

SEÑOR

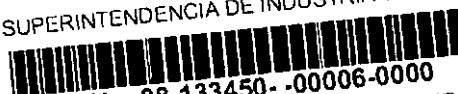
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y CC

E.

S.

D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-133450-00006-0000

Fecha: 2010-11-16 17:20:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 18

REF:

Expediente 08 133.450.

TÍTULO SOLICITADO:

**COMBINACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE
UNA COMBINACIÓN DE 5-HIDROXITRIPTÓFANO Y
UN INHIBIDOR DE RECAPTACIÓN DE
SEROTONINA.**

PUBLICACIÓN:

**Gaceta 616 de 20 de mayo de 2010, N° de
publicación 300.**

SOLICITANTE:

H. LUNDBECK A/S.

APODERADO:

EMILIO FERRERO.

TRÁMITE:

SUSTENTACION DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, dentro del trámite de la referencia, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 inciso 2° de la Decisión 486 de 2000, por medio del presente escrito, procedo a sustentar la oposición presentada oportunamente ante ese Despacho, en los siguientes términos:

I. RATIFICACION.

Comendidamente me permito presentar los argumentos planteados en la oposición respectiva, los cuales, como se dijo en su momento, demuestran que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los

artículos 14, 16, 18 y 20 literal d) de la Decisión 486 de 2000, y que por ello no merece recibir el beneficio patentario.

II. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN

En primer lugar, y ante la revelación textual de un “uso”, específicamente en las reivindicaciones 20, 21 y 23 a 48, es relevante señalar que dicha pretensión resulta inaceptable a la luz de la Decisión 486, en tanto los “usos” son una categoría excluida del concepto de “Productos o Procedimientos” que establece el artículo 14 de la norma citada. Lo anterior, además, en consonancia con reiteradas interpretaciones de la SIC sobre este punto.

Sin perjuicio de lo anterior me permito hacer notar que, aún si en gracia de discusión los usos o métodos terapéuticos fuesen permitidos en nuestro medio, éstos deberían cumplir necesariamente, y en forma simultánea, con los requisitos materiales de patentabilidad, es decir, novedad, nivel Inventivo y aplicación industrial. Además de anotar que respecto del pretendido “uso” el tercer requisito resulta de imposible cumplimiento, en tanto la reproducción industrial del uso separado, combinado o secuencial de medicamentos para tratar ciertas patologías sería del resorte de la profesión médica, y no, por supuesto, de las actividades industriales.

Así mismo ante la reivindicación textual de concentraciones (dosis) de 5-hidroxitriptofano, escitalopram, paroxetina y carbidopa, específicamente en las reivindicaciones 4 a 15 y 18, es importante indicar que esto contraviene lo dispuesto en la Decisión 486 de 2000 que literalmente refiere a que *“No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”* Dicha mención de dosificaciones tiene el mismo efecto que las reivindicaciones sobre métodos de tratamiento médico, dado que la concentración, en este caso directamente referido a la dosificación de la formulación farmacéutica, no pertenece a la categoría de producto o proceso, sino que hace referencia la forma en la que un producto se utiliza terapéuticamente, y por lo tanto no hace parte de las actividades industriales sino de las actividades

médicas. En otras palabras la dosificación o los cambios en la dosificación dentro de un producto farmacéutico no tiene naturaleza inventiva, ya que no cumplen con el estándar de aplicabilidad industrial, dado que dichas modificaciones solo tienen efectos en el organismo (verificables a nivel clínico) y no efectos técnicos.

En otro aspecto, y en vista que la solicitud colombiana en trámite se refiere a una combinación entre inhibidores de la recaptación de serotonina, 5-hidroxitriptofano y/o un inhibidor de descarboxilación periférica, es relevante mencionar el concepto de la Doctora en Bioquímica Silvia Susana Giarcovich¹ en su opinión escrita a cerca de "Asociaciones y Patentes" en donde afirma que las asociaciones farmacológicas están restringidas por ciertos principios y lineamientos preestablecidos por varias entidades, puesto que dichas combinaciones deben estar bajo el precepto de eficacia, seguridad y eficiencia terapéutica, veamos:

"3.3.2. Lineamientos FDA:

A continuación se mencionarán lineamientos que la agencia sanitaria de EEUU ha establecido para el caso de los llamados "*Combination Drug Products*":

3.3.2.1. CFR

El CFR establece la política en relación a las combinaciones de drogas a dosis fija para humanos en 21CFR300.50. Allí se establece que dos o más drogas pueden ser combinadas en una única unidad posológica cuando cada componente hace una contribución al efecto propuesto y la dosis de cada componente es tal que la combinación es segura y efectiva (se consideran casos especiales cuando se busca aumentar la seguridad y eficacia del principal componente o minimizar su potencial abuso).

