137

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-133450- -00003-0000
Fecha: 2010-08-19 15:02:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 26

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

OPOSICIÓN A:

- [x] Patente de Invención
- [ ] Patente de Modelo de Utilidad
- [ ] Diseño Industrial
- [ ] Esquema de Trazado para Circuitos Integrados
- [ ] Marcas en Productos o Servicios
- [ ] Marca Colectiva
- [ ] Marca de Certificación
- [ ] Lema Comercial

SOLICITUD PUBLICADA

Número del expediente: 08-133450
Solicitante: [illegible] LUNDBECK A/S
Apoderado: [illegible] TERRERO
Título de la Patente o Nombre del signo: COMBINACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UNA COMBINACION DE 5-HIDROXITRIPTOFANA Y UN INHIBIDOR DE [illegible]
Clase: [illegible]

OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE

Nombre: [illegible]
Dirección: Carrera [illegible] Piso 7 Torre b
Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA
Lugar de Constitución: [illegible]
Teléfono: 2 36 34 [illegible] Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [X]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual
Número: 802.006.279-[illegible]

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ELIANA PAURA MORENO BOHORQUEZ
Dirección: CARRERA 13 No. 119-95
Teléfono: (571)203 12 13 Fax: (571)612 19 79
E-mail: negocios@optimo.tr-co.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual
Número: 51'975.664 TP 83823

FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Artículo 1, 2, 3, 4 y 5 de la Decisión 486 de la CAN
Causal: No la presente [illegible] de patentabilidad.

Signo oposición:
Justificación:
La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado [illegible] es posible derivarlo de la [illegible] "Fundamento de Hechos".

2000-F04

⑤ Comprobante de pago No. _____ Fecha _____

⑥ ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [x] Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- [ ] Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

FIRMA: [signature]

C.C. 51'975.664 TP. 83823

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

2.7.1. CARENCIA DE NOVEDAD. Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- "*Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio, antes de la fecha de presentación de la solicitud de [illegible], en su caso, de la prioridad reconocida.*" A la fecha de prioridad, 11 de mayo de 2007 ya era conocido, pues como se demostró era parte del arte anterior con base en el documento D1, una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de recaptación de serotonina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un compuesto de serotonina de acción [illegible] y 5-hidroxitriptófano, composición, en la cual el inhibidor de recaptación de serotonina es un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina y está seleccionado del grupo que consiste en escitalopram y paroxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; sobre lo cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8. CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- "*Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.*" A la fecha de prioridad, 11 de mayo de 2007, a partir del documento D1 por sí solo, un experto en la materia puede llegar de manera evidente a en el momento de la invención a optimizar el rango de dosis del compuesto del documento D1 mediante experimentación de rutina, basado en la motivación del éxito clínico presentado en dicho documento D1. Adicionalmente, también habría sido obvio para un experto en la materia a partir de dicho documento D1, coadministrar 5-hidroxitriptófano y escitalopramn en

[illegible]
[illegible]
[illegible]

orden [illegible] 5-hidroxitriptófano antes o después de escitalopram [illegible] de la farmacéutica que al coadministrar dos medicamentos abarca, la administración de los dos, al mismo tiempo, secuencialmente o administrar un medicamento antes o después de otro fármaco para conseguir efectos terapéuticos, y finalmente concebir una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de recaptación de serotonina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un compuesto de serotonina de acción [illegible] y 5-hidroxitriptófano; composición, en la cual el inhibidor de recaptación de serotonina es un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina y [illegible] del grupo que consiste en escitalopram y paroxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; sobre lo cual busca protección en el capítulo [illegible].

2.9. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentes individuales es contrario a lo que dice la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- "*Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.*". La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y en consecuencia negar el registro a la solicitud de patente titulada "COMBINACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UNA COMBINACION DE 5-HIDROXITRIPTOFANA Y UN INHIBIDOR DE RECAPTACION DE SEROTONINA", cuyos titulares son H. LUNDBECK A/S, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial Nº 816 del 20 de mayo de 2010.

PODER ESPECIAL

Yo, **LUIS PALACIOS ARAGÓN,** mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **GYNOPHARM S.A.S.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 **del C.S. de la J.**, poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. **08 133.450,** titulada "**COMBINACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UNA COMBINACIÓN DE 5-HIDROXITRIPTÓFANO Y UN INHIBIDOR DE RECAPTACIÓN DE SEROTONINA",** cuyo titular es **H. LUNDBECK A/S,** publicada en la gaceta No. 616 del 20 de mayo de 2010.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los ____ días del mes de ____ de 2010.

GYNOPHARM S.A.S.

_____

Cédula de Extranjería: No. 319788.
NIT: 802.006.279-4
Representante Legal

Acepto:

_____

ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ
C.C. 51'975.664 de Bogotá
T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

LUIS PALACIOS
ARAGON
E 219788

01

95514144

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/08/10 HORA: 10:45:56

OPERACION: 03R050810087 PAGINA: 1

****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,551 del 17 de Dic/bre de 1997, otorgada en la Notaria 3a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 18 de Dic/bre de 1997 bajo el No. 72,965 del libro respectivo, fue constituida la sociedad----------
anonima denominada GYNOPHARM S.A. ----------

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 22 del 29 de Abril de 2010 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 24 de Junio de 2010 bajo el No. 160,098 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----------
se transformo en por acciones simplificada bajo la denominación de GYNOPHARM S.A.S.----------

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
532	1999/03/25	Notaria 3a. de Barranquilla	80,373	1999/04/13
22	2010/04/29	Asamblea de Accionistas en Ba	160,098	2010/06/24

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

GYNOPHARM S.A.S.----------

SIGLA: .

