incluyendo la depresión mayor, en especial en los ancianos. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada al uso de benzodiazepinas. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada al uso de antidepresivos tricíclicos. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada a la Enfermedad de Alzheimer. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada al trastorno de déficit de la atención con hiperactividad (ADHD). En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada al trastorno de estrés postraumático (PTSD). En otra modalidad de la presente invención, el compuesto antisicótico es un compuesto aprobado para el

tratamiento de una condición sicótica En otra modalidad de la presente invención, el agente antisicótico es seleccionado de la lista que comprende Asenapina, Blonanserina, Iloperidona, Paliperidona, Bifeprunox, Lurasidona, Ocaperidona, Talnetant, ACP 104, SLV 310, ACR 16, YKP 1358, GW 773812, RGH 188, SLV 314, Y-931, BL 1020, Clorpromazina, Levomepromazina, Promazina, Acepromazina, Triflupromazina, Ciamemazina, Clorproetazina, Dixirazina, Flufenazina, Perfenazina, Proclorperazina, Tiopropazato, Trifluorperazina, Acetofenazina, Tioproperazina, Butaperazina, Perazina, Periciazina, Tioridazina, Mesoridazina, Pipotiazina, Haloperidol, Trifluoperidol, Melperona, Moperona, Pipamperona, Bromperidol, Benperidol, Droperidol, Fluanisona, Oxipertina, Molindona, Sertindol, Ziprasidona, Flupentixol, Clopentixol, Clorprotixeno, Tiotixeno, Zuclopentixol, Fluspirileno, Pimozida, Penfluridol, Loxapina, Clozapina, Olanzapina, Quetiapina, Sulpirida, Sultoprida, Tiaprida, Remoxiprida, Amisulprida, Veraliprida, Levosulpirida, Protipendil, Risperidona, Clotiapina, Mosapramina, Zotepina y Aripiprazol.

Otra modalidad adicional de la presente invención se relaciona con un método para mejorar la cognición en una condición en la cual los procesos cognitivos han disminuido, que comprende la administración de escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la condición está asociada con la esquizofrenia. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada a la enfermedad de Parkinson. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada a la demencia, tal como la demencia del SIDA. En otra modalidad, la condición está asociada a un trastorno de ansiedad. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada al deterioro de la memoria relacionada con la edad. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada a la depresión, incluyendo la

depresión mayor, en especial en los ancianos. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada al uso de benzodiazepinas. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada al uso de antidepresivos tricíclicos. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada a la Enfermedad de Alzheimer. En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada al trastorno de déficit de la atención con hiperactividad (ADHD). En otra modalidad de la presente invención, la condición está asociada al trastorno de stress postraumático (PTSD).

Otra modalidad adicional de la presente invención se relaciona con el uso del escitalopram para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia, en el cual se mejoran los síntomas negativos y cognitivos.

Una modalidad adicional de la presente invención se relaciona con el uso del escitalopram para la preparación de un medicamento para el tratamiento del trastorno de déficit de la atención con hiperactividad (ADHD).

Se ha demostrado que el aumento de la neurotransmisión glutamatérgica en forma farmacológica es ventajoso para potenciar el efecto de la terapia basada en exposición, lo que probablemente se pueda transferir a otras terapias cognitivas del comportamiento (Augmentation of exposure therapy with D-cycloserine for social anxiety disorder, Arch Gen Psychiatry, vol. 63, 298-304; Pharmacological Treatments that Facilitate Extinction of Fear: Relevance to Psychotherapy, The journal of American society for experimental neurotherapeutics, vol. 3, 82-96; Ressler et al., Arch Gen Psychiatry, 2004, 61(11):1136-44. Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear). Por consiguiente,

en el caso del escitalopram, la facilitación de la neurotransmisión glutamatérgica en la corteza prefrontal, significa probablemente que se puede utilizar el escitalopram para potenciar el efecto de la psicoterapia, por ejemplo las terapias basadas en la exposición. El escitalopram podría afectar los trastornos de ansiedad, tanto directamente a través del componente IRS como por medio de la facilitación, por ejemplo, de los procesos de extinción durante la psicoterapia.

Por consiguiente, otra de las modalidades de la presente invención se relaciona con el uso del escitalopram para la preparación de un medicamento útil para facilitar la psicoterapia, la terapia cognitiva de comportamiento y la terapia d exposición.

La presente invención ofrece, por lo tanto, un significativo avance en el tratamiento de la cognición en condiciones en donde los procesos cognitivos han disminuido. Las ventajas de la presente invención, en comparación con los tratamientos conocidos, son una mayor eficacia y efectos secundarios potencialmente reducidos. Más aun, algunos grupos de pacientes que no podían recibir tratamiento en absoluto antes, podrían experimentar efectos mejorados sobre los procesos cognitivos mediante el uso del escitalopram de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, se puede administrar escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquier manera adecuada, por ejemplo por vía oral o parenteral, y se lo puede presentar en cualquier forma que sea adecuada para dicha administración, por ejemplo en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes o soluciones o dispersiones para inyección. De preferencia, y de acuerdo con el propósito de la presente invención,

el compuesto de la invención se administra en forma de una entidad farmacéutica sólida, adecuadamente en forma de comprimido o cápsula o en forma de suspensión, solución o dispersión para inyección.

Los métodos para la preparación de las preparaciones farmacéuticas sólidas son muy conocidos en la técnica. Las tabletas se pueden preparar, por lo tanto, mezclando los ingredientes activos con los adyuvantes y/o diluyentes habituales y seguidamente comprimiendo la mezcla convenientemente en una máquina tableteadora. Entre los ejemplos de adyuvantes o diluyentes se cuentan: almidón de maíz, lactosa, talco, estearato de magnesio, gelatina, gomas y similares. También se puede utilizar cualquier otro adyuvante o aditivo, como por ejemplo colorantes, saborizantes, conservantes, etc., siempre que sean compatibles con los ingredientes activos.