3.3.2.2. Guía "OTC Combination of Drug Products" [Docket No. 78D-0322]²:

Esta guía establece en detalle la política de la agencia para combinar dos o más ingredientes activos OTC, seguros y eficaces y caracteriza diferentes tipos de asociaciones de OTC:

- Ingredientes activos de diferentes categorías terapéuticas para tratar distintos síntomas simultáneamente: Sólo se acepta esta

¹ Profesora Regular Adjunta del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA y Directora Técnica y Gerente de Estudios Clínicos de DIFFUCAP-EURAND SACIFI

² Anunciada en el Federal Register (1978), Vol. 43, No. 229.

asociación si cada ingrediente está presente dentro de su rango de seguridad y eficacia.

- Ingredientes activos de la misma categoría terapéutica que tienen distintos mecanismos de acción para tratar los mismos síntomas o condición: Sólo se acepta esta asociación si es mejor o igual que cada ingrediente solo en su dosis terapéutica y también pueden usarse a dosis subterapéuticas si corresponde.
- Ingredientes activos de la misma categoría terapéutica que tienen el mismo mecanismo de acción: Estos no deberían ser combinados a menos que haya alguna ventaja con respecto a los ingredientes simples (mayor eficacia, seguridad, aceptación del paciente o calidad de la formulación).
- Ingredientes considerados adyuvantes, que aumenten o alteren el efecto de otro ingrediente activo, serán, considerados ingredientes activos.

3.3.2.3. Guía Draft "Current GMP for Combination Products":

Este documento provee una guía para la industria y para el *staff* de la FDA acerca de la aplicabilidad de la cGMP para las asociaciones (*combination products*) y define a un *combination product*, de acuerdo al CFR (21CFR3.2(e), de forma que no sólo involucra drogas sino *devices*:

Un producto combinado es un producto compuesto de cualquier combinación de una droga y un dispositivo; un producto biológico y un dispositivo; una droga y un producto biológico; o una droga, dispositivo, y un producto biológico. Bajo 21 CFR 3.2 (e), un producto de combinación incluye:

- 1. Un producto que comprende dos o más componentes regulados (i.e., droga/dispositivo, biológico/dispositivo, droga/biológico, o droga/dispositivo/biológico) que son combinados físicamente, químicamente, o de otra forma, o mezclados y producidos como una entidad única;*
- 2. Dos o más productos separados, empaquetados juntos en un solo paquete, o como una unidad comprendiendo droga y productos del dispositivo, dispositivo y productos biológicos, o biológico y productos de droga;*
- 3. Una droga, dispositivo, o producto biológico empaquetado separadamente que, de acuerdo a su plan de investigación o el etiquetado propuesto, es destinado para utilizarse únicamente con una droga, dispositivo, o producto biológico aprobada especificada individualmente, dónde al mismo tiempo ambos son deben estar aceptados para la indicación o efecto y donde, luego de la aprobación del producto propuesto, el etiquetado del producto aprobado necesitaría ser cambiado (e.g., para*

reflejar un cambio en la indicación, forma farmacéutica, dosis, ruta de administración, cambio significativo en la posología); ó

4. Cualquier droga en investigación, dispositivo, o producto biológico empaquetado separadamente que, de acuerdo al etiquetado propuesto es para utilizarse únicamente con otra droga en investigación especificada, dispositivo, o producto biológico, dónde a la vez se requiere que ambos sean aceptados para la misma indicación, uso y efecto.

Además, dentro de esta guía es muy interesante el concepto de "parte constitutiva de un *combination product*" porque especifica su identidad regulatoria como droga, *device* o producto biológico.

3.3.2.4. Guía Draft "Combination Products Timeliness of Premarket Reviews":

Esta guía provee información a un postulante a reclamar la resolución de una disputa acerca de la duración de la revisión de una postulación referida a un producto combinado. Es una guía referida simplemente a un problema administrativo que demuestra cuán regulado se halla este ámbito que tiene una oficina destinada, la Office of Combination Products.

3.3.3. Lineamientos EMEA: Guía "Fixed Combination Medicinal Products":

Esta guía propone evaluar las potenciales ventajas de la asociación en cuanto a mejoramiento de la relación riesgo/beneficio y a simplificación de la terapia. Asimismo, establece criterios a respetar y requisitos a cumplimentar, tanto generales como particulares. Dentro de los particulares hace especial referencia a:

- La indicación.
- Los estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos.
- Eficacia y Seguridad: En este caso diferencia dos escenarios concretos:
 - a) *Cuando la combinación fija corresponde exactamente a combinaciones que están ya en uso difundido, un análisis de los datos bibliográficos bien fundamentados debería ser presentado. Con tal que los datos estén bien documentados, este análisis puede ser útil en reducir la cantidad de ensayos clínicos a ser realizada y podría facilitar la selección de dosis para cada sustancia y el rango de dosis propuesto en la combinación fija.*
 - b) *Cuando la combinación fija es esencialmente nueva (las sustancias activas no son usualmente combinadas, la composición cuantitativa es inusual entre sustancias usualmente combinadas o una sustancia enteramente nueva), los datos necesarios son similares a los de una nueva entidad química en la*

situación donde la combinación fija será propuesta (primero línea o segunda de la línea de terapia). La existencia de experiencia con las sustancias debería ser tomada en cuenta.

y especifica Régimen de dosis y Composición, Ensayos Terapéuticos y Aspectos de Seguridad.

- Paquetes combinados de diferentes productos medicinales para administración simultánea o secuencial.

Conclusión:

Las diferentes agencias sanitarias a nivel internacional han regulado fuertemente el registro de asociaciones de forma de garantizar la seguridad y eficacia de las mismas y la buena calidad en su elaboración. Todo estudio, investigación o análisis derivados de estos requisitos representan procedimientos de rutina y no originales ideas llevadas a la práctica."

En otras palabras, se puede considerar que todo efecto sinérgico o terapéutico entre fármacos combinados no se refiere propiamente a una invención, sino que corresponde mejor a la categoría de un descubrimiento, dado que dicho efecto sinérgico o terapéutico conseguido mediante la combinación de fármacos ocurre dentro del organismo y se hace evidente a través de los respectivos ensayos preclínicos y/o clínicos por los que todo fármaco o combinación de fármacos se debe evaluar. Así mismo es importante volver a enfatizar en que la combinación de fármacos para tratar ciertas patologías, hace parte de las actividades de la profesión médica, y no de las actividades industriales.

Para finalizar podemos demostrar que existen documentos que revelan con anterioridad el mismo tipo de combinación farmacológica que el reivindicado por la solicitud colombiana en trámite, veamos:

La publicación internacional WO/2005/112906 publicada el 01 de Diciembre de 2005 revela:

The present invention relates to methods for the treatment of serotonin neurotransmission dysregulation disorders, including but not limited to depression, anxiety and substance abuse.

(...)

1. A method of treating a subject for a serotonergic neurotransmission dysregulation disorder, comprising:

administering said subject a serotonin reuptake inhibitor in an amount effective to treat said disorder; and

concurrently administering said subject 5-hydroxytryptophan in an amount effective to enhance the activity of said selective serotonin reuptake inhibitor;

wherein said disorder is selected from the group consisting of depression, anxiety, and substance abuse.

(...)

5. The method of claim 1, wherein said selective serotonin reuptake inhibitor is selected from the group consisting of citalopram, fluvoxamine, fluoxetine, sertraline, paroxetine, escitalpram, duloxetine, venlafaxine, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

6. The method of claim 1, wherein said disorder is depression.

7. The method of claim 1, wherein said disorder is anxiety.

(...)

9. The method of claim 1, further comprising the step of concurrently administering said subject a peripheral decarboxylase inhibitor in an amount effective to reduce peripheral degradation of said 5-hydroxytryptophan.