El escitalopram se utiliza preferentemente en forma de la sal oxalato del mismo, escitalopram como la base o como la sal de HBr o similares, o también se podría utilizar cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El escitalopram se administra, muy convenientemente, por vía oral en formas de dosificación unitaria tales como tabletas o cápsulas, con un contenido del ingrediente activo en una dosis de aproximadamente 1,0 mg a 50 mg, más preferentemente de 5 mg/día a 20 mg/día, muy preferentemente 10 mg. Dicha dosis unitaria se da preferentemente una vez por día. Las dosis diarias preferidas son de 5, 10 o 20 mg.

El oxalato de escitalopram se puede preparar de acuerdo con lo descrito en la patente Estadounidense No. 4.943.590 y la base y otras sales

farmacéuticamente aceptables se pueden obtener de la base mediante procedimientos estándar.

De esa manera, se pueden obtener las sales por adición de ácido de acuerdo con la presente invención mediante el tratamiento del escitalopram con el ácido en un solvente inerte, para luego efectuar la precipitación, aislamiento y, optativamente, la recristalización por métodos conocidos y, si resulta conveniente, la micronización del producto cristalino por molienda en húmedo o en seco u otro proceso conveniente, o la preparación de las partículas por medio de un proceso de emulsificación con solvente.

Los compuestos antipsicóticos que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención son seleccionados preferentemente de la lista que comprende: Asenapina, Blonanserina, Iloperidona, Paliperidona, Bifeprunox, Lurasidona, Ocaperidona, Talnetant, ACP 104, SLV 310, ACR 16, YKP 1358, GW 773812, RGH 188, SLV 314, Y-931, BL 1020, Clorpromazina, Levomepromazina, Promazina, Acepromazina, Triflupromazina, Ciamemazina, Clorproetazina, Dixirazina, Flufenazina, Perfenazina, Proclorperazina, Tiopropazato, Trifluorperazina, Acetofenazina, Tioproperazina, Butaperazina, Perazina, Periciazina, Tioridazina, Mesoridazina, Pipotiazina, Haloperidol, Trifluoperidol, Melperona, Moperona, Pipamperona, Bromperidol, Benperidol, Droperidol, Fluanisona, Oxipertina, Molindona, Sertindol, Ziprasidona, Flupentixol, Clopentixol, Clorprotixeno, Tiotixeno, Zuclopentixol, Fluspirileno, Pimozida, Penfluridol, Loxapina, Clozapina, Olanzapina, Quetiapina, Sulpirida, Sultoprida, Tiaprida, Remoxiprida, Amisulprida, Veraliprida, Levosulpirida, Protipendil, Risperidona, Clotiapina, Mosapramina, Zotepina y Aripiprazol. En especial, Risperidona, Olanzapina, Clozapina, Quetiapina, Sertindol, Ocaperidona, Iloperidona, BL 1020,

YKP1358, Ziprasidona, Paliperidona, Asenopina, Lurasidona, Aripripazol y Bifeprunox. De acuerdo con la presente invención, estos compuestos antisicóticos se deben administrar en sus respectivas dosis clínicamente aprobadas, como por ejemplo las aprobadas por la FDA y/o EMEA. Sin embargo, se ha de entender que la cantidad de los compuestos antes citados administrados en realidad será determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias pertinentes, que incluyen la condición a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto administrado en realidad, la edad, peso y respuesta del paciente individual y la severidad de los síntomas del paciente.

Experimentos

Se llevó a cabo la evaluación in vivo del disparo de las neuronas por dopamina en el área tegmental ventral en ratas de acuerdo con lo descrito por Schilstrom et al. (Neuroscience 125:957-64, 2004). En pocas palabras, se anestesiaron ratas macho Sprague Dawley (250 - 300 g) con hidrato cloral (400 mg/kg i.p.) y se las montó en un marco estereotáctico. Se mantuvo la anestesia durante todo el experimento con inyecciones periódicas de hidrato cloral y se mantuvo la temperatura corporal a 37°C con un termómetro rectal conectado a una almohadilla calentada eléctricamente. Se extrajeron los electrodos de registro de una plataforma vertical Narishige de capilares de vidrio de borosilicato con diámetros externo e interno de 1,50 y 1,17 mm, respectivamente y se los llenó con Azul Cielo Pontamina al 2 % en NaCl 2M. Se rompieron los electrodos bajo el microscopio para dar una impedancia de 2 - 4 MΩ a 135 Hz y luego se los insertó lentamente en un orificio perforado en el cráneo por encima de la VTA ($3,2 \pm 0,3$ mm anteriores con respecto a la línea interaural y $0,7 \pm 0,2$ mm lateral con respecto a la línea media mediante el uso de un microaccionador hidráulico. Se

amplificó la actividad eléctrica extracelular, se la filtró (paso de banda de 0,3 a 3 kHz), se la discriminó y monitoreó en un osciloscopio y un monitor de audio. Se alimentaron los picos discriminados por medio de una interfaz CEO 1401 a una computadora que operaba con el software CEO Spike 2. Después del experimento se marcó el sitio de registro mediante iontoforesis del Azul Cielo de Pontamina en el tejido. Se dio muerte a la rata con una sobredosis de anestésico y se retiró el cerebro y se lo colocó en una solución de sacarosa al 25 % y paraformaldehído al 10 %. Se cortaron secciones del VTA (50 μ M) y se las tiñó con Rojo Neutro y se verificaron los sitios de registro por microscopía de luz.