10. The method of claim 9, wherein said decarboxylase inhibitor is selected from the group consisting of carbidopa and benserazide.

Como se puede apreciar claramente, se hace evidente la utilización de los mismos compuestos inhibidores de la recaptación de serotonina junto con 5-hidroxitriptofano y carbidopa para el mismo tipo de trastornos (depresión y ansiedad), con lo que queda en evidencia la ausencia de novedad en la solicitud colombiana en cuestión.

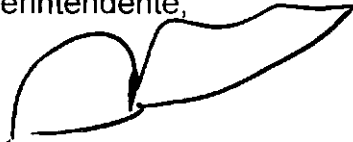
Para concluir, podemos afirmar que la solicitud colombiana en trámite carece absolutamente de todos los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, en primer lugar por que incurre en una directa improcedencia de patentabilidad al reivindicar usos y dosificaciones relacionadas a métodos de tratamiento, y en segundo lugar porque carece de novedad y nivel inventivo al reivindicar combinaciones farmacológicas reconocidas con anterioridad en el estado de la técnica, útiles para los mismos tipos de trastornos.

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales, y que en consecuencia el Despacho decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que lo contiene.

III. ANEXOS.

- ❖ Capítulo reivindicatorio de La publicación internacional WO/2005/112906 publicada el 01 de Diciembre de 2005.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén
T.P. 44655 del C. S de la J.

THAT WHICH IS CLAIMED IS:

1. A method of treating a subject for a serotonergic neurotransmission dysregulation disorder, comprising:
 - 5 administering said subject a serotonin reuptake inhibitor in an amount effective to treat said disorder; and
 - concurrently administering said subject 5-hydroxytryptophan in an amount effective to enhance the activity of said selective serotonin reuptake inhibitor;
 - wherein said disorder is selected from the group consisting of depression,
 - 10 anxiety, and substance abuse.
2. The method of claim 1, wherein said subject has been predetermined to have at least one Tph2 mutation.
3. The method of claim 2, wherein said Tph2 is human Tph2 and said
15 mutation encodes a change in an amino acid of the encoded protein, said amino acid selected from the group consisting of A65, V66, F68, L77, F84, I94, R97, E105, P152, W153, P155, D162, L175, R191, E211, V223, P244, G251, R276, P277, V278, R285, R294, P308, Y310, E313, A333, I339, A342, S343, L344, A346, K353, V421,
20 E423, A428, A436, R441, Y446, P449, Y450, and Q468.
4. The method of claim 2, wherein said Tph2 mutation is selected from the group consisting of the human P449R mutation, the human R441H mutation, the human W153R mutation, the human A65V mutation, the human V66I mutation, the
25 human L175V mutation, and the human Q468X (where X is a stop codon) mutation.
5. The method of claim 1, wherein said selective serotonin reuptake inhibitor is selected from the group consisting of citalopram, fluvoxamine, fluoxetine, sertraline, paroxetine, escitalpram, duloxetine, venlafaxine, and pharmaceutically
30 acceptable salts thereof.
6. The method of claim 1, wherein said disorder is depression.
7. The method of claim 1, wherein said disorder is anxiety.

8. The method of claim 1, wherein said disorder is substance abuse.

9. The method of claim 1, further comprising the step of concurrently
5 administering said subject a peripheral decarboxylase inhibitor in an amount effective
to reduce peripheral degradation of said 5-hydroxytryptophan.

10. The method of claim 9, wherein said decarboxylase inhibitor is selected
from the group consisting of carbidopa and benserazide.

10

11. A method of treating a subject for a serotonergic neurotransmission
dysregulation disorder, comprising:

administering said subject a serotonin reuptake inhibitor in an amount
effective to treat said disorder; and

15 concurrently administering said subject a peripheral decarboxylase inhibitor in
an amount effective to enhance the activity of said selective serotonin reuptake
inhibitor;

wherein said disorder is selected from the group consisting of depression,
anxiety, and substance abuse.

20

12. The method of claim 11, wherein said subject has been predetermined to
have at least one Tph2 mutation.

13. The method of claim 12, wherein said Tph2 is human Tph2 and said
25 mutation encodes a change in an amino acid of the encoded protein, said amino acid
selected from the group consisting of A65, V66, F68, L77, F84, I94, R97, E105,
P152, W153, P155, D162, L175, R191, E211, V223, P244, G251, R276, P277, V278,
R285, R294, P308, Y310, E313, A333, I339, A342, S343, L344, A346, K353, V421,
E423, A428, A436, R441, Y446, P449, Y450, and Q468.

30

14. The method of claim 12, wherein said Tph2 mutation is selected from the
group consisting of the human P449R mutation, the human R441H mutation, the
human W153R mutation, the human A65V mutation, the human V66I mutation, the
human L175V mutation, and the human Q468X (where X is a stop codon) mutation.

15. The method of claim 11, further comprising the step of concurrently administering said subject a serotonin reuptake inhibitor.

5 16. The method of claim 15, wherein said serotonin reuptake inhibitor is selected from the group consisting of citalopram, fluvoxamine, fluoxetine, sertraline, paroxetine, escitalpram, duloxetine, venlafaxine, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

10 17. The method of claim 11, wherein said disorder is depression.

18. The method of claim 11, wherein said disorder is anxiety.

19. The method of claim 11, wherein said disorder is substance abuse.

15

20. The method of claim 11, wherein said decarboxylase inhibitor is selected from the group consisting of carbidopa and benserazide.

21. A method of treating a subject for a serotonergic neurotransmission dysregulation disorder, comprising:

20 administering said subject a serotonin reuptake inhibitor in an amount effective to treat said disorder; and

 concurrently administering said subject tetrahydrobiopterin in an amount effective to enhance the activity of said selective serotonin reuptake inhibitor;

25 wherein said disorder is selected from the group consisting of depression, anxiety, and substance abuse.

22. The method of claim 21, wherein said subject has been predetermined to have at least one Tph2 mutation.

30

23. The method of claim 22, wherein said Tph2 is human Tph2 and said mutation encodes a change in an amino acid of the encoded protein, said amino acid selected from the group consisting of A65, V66, F68, L77, F84, I94, R97, E105, P152, W153, P155, D162, L175, R191, E211, V223, P244, G251, R276, P277, V278,

R285, R294, P308, Y310, E313, A333, I339, A342, S343, L344, A346, K353, V421, E423, A428, A436, R441, Y446, P449, Y450, and Q468.

24. The method of claim 22, wherein said Tph2 mutation is selected from the
5 group consisting of the human P449R mutation, the human R441H mutation, the human W153R mutation, the human A65V mutation, the human V66I mutation, the human L175V mutation, and the human Q468X (where X is a stop codon) mutation.

25. The method of claim 21, further comprising the step of concurrently
10 administering said subject a serotonin reuptake inhibitor.

26. The method of claim 25, wherein said serotonin reuptake inhibitor is
selected from the group consisting of citalopram, fluvoxamine, fluoxetine, sertraline, paroxetine, escitalpram, duloxetine, venlafaxine, and pharmaceutically acceptable
15 salts thereof.

27. The method of claim 21, wherein said disorder is depression.

28. The method of claim 21, wherein said disorder is anxiety.
20

29. The method of claim 11, wherein said disorder is substance abuse.

30. The method of claim 11, further comprising the step of concurrently
administering said subject a peripheral decarboxylase inhibitor.
25

31. A method of treating a subject for a serotonergic neurotransmission
dysregulation disorder, comprising:
determining the presence or absence of at least one Tph2 mutation in said
subject; and then, if said subject possesses at least one Tph2 mutation;
30 administering said subject 5-hydroxytryptophan in an amount effective to treat
said disorder;
wherein said disorder is selected from the group consisting of depression,
anxiety, and substance abuse.

32. The method of claim 31, wherein said Tph2 is human Tph2 and said mutation encodes a change in an amino acid of the encoded protein, said amino acid selected from the group consisting of A65, V66, F68, L77, F84, I94, R97, E105, P152, W153, P155, D162, L175, R191, E211, V223, P244, G251, R276, P277, V278,
5 R285, R294, P308, Y310, E313, A333, I339, A342, S343, L344, A346, K353, V421, E423, A428, A436, R441, Y446, P449, Y450, and Q468.