Se llevaron a cabo estudios in vitro de facilitación de las corrientes inducidas por NMDA en las células piramidales de la corteza prefrontal media de acuerdo con lo descrito por Jardemark et al. (Int J Neuropsychopharmacol. 8: 157 - 162, 2005). Se utilizaron ratas Sprague-Dawley macho albergadas en condiciones estándar de laboratorio. Se prepararon los cortes cerebrales de la siguiente manera: Se decapitaron las ratas bajo anestesia de halotano y rápidamente se extrajeron los cerebros y se los enfrió en solución de Ringer helada. A continuación se cortaron los cerebros coronalmente para producir cortes de 450 μ m. Se mantuvieron los cortes de cerebro sumergidos en solución de Ringer aireada a temperatura ambiente durante por lo menos 1 hora para dar lugar a la recuperación. Seguidamente se transfirió un solo corte con contenido de mPFC a una cámara de registro (32°C) en la cual se le mantuvo sumergido entre dos redes de nylon. La cámara era rociada en forma continua con solución de Ringer aireada a una velocidad de flujo de 2 ml/min. Se utilizaron técnicas estándar de pinza de voltaje de electrodo único e intracelular, para registrar las células piramidales en las capas V y VI del mPFC en las preparaciones de los cortes, como se describiera anteriormente. En pocas palabras, se extrajeron los electrodos de

capilares de vidrio de borosilicato utilizando un extractor horizontal de electrodos. Se llenaron los electrodos de registro con Acetato de Potasio 2M (la resistencia de la punta era de entre 20 y 160 MΩ) y se los utilizó para registrar las neuronas mPFC con un amplificador Axoclamp 2A. Se realizó la técnica de pinza de voltaje de electrodo único (potencial de retención - 60 mV) en el modo discontinuo con una frecuencia de muestreo de 5 - 6,2 kHz. Se adquirieron los registros de voltaje utilizando un software de muestreo y adquisición digital/análogo. Durante los registros de la pinza de voltaje de las corrientes evocadas por NMDA se incluyó a manera de rutina tetrodotoxina (TTX; 0,5 μM para bloquear los potenciales de acción), glicina (1 μM, para potenciar las respuestas inducidas por NMDA), bicuculina (5 μM para bloquear las respuestas al ácido γ-aminobutírico tipo A (GABA_A) en la solución de Ringer. También se aplicó NMDA (5 - 25 μM) vía perfusión con baño de la solución de Ringer a fin de inducir corrientes hacia el interior. Se calcularon los efectos de los fármacos o de las combinaciones de fármacos sobre las corrientes inducidas por NMDA dividiendo las corrientes inducidas por NMDA después de la aplicación del baño de los fármacos por las corrientes control inducidas por NMDA. Los resultados expuestos en la figura se presentan en términos de media ± S.E.M.

Descripción de los resultados:

La Figura 1 describe el efecto del citalopram y cada uno de sus enantiómeros sobre la tasa de disparo de las células de dopamina del VTA. Se demuestra que el citalopram, en las dosis analizadas (0-1280 μg/kg) no aumenta la tasa de disparo. Por otro lado, el escitalopram eleva la tasa de disparo de manera estadísticamente significativa a 320 μg/kg y este efecto parece mantenerse con la dosis más elevada (640 μg/kg). Más aun, se demuestra que la

velocidad de disparo no es afectada por el R-citalopram y que el efecto del escitalopram (320 $\mu\text{g/kg}$) se puede bloquear mediante un tratamiento previo con 320 $\mu\text{g/kg}$ de R-citalopram, comprobando así con más seguridad que este efecto es específico del escitalopram.

La Figura 2 describe el efecto del citalopram y cada uno de sus enantiómeros sobre el disparo explosivo de las células dopaminérgicas registradas en la VTA. Se ha demostrado que el escitalopram incrementa el disparo en estallido de manera estadísticamente significativa dependiente de la dosis a dosis iguales y superiores a 160 $\mu\text{g/kg}$. En la dosis más elevada en estudio (640 $\mu\text{g/kg}$) el escitalopram causa una diferencia de estallido de aproximadamente 20 %. El citalopram también parece incrementar el disparo en estallido, si bien esto sólo alcanza una significancia con la dosis de 640 $\mu\text{g/kg}$ y la respuesta máxima parece ser de una diferencia de estallido de aproximadamente 10%. Más aún, se demuestra que el R-citalopram solo no tiene efecto alguno sobre el disparo en estallido y que el R-citalopram (320 $\mu\text{g/kg}$) inhibe significativamente el efecto del escitalopram (320 $\mu\text{g/kg}$).

La Figura 3 describe el efecto de la risperidona (antipsicótico atípico), el citalopram, el escitalopram y la reboxetina (IRN) sobre las corrientes inducidas por NMDA en las células piramidales de la corteza prefrontal. Se ha demostrado con anterioridad que los antipsicóticos atípicos incrementan las corrientes inducidas por NMDA en esta preparación. Esto está ejemplificado por la risperidona. Se demuestra que la reboxetina (IRN) y no el citalopram (ISRS) ni la fluoxetina (no se ilustran datos) incrementa las corrientes inducidas por NMDA. Es asombroso notar que el escitalopram facilita las corrientes inducidas por NMDA en un grado similar que la risperidona y la reboxetina. Se demuestra, además, que es probable que

REIVINDICACIONES

1. El uso de escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el mejoramiento de la cognición en una condición en la cual los procesos cognitivos han disminuido.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la condición está asociada a la esquizofrenia.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la condición está asociada a la Enfermedad de Parkinson.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la condición está asociada a la demencia, como por ejemplo la demencia del SIDA.

5. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la condición está asociada a un trastorno de ansiedad.

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la condición está asociada al deterioro de la memoria asociado a la edad.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la condición está asociada a la depresión, incluyendo la depresión mayor, especialmente en los ancianos.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la condición está asociada al uso de benzodiazepinas.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la condición está asociada al uso de antidepresivos tricíclicos.

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la condición está asociada a la Enfermedad de Alzheimer.

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la condición está asociada al trastorno de déficit de la atención con hiperactividad (ADHD).

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la condición está asociada al trastorno de estrés postraumático (PTSD).

13. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el cual el medicamento es para la administración en forma de dosis unitaria.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual la dosis unitaria contiene escitalopram en una cantidad de 1,0 mg a 50 mg, más preferentemente de 5 mg/día a 20 mg/día, muy preferentemente de 10 mg.

15. El uso de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en el cual la dosis unitaria se administra una vez por día.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el cual las dosis diarias son de 5, 10 o 20 mg.

17. El uso del escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más compuestos antisicóticos para la preparación de un medicamento para mejorar la cognición en una condición en la cual los procesos cognitivos han disminuido.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la condición está asociada a la esquizofrenia.

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la condición está asociada a la enfermedad de Parkinson.

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la condición está asociada a la demencia, como por ejemplo la demencia del SIDA.

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la condición está asociada a un trastorno de ansiedad.

22. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el cual la condición está asociada al deterioro de la memoria asociado a la edad.

23. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la condición está asociada a la depresión, incluyendo la depresión mayor, especialmente en los ancianos.

24. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la condición está asociada al uso de benzodiazepinas.

25. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la condición está asociada al uso de antidepresivos tricíclicos.

26. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la condición está asociada a la Enfermedad de Alzheimer.

27. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la condición está asociada al trastorno de déficit de la atención con hiperactividad (ADHD).

28. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la condición está asociada al trastorno de estrés postraumático (PTSD).

29. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 - 28, en el cual el agente antisicótico es un agente aprobado para el tratamiento de una condición sicótica.

30. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 - 28, en el cual el compuesto antisicótico se seleccionado de la lista que incluye Asenapina, Blonanserina, Iloperidona, Paliperidona, Bifeprunox, Lurasidona, Ocaperidona, Talnetant, ACP 104, SLV 310, ACR 16, YKP 1358, GW 773812, RGH 188, SLV 314, Y-931, BL 1020, Clorpromazina, Levomepromazina, Promazina, Acepromazina, Triflupromazina, Ciamemazina, Clorproetazina, Dixirazina, Flufenazina, Tiopropazato, Perfenazina, Proclorperazina, Trifluorperazina, Acetofenazina, Tioproperazina, Butaperazina, Perazina, Periciazina, Tioridazina, Mesoridazina, Pipotiazina, Haloperidol, Trifluperidol, Melperona, Moperona, Pipamperona, Bromperidol, Benperidol, Droperidol, Fluanisona, Oxipertina, Molindona, Sertindol, Ziprasidona, Flupentixol, Clopentixol, Clorprotixeno,

Tiotixeno, Zuclopentixol, Fluspirileno, Pimozida, Penfluridol, Loxapina, Clozapina, Olanzapina, Quetiapina, Sulpirida, Sultoprida, Tiaprida, Remoxiprida, Amisulprida, Veraliprida, Levosulpirida, Protipendil, Risperidona, Clotiapina, Mosapramina, Zotepina y Aripiprazol.

31. El uso de escitalopram o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento adjunto con un agente antisicótico para mejorar la cognición en una condición en la cual los procesos cognitivos han disminuido.

32. El uso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la condición está asociada a la esquizofrenia.

33. El uso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la condición está asociada a la enfermedad de Parkinson.

34. El uso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la condición está asociada a la demencia, como por ejemplo la demencia del SIDA.

35. El uso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la condición está asociada a un trastorno de ansiedad.

36. El uso de acuerdo con la reivindicación 31, en el cual la condición está asociada al deterioro de la memoria asociado a la edad.

37. El uso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la condición está asociada a la depresión, incluyendo la depresión mayor, especialmente en los ancianos.

38. El uso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la condición está asociada al uso de benzodiazepinas.

39. El uso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la condición está asociada al uso de antidepresivos tricíclicos.

40. El uso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la condición está asociada a la Enfermedad de Alzheimer.

41. El uso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la condición está asociada al trastorno de déficit de la atención con hiperactividad (ADHD).

42. El uso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la condición está asociada al trastorno de estrés postraumático (PTSD).

43. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 - 42, en el cual el agente antisicótico es un agente aprobado para el tratamiento de una condición sicótica.

44. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 - 42, en el cual el agente antisicótico es seleccionado de la lista que incluye Asenapina, Blonanserina, lloperidona, Paliperidona, Bifeprunox, Lurasidona, Ocaperidona, Talnetant, ACP 104, SLV 310, ACR 16, YKP 1358, GW 773812, RGH 188, SLV

314, Y-931, BL 1020, Clorpromazina, Levomepromazina, Promazina, Acepromazina, Triflupromazina, Ciamemazina, Clorproetazina, Dixirazina, Flufenazina, Perfenazina, Proclorperazina, Tiopropazato, Trifluorperazina, Acetofenazina, Tioproperazina, Butaperazina, Perazina, Periciazina, Tioridazina, Mesoridazina, Pipotiazina, Haloperidol, Trifluperidol, Melperona, Moperona, Pipamperona, Bromperidol, Benperidol, Droperidol, Fluanisona, Oxipertina, Molindona, Sertindol, Ziprasidona, Flupentixol, Clopentixol, Clorprotixeno, Tiotixeno, Zuclopentixol, Fluspirileno, Pimozida, Penfluridol, Loxapina, Clozapina, Olanzapina, Quetiapina, Sulpirida, Sultoprida, Tiaprida, Remoxiprida, Amisulprida, Veraliprida, Levosulpirida, Protipendil, Risperidona, Clotiapina, Mosapramina, Zotepina y Aripiprazol.

45. Una composición farmacéutica que comprende escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más compuestos antisicóticos para mejorar la cognición en una condición en la cual los procesos cognitivos han disminuido.