33. The method of claim 31, wherein said Tph2 mutation is selected from the group consisting of the human P449R mutation, the human R441H mutation, the
10 human W153R mutation, the human A65V mutation, the human V66I mutation, the human L175V mutation, and the human Q468X (where X is a stop codon) mutation.

34. The method of claim 31, wherein said disorder is depression.

15 35. The method of claim 31, wherein said disorder is anxiety.

36. The method of claim 31, wherein said disorder is substance abuse.

37. The method of claim 31, further comprising the step of concurrently
20 administering said subject a peripheral decarboxylase inhibitor in an amount effective to reduce peripheral degradation of said 5-hydroxytryptophan.

38. The method of claim 37, wherein said decarboxylase inhibitor is selected from the group consisting of carbidopa and benserazide.

25

39. The method of claim 31, further comprising the step of concurrently administering a serotonin reuptake inhibitor to said subject in an amount effective to enhance the activity of said 5-hydroxytryptophan.

30 40. The method of claim 31, wherein said serotonin reuptake inhibitor is selected from the group consisting of citalopram, fluvoxamine, fluoxetine, sertraline, paroxetine, escitalpram, duloxetine, venlafaxine, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

41. A method of treating a subject for a serotonergic neurotransmission dysregulation disorder, comprising:

determining the presence or absence of at least one Tph2 mutation in said subject; and then, if said subject possesses at least one Tph2 mutation;

5 administering said subject a peripheral decarboxylase inhibitor in an amount effective to treat said disorder;

wherein said disorder is selected from the group consisting of depression, anxiety, and substance abuse.

10 42. The method of claim 41, wherein said Tph2 is human Tph2 and said mutation encodes a change in an amino acid of the encoded protein, said amino acid selected from the group consisting of A65, V66, F68, L77, F84, I94, R97, E105, P152, W153, P155, D162, L175, R191, E211, V223, P244, G251, R276, P277, V278, R285, R294, P308, Y310, E313, A333, I339, A342, S343, L344, A346, K353, V421,
15 E423, A428, A436, R441, Y446, P449, Y450, and Q468.

43. The method of claim 41, wherein said Tph2 mutation is selected from the group consisting of the human P449R mutation, the human R441H mutation, the human W153R mutation, the human A65V mutation, the human V66I mutation, the
20 human L175V mutation, and the human Q468X (where X is a stop codon) mutation.

44. The method of claim 41, wherein said disorder is depression.

45. The method of claim 41, wherein said disorder is anxiety.
25

46. The method of claim 41, wherein said disorder is substance abuse.

47. The method of claim 41, wherein said decarboxylase inhibitor is selected from the group consisting of carbidopa and benserazide.
30

48. The method of claim 41, further comprising the step of concurrently administering said subject a serotonin reuptake inhibitor in an amount effective to enhance the treatment activity of said decarboxylase inhibitor.

49. The method of claim 41, wherein said serotonin reuptake inhibitor is selected from the group consisting of citalopram, fluvoxamine, fluoxetine, sertraline, paroxetine, escitalpram, duloxetine, venlafaxine, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

5

50. The method of claim 41, wherein said serotonin reuptake inhibitor is selected from the group consisting of citalopram, fluvoxamine, fluoxetine, sertraline, paroxetine, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

10 51. A method of treating a subject for a serotonergic neurotransmission dysregulation disorder, comprising:

determining the presence or absence of at least one Tph2 mutation in said subject; and then, if said subject possesses at least one Tph2 mutation;

15 administering said subject tetrahydrobiopterin in an amount effective to treat said disorder;

wherein said disorder is selected from the group consisting of depression, anxiety, and substance abuse.

20 52. The method of claim 51, wherein said Tph2 is human Tph2 and said mutation encodes a change in an amino acid of the encoded protein, said amino acid selected from the group consisting of A65, V66, F68, L77, F84, I94, R97, E105, P152, W153, P155, D162, L175, R191, E211, V223, P244, G251, R276, P277, V278, R285, R294, P308, Y310, E313, A333, I339, A342, S343, L344, A346, K353, V421, E423, A428, A436, R441, Y446, P449, Y450, and Q468.