46. Un método para mejorar la cognición en una condición en la cual los procesos cognitivos han disminuido que comprende administrar escitalopram o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

47. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde la condición está asociada a la esquizofrenia.

48. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde la condición está asociada a la enfermedad de Parkinson

49. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde la condición está asociada a la demencia, como por ejemplo la demencia del SIDA.

50. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde la condición está asociada a un trastorno de ansiedad.

51. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde la condición está asociada al deterioro de la memoria asociado a la edad.

52. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde la condición está asociada a la depresión, incluyendo la depresión mayor, especialmente en los ancianos.

53. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde la condición está asociada al uso de benzodiazepinas.

54. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde la condición está asociada al uso de antidepresivos tricíclicos.

55. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde la condición está asociada a la Enfermedad de Alzheimer.

56. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde la condición está asociada al trastorno de déficit de la atención con hiperactividad (ADHD).

57. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde la condición está asociada al trastorno de estrés postraumático (PTSD).

58. El uso del escitalopram para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia, por el cual se mejoran los síntomas negativos y cognitivos.

59. El uso de acuerdo con la reivindicación 58, en el cual el medicamento es para la administración en forma de dosis unitaria.

60. El uso de acuerdo con la reivindicación 59, en el cual la dosis unitaria contiene escitalopram en una cantidad de 1,0 mg a 50 mg, más preferentemente de 5 mg/día a 20 mg/día, muy preferentemente 10 mg.

61. El uso de acuerdo con la reivindicación 59 o 60, en el cual la dosis unitaria se administra una vez por día.

62. El uso de acuerdo con la reivindicación 61, en el cual las dosis diarias son de 5, 10 o 20 mg.

63. El uso de escitalopram para la preparación de un medicamento para el tratamiento del trastorno de déficit de la atención con hiperactividad (ADHD).

64. El uso de acuerdo con la reivindicación 63, en el cual el medicamento es para la administración en forma de dosis unitaria.

65. El uso de acuerdo con la reivindicación 64, en el cual la dosis unitaria contiene escitalopram en una cantidad de 1,0 mg a 50 mg, más preferentemente de 5 mg/día a 20 mg/día, muy preferentemente 10 mg.

66. El uso de acuerdo con la reivindicación 64 o 65, en el cual la dosis unitaria se administra una vez por día.

67. El uso de acuerdo con la reivindicación 66, en el cual las dosis diarias son de 5,10 o 20 mg.

68. El uso de escitalopram para la preparación de un medicamento que sirve para facilitar la psicoterapia, la terapia cognitiva de comportamiento y la terapia basada en la exposición.

69. El uso de acuerdo con la reivindicación 68, en el cual el medicamento es para la administración en forma de dosis unitaria.

70. El uso de acuerdo con la reivindicación 69, en el cual la dosis unitaria contiene escitalopram en una cantidad de 1,0 mg a 50 mg, más preferentemente de 5 mg/día a 20 mg/día, muy preferentemente 10 mg.

71. El uso de acuerdo con la reivindicación 69 o 70, en el cual la dosis unitaria se administra una vez por día.

72. El uso de acuerdo con la reivindicación 71, en el cual las dosis diarias son de 5,10 o 20 mg.

p.p.de: H. LUNDBECK AIS

Resumen

La presente invención se relaciona con el uso del compuesto escitalopram (nombre de INN), es decir, (S)-1-[3-(di-metil-amino)propil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable d l mismo, para la preparación de un medicamento para mejorar la cognición en una condición en que los procesos cognitivos han disminuido.

Figura 1/3

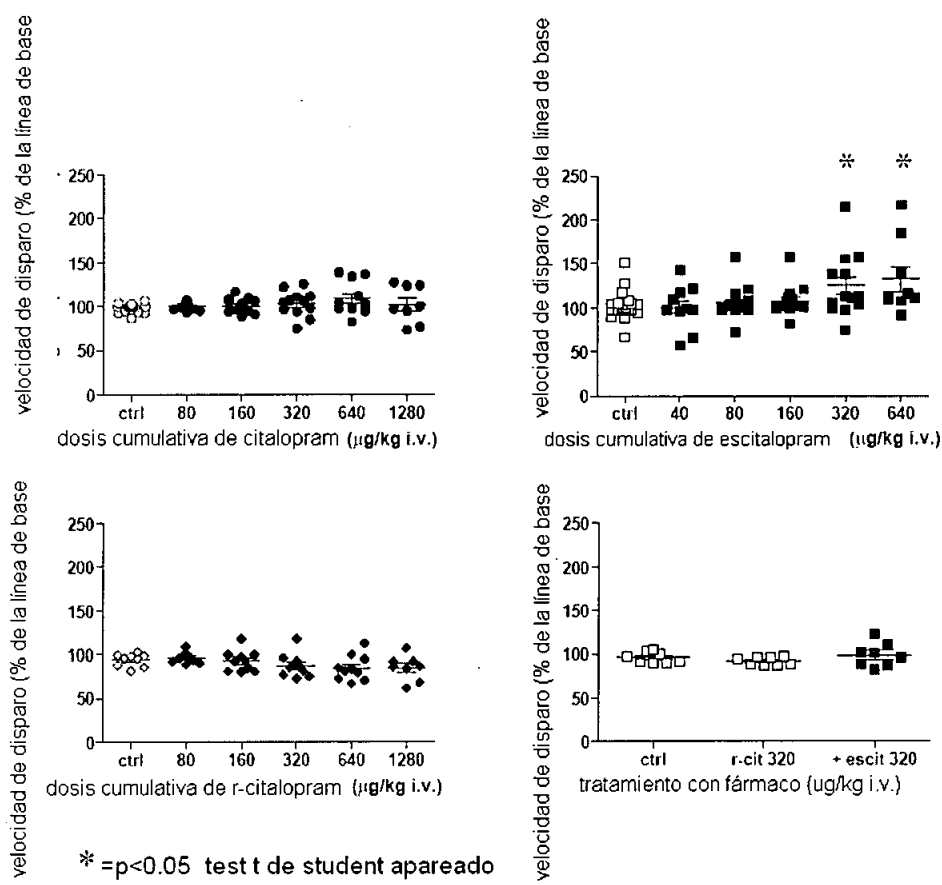


Figura 2/3

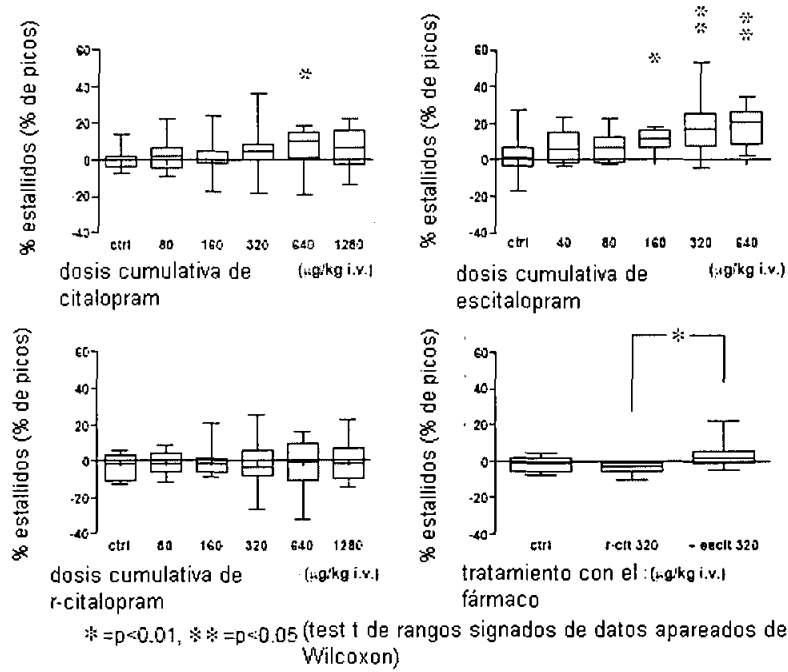
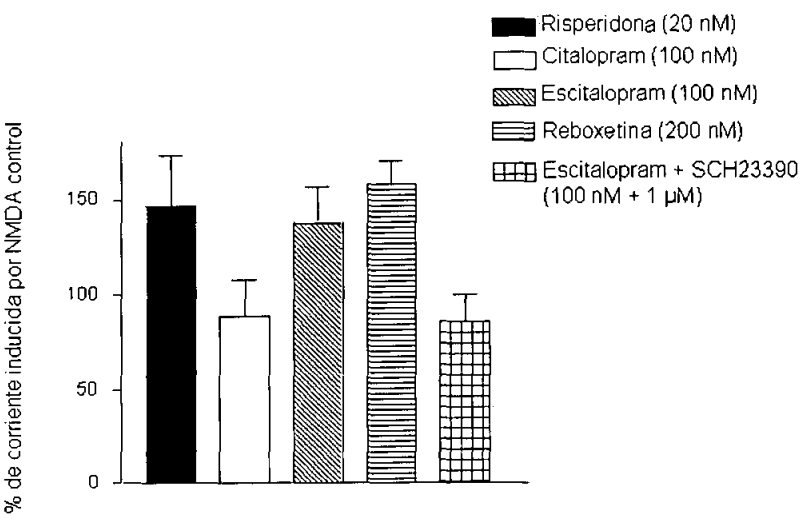


Figura 3/3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2007/050050

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/343 A61P25/28 A61P25/16 A61P25/22 A61P25/24 A61P25/30		
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) 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, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS 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 02/087566 A (LUNDBECK & CO AS H [DK]; SANCHEZ CONNIE [DK]; LUNG JENSEN JESPER [DK];) 7 November 2002 (2002-11-07) abstract page 2, line 13 - line 18 claims 1,5 page 5, line 29 - line 30 page 5, line 32 - page 6, line 1	1-16, 46-57, 63-67
X	WO 2004/010932 A (MIGALY PETER [US]) 5 February 2004 (2004-02-05) claims 3,13,14,49 claims 4-6	1-57
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family 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		Date of mailing of the international search report
23 May 2008		02/06/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Langer, Oliver

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2007/050050

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 474 580 A (LUNDBECK & CO AS H [DK]) 11 March 1992 (1992-03-11) cited in the application page 3, line 31 page 9, last paragraph claims 1,7,8	1-16, 46-57
X	WO 2004/056791 A (LUNDBECK & CO AS H [DK]) 8 July 2004 (2004-07-08) claims 1,5	1-16, 46-57, 63-67
X	WO 2005/023243 A (LUNDBECK & CO AS H [DK]; CREMERS THOMAS IVO FRANCISCUS [NL]; WILLIGERS) 17 March 2005 (2005-03-17) claims 1-3,11,12 page 18, line 3 - line 9	1-67
X	WO 02/076461 A (DURSUN SERDAR MURAT [CA]; DEVARAJAN SIVAKUMARAN [CA]) 3 October 2002 (2002-10-03) claims 12,13	58-67
X	WO 00/15220 A (ASTRA AB [SE]; EVENDEN JOHN [US]; THORBERG SETH OLOV [SE]) 23 March 2000 (2000-03-23) claim 1 page 7, line 23 - line 25	58-67
X	WO 00/15219 A (ASTRA AB [SE]; EVENDEN JOHN [US]; THORBERG SETH OLOV [SE]) 23 March 2000 (2000-03-23) claims 1,3 page 7, line 9 - line 10 page 7, line 12	58-67
X	US 2005/014848 A1 (MAREK GERARD J [US] ET AL) 20 January 2005 (2005-01-20) claims 20,24,25,29	58-62
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; DAVIDS, EUGEN ET AL: "Effects of norepinephrine and serotonin transporter inhibitors on hyperactivity induced by neonatal 6-hydroxydopamine lesioning in rats" XP002481212 retrieved from STN Database accession no. 2002:435038 abstract	63-67