25

53. The method of claim 51, wherein said Tph2 mutation is selected from the group consisting of the human P449R mutation, the human R441H mutation, the human W153R mutation, the human A65V mutation, the human V66I mutation, the human L175V mutation, and the human Q468X (where X is a stop codon) mutation.

30

54. The method of claim 51, wherein said disorder is depression.

55. The method of claim 51, wherein said disorder is anxiety.

56. The method of claim 51, wherein said disorder is substance abuse.

57. The method of claim 51, further comprising the step of concurrently administering said subject a decarboxylase inhibitor in an amount effective to enhance
5 the treatment activity of said tetrahydrobiopterin.

58. The method of claim 51, further comprising the step of concurrently administering said subject a serotonin reuptake inhibitor in an amount effective to enhance the treatment activity of said tetrahydrobiopterin.

10

59. The method of claim 51, wherein said serotonin reuptake inhibitor is selected from the group consisting of citalopram, fluvoxamine, fluoxetine, sertraline, paroxetine, escitalpram, duloxetine, venlafaxine, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

15

60. The method of claim 59, wherein said serotonin reuptake inhibitor is selected from the group consisting of citalopram, fluvoxamine, fluoxetine, sertraline, paroxetine, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

20

61. A pharmaceutical formulation consisting essentially of:

- (a) from 0.001 to 40 percent by weight serotonin reuptake inhibitor;
- (b) from 0.01 to 60 percent by weight of 5-hydroxytryptophan;
- (c) from 0 to 40 percent by weight of a peripheral decarboxylase inhibitor;
- (d) from 0 to 40 percent by weight of tetrahydrobiopterin; and
- 25 (e) from 1 to 99.9 percent by weight of a pharmaceutically acceptable carrier.

62. A pharmaceutical formulation consisting essentially of:

- (a) from 0.001 to 40 percent by weight serotonin reuptake inhibitor;
- (b) from 0.001 to 40 percent by weight of decarboxylase inhibitor;
- 30 (c) from 0 to 40 percent by weight of tetrahydrobiopterin;
- (d) from 0 to 40 percent by weight of a serotonin precursor; and
- (e) from 1 to 99.9 percent by weight of a pharmaceutically acceptable carrier.

63. A pharmaceutical formulation consisting essentially of:

- (a) from 0.001 to 40 percent by weight serotonin reuptake inhibitor;
(b) from 0.01 to 60 percent by weight of tetrahydrobiopterin;
(c) from 0 to 40 percent by weight of a peripheral decarboxylase inhibitor;
(d) from 0 to 60 percent by weight of a serotonin precursor; and
5 (e) from 1 to 99.9 percent by weight of a pharmaceutically acceptable carrier.

64. A pharmaceutical formulation consisting essentially of:
(a) from 0.01 to 60 percent by weight 5-hydroxytryptophan; and
(b) from 0.001 to 40 percent by weight of decarboxylase inhibitor;
10 (c) from 1 to 99.9 percent by weight of a pharmaceutically acceptable carrier.

65. A pharmaceutical formulation consisting essentially of:
(a) from 0.1 to 60 percent by weight of a serotonin precursor;
(b) from 0.1 to 60 percent by weight of tetrahydrobiopterin; and
15 (c) from 1 to 99.9 percent by weight of a pharmaceutically acceptable carrier.

66. A pharmaceutical formulation according to claim 61, 62, 63, 64 or 65 in the form of a tablet or capsule.

- 20 67. A pharmaceutical formulation according to claim 61, 62, 63, 64 or 65 in an aerosolizable carrier.

68. A pharmaceutical formulation according to claim 61, 62, 63, 64 or 65 in an aerosol delivery device.

- 25 69. The use of 5-hydroxytryptophan for the preparation of a medicament for carrying out a method of as described herein.

70. The use of a peripheral decarboxylase inhibitor for the preparation of a
30 medicament for carrying out a method as described herein.

71. The use of a serotonin reuptake inhibitor for the preparation of a medicament for carrying out a method as described herein.

72. The use of tetrahydrobiopterin for the preparation of a medicament for carrying out a method as described herein.

73. The use of a means for detecting a Tph2 mutation for carrying out a
5 method as described herein.