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2007/050050

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS , 301(3), 1097-1102 CODEN: JPETAB; ISSN: 0022-3565, 2002,	
X	ANGELONE S M ET AL: "Effects of fluvoxamine and citalopram in maintaining abstinence in a sample of Italian detoxified alcoholics." ALCOHOL AND ALCOHOLISM (OXFORD, OXFORDSHIRE) 1998 MAR-APR; vol. 33, no. 2, March 1998 (1998-03), pages 151-156, XP002481209 ISSN: 0735-0414 abstract page 152, right-hand column, paragraph 2 table 1 page 154, right-hand column, last paragraph - page 155, left-hand column, paragraph 1	68-72
X	DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; February 2004 (2004-02), STEIN MICHAEL D ET AL: "Pharmacotherapy plus psychotherapy for treatment of depression in active injection drug users." XP002481213 Database accession no. NLM14757591 abstract & ARCHIVES OF GENERAL PSYCHIATRY FEB 2004, vol. 61, no. 2, February 2004 (2004-02), pages 152-159, ISSN: 0003-990X	68-72
X	DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; October 2001 (2001-10), ALEXOPOULOS G S ET AL: "The expert consensus guideline series. Pharmacotherapy of depressive disorders in older patients." XP002481214 Database accession no. NLM17205639 abstract & POSTGRADUATE MEDICINE OCT 2001, vol. Spec No Pharmacotherapy, October 2001 (2001-10), pages 1-86, ISSN: 0032-5481	68-72
	----- -/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2007/050050

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; December 1999 (1999-12), CALANDRA C ET AL: "The use of citalopram in an integrated approach to the treatment of eating disorders: an open study." XP002481215 Database accession no. NLM10728184 abstract & EATING AND WEIGHT DISORDERS : EWD DEC 1999, vol. 4, no. 4, December 1999 (1999-12), pages 207-210, ISSN: 1124-4909	68-72
X	WO 02/43764 A (BE ABLE LLC [US]; EIG MARK H [US]) 6 June 2002 (2002-06-06) abstract claims 1,3,4	68-72
X	WO 03/041563 A (BE ABLE LLC [US]; EIG MARK. H [US]) 22 May 2003 (2003-05-22) abstract claims 1,5	68-72
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; FEDOTOVA, YU. O. ET AL: "Cypram11 correction of passive avoidance performance in ovariectomized female rats" XP002481216 retrieved from STN Database accession no. 2003:207883 abstract & EKSPERIMENTAL'NAYA I KLINICHESKAYA FARMAKOLOGIYA , 66(1), 8-11 CODEN: EKFAE9; ISSN: 0869-2092, 2003,	1
Y	DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 2003, SVESTKA J: "Escitalopram - The selective stereoisomer of citalopram" XP002481218 Database accession no. EMB-2003157849 abstract & PSYCHIATRIE 2003 CZ, vol. 7, no. 1, 2003, pages 38-45, ISSN: 1211-7579	1-72
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2007/050050

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BAUMANN PIERRE ET AL: "Enantiomers' potential in psychopharmacology—a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram." EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY : THE JOURNAL OF THE EUROPEAN COLLEGE OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY OCT 2002, vol. 12, no. 5, October 2002 (2002-10), pages 433-444, XP002481210 ISSN: 0924-977X page 440, left-hand column, paragraph 2	1-72
P, X	WO 2007/048080 A (FOREST LABORATORIES [US]; DEDHIYA MAHENDRA G [US]; CHHETTRY ANIL [US];) 26 April 2007 (2007-04-26) claims 1,36 paragraph [0037]	1-16, 46-57, 63-67
E	WO 2007/070840 A (FOREST LABORATORIES [US]; DEDHIYA MAHENDRA G [US]; CHHETTRY ANIL [US];) 21 June 2007 (2007-06-21) claims 1,42,43.	1-16, 46-57, 63-67
E	WO 2007/053796 A (FOREST LABORATORIES [US]; JONAS JEFFREY [US]; BOSE ANJANA [US]; TSAI J) 10 May 2007 (2007-05-10) paragraph [0023] claim 1	1-16, 46-57, 63-67
A	DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; June 2005 (2005-06), FRIEDMAN JOSEPH I ET AL: "The effect of citalopram adjunctive treatment added to atypical antipsychotic medications for cognitive performance in patients with schizophrenia" XP002481217 Database accession no. PREV200510070715 cited in the application abstract & JOURNAL OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 25, no. 3, June 2005 (2005-06), pages 237-242, ISSN: 0271-0749	58-62

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2007/050050

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	MONTGOMERY S A ET AL: "ECNP consensus meeting. Negative, depressive and cognitive symptoms of schizophrenia. Nice, March 2004." EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY : THE JOURNAL OF THE EUROPEAN COLLEGE OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY JAN 2007, vol. 17, no. 1, January 2007 (2007-01), pages 70-77, XP002481211 ISSN: 0924-977X the whole document -----	58-62

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK2007/050050

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 46-57 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-16, 46-57

Use of escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof for improving cognition; a method for improving cognition comprising administering escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. claims: 17-45

Use of escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more antipsychotic compounds, or for an adjunct treatment with an antipsychotic agent for improving cognition; a pharmaceutical composition comprising escitalopram or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more antipsychotic compounds.

3. claims: 58-62

Use of escitalopram for the preparation of a medicament for the treatment of schizophrenia wherein the negative and cognitive symptoms are improved.

4. claims: 63-67

Use of escitalopram for the preparation of a medicament for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

5. claims: 68-72

Use of escitalopram for the preparation of a medicament useful in facilitating psychotherapy, cognitive behavioural therapy and exposure-based therapy.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DK2007/050050

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02087566	A	07-11-2002	AR 033308 A1 10-12-2003
			BG 108379 A 30-11-2004
			BR 0208283 A 09-03-2004
			CA 2445843 A1 07-11-2002
			CN 1509169 A 30-06-2004
			CZ 20033267 A3 16-06-2004
			EP 1385503 A1 04-02-2004
			HR 20030744 A2 30-06-2005
			HU 0400054 A2 28-04-2004
			IS 6954 A 15-09-2003
			JP 2004527551 T 09-09-2004
			MX PA03008777 A 12-02-2004
			NO 20034538 A 09-10-2003
			PL 367480 A1 21-02-2005
			SK 14612003 A3 06-04-2004
			US 2004198809 A1 07-10-2004
			US 2004192764 A1 30-09-2004
			US 2004198810 A1 07-10-2004
			US 2004192765 A1 30-09-2004
			US 2004198811 A1 07-10-2004
			US 2004192766 A1 30-09-2004
			US 2008004338 A1 03-01-2008
			YU 85303 A 25-05-2006
			ZA 200307102 A 13-09-2004
WO 2004010932	A	05-02-2004	CA 2529857 A1 05-02-2004
			EP 1551393 A2 13-07-2005
			MX PA05000294 A 19-08-2005
EP 0474580	A	11-03-1992	AT 112166 T 15-10-1994
			AU 644204 B2 02-12-1993
			AU 8259491 A 12-03-1992
			CA 2049368 A1 07-03-1992
			DE 69104314 D1 03-11-1994
			DE 69104314 T2 16-02-1995
			DK 474580 T3 03-04-1995
			HK 21595 A 24-02-1995
			IE 912682 A1 11-03-1992
			IL 98968 A 18-06-1996
			JP 2109800 C 21-11-1996
			JP 4244024 A 01-09-1992
			JP 8005787 B 24-01-1996
			NZ 239437 A 24-02-1997
			ZA 9106187 A 29-04-1992
WO 2004056791	A	08-07-2004	AT 388947 T 15-03-2008
			AU 2003287919 A1 14-07-2004
			BR 0317623 A 29-11-2005
			CA 2511142 A1 08-07-2004
			CN 1726202 A 25-01-2006
			EP 1578738 A1 28-09-2005
			ES 2298595 T3 16-05-2008
			IS 7848 A 17-05-2005
			JP 2006514952 T 18-05-2006
			KR 20050086933 A 30-08-2005
			MX PA05005772 A 16-08-2005
			UA 80170 C2 27-08-2007
			US 2004167209 A1 26-08-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DK2007/050050

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004056791 A		UY 28148 A1	30-09-2004
		ZA 200504109 A	30-08-2006
WO 2005023243 A	17-03-2005	AU 2004269858 A1	17-03-2005
		BR PI0413750 A	24-10-2006
		CA 2537747 A1	17-03-2005
		EP 1670454 A1	21-06-2006
		JP 2007504181 T	01-03-2007
		MX PA06002504 A	20-06-2006
WO 02076461 A	03-10-2002	NONE	
WO 0015220 A	23-03-2000	AU 6378299 A	03-04-2000
		CA 2342233 A1	23-03-2000
		EP 1113793 A1	11-07-2001
		JP 2002524510 T	06-08-2002
WO 0015219 A	23-03-2000	AU 6378199 A	03-04-2000
		BR 9913765 A	05-06-2001
		CA 2342585 A1	23-03-2000
		CN 1317963 A	17-10-2001
		CZ 20010962 A3	15-08-2001
		EE 200100156 A	15-08-2002
		EP 1121119 A1	08-08-2001
		HU 0103569 A2	28-02-2002
		ID 28359 A	17-05-2001
		IS 5877 A	05-03-2001
		JP 2002524509 T	06-08-2002
		NO 20011313 A	16-05-2001
		PL 346769 A1	25-02-2002
		SK 3272001 A3	11-09-2001
		TR 200100769 T2	21-11-2001
		ZA 200101951 A	10-06-2002
US 2005014848 A1	20-01-2005	US 2005009927 A1	13-01-2005
WO 0243764 A	06-06-2002	AU 1810501 A	11-06-2002
		AU 2001218105 B2	06-10-2005
		CA 2429801 A1	06-06-2002
		CN 1461222 A	10-12-2003
		DE 60028841 T2	28-12-2006
		EP 1347778 A1	01-10-2003
		HK 1059399 A1	01-12-2006
		JP 2004525867 T	26-08-2004
		MX PA03004765 A	14-02-2005
WO 03041563 A	22-05-2003	AU 2002360380 B2	03-08-2006
		CA 2466355 A1	22-05-2003
		CN 1617724 A	18-05-2005
		EP 1453510 A2	08-09-2004
		JP 2005511615 T	28-04-2005
		MX PA04004455 A	13-09-2004
WO 2007048080 A	26-04-2007	NONE	
WO 2007070840 A	21-06-2007	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DK2007/050050

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007053796 A	10-05-2007	NONE	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 82,946
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2008



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80663855	20/10/2008	22,020,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

84

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116966- -00000-0000

Fecha: 2008-10-31 17:02:32 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

rcio
CIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica 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 un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Sandra Borja

Firma Responsable

Fecha Oct-3/08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

85

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.	8 116966
	Solicitud internacional	PCT/DK2007/050050
	Fecha inicio fase nacional	02/12/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

No 15605

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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 05 DIC. 2008.
adpall

LICR.
05.12.2008.