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 802.006.279-4.

MATRICULA MERCANTIL: 245,470.

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales:

CR 49 C No 80 - 125 OF 512.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/08/10 HORA: 10:45:56

OPERACION: 03R050810087 PAGINA: 2

****

De la ciudad de Barranquilla.
Correo electrónico: mvenegas@gynopharm.com.co
Pagina Web:

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 16 de Dic/bre de 2087.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto de la sociedad es el ejercicio de todas las actividades comerciales para: 1)La importacion, exportacion, fabricacion, comercializacion, distribucion y venta de productos farmaceuticos, higienicos, veterinarios e implementos medicos. 2)Cualquier otra actividad licita de comercio relacionada con su objeto social principal y todo lo que se relaciona con la importacion de los bienes y equipos necesarios para el desarrollo de su objeto social. 3)Tener la representacion en Colombia de empresas o sociedades establecidas fuera del territorio colombiano, cuyo objeto sea similar o complementario. En desarrollo de su objeto social principal, la sociedad podra adelantar y celebrar los siguientes actos y contratos: A)Exportar e importar, agenciar, distribuir, comercializar, comprar o vender a comision o consignacion o de cualquier otra forma o modalidad, toda clase de equipos, aparatos, bienes al por mayor o al detal, y servicios relacionados con su actividad. B)Gravar en cualquier forma los bienes de su propiedad muebles o inmuebles, dar en prenda los primeros o hipotecar los segundos para garantizar obligaciones de la sociedad. C)Constituir apoderados que le representen, asociarse con otras compañias de la misma o parecida naturaleza y en general realizar toda clase de operaciones comerciales o civiles y ejecutar o celebrar toda clase de contratos o actos del mismo orden, ya sean industriales, comerciales o financieros encaminados a alcanzar los fines que se proponen. D)Adquirir, enajenar, administrar, recibir o dar en arrendatario o a cualquier titulo, toda clase de bienes muebles e inmuebles. E)Intervenir ante terceros o ante los accionistas mismos como acreedora o como deudora en toda clase de operaciones de credito, dando o recibiendo las garantias del caso,

*** CONTINUA ***

****

cuando haya lugar a ellas; F)Efectuar cualquier clase de operaciones de credito activo o pasivo, tales como constituir depositos, efectuar prestamos. Otorgar o recibir documentos negociables, girar, aceptar, endosar, asegurar y negociar en general titulos valores recibirlos en pago; G)Celebrar y ejecutar en general todos los actos y contratos preparatorios, complementarios o accesorios de todos los anteriores, los que se relacionen con la existencia y funcionamiento de la sociedad, y los que sean conducentes al buen logro de los fines sociales.----------

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Autorizado		
$**********4,000,000,000	**********4,000,000	**********1,000
Suscrito		
$**********2,672,646,000	**********2,672,646	**********1,000
Pagado		
$**********2,672,646,000	**********2,672,646	**********1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La sociedad tendra los siguientes organos de direccion y administracion: Asamblea General de Accionistas. Junta Directiva. Gerencia, la cual sera asumida por un Gerente quien tendra representacion legal de la sociedad. Son funciones de la Asamblea General de Accionistas las siguientes entre otras: Nombrar al Gerente y fijar los honorarios a que tenga derecho; Autorizar al Gerente para adquirir, enajenar, recibir o dar en arrendamiento o a cualquier otro titulo, toda clase de bienes inmuebles de la sociedad o bienes muebles diferentes a los productos comercializados ordinariamente por la sociedad. Son funciones de la Junta Directiva las siguientes entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato que pretenda suscribir el Gerente, que supere en cuantia el equivalente a 300 SMLMV(TRESCTENTOS SALARIOS MINIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES) debera obtener la autorizacion previa de la Junta Directiva. La sociedad tendra un Gerente quien sera elegido por Asamblea. El Gerente de la sociedad tiene a su cargo la administracion inmediata de la sociedad, asi como la representacion legal de la misma y en

*** CONTINUA ***

****

tal virtud le estan asignadas las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Llevar la representacion de la entidad, tanto judicial como extrajudicialmente. Constituir, para casos especiales, apoderados judiciales o extrajudiciales. Celebrar los actos, operaciones y contratos conducentes al buen logro del objeto de la sociedad. Cualquier acto o contrato que supere en cuantia el equivalente a 300 SMLMV(TRESCIENTOS SALARIOS MINIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES) debera obtener la autorizacion previa de la Junta Directiva.----------

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 15 del 18 de Febrero de 2008 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Bogota, de la sociedad: GYNOPHARM S.A.S.----------

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 25 de Febrero de 2008 bajo el No. 137,919 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE: JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Llobet Poal Manuel	CC.******14,670,196
2. Zanatta Reherman Leonardo Andres	CC.*******2,760,271
3. Munoz Marroquin Diego	CC.*******7,688,292
4. Montealegre Gonzalez Andres Leonardo	CC.******79,950,262

Suplentes

1. Agudelo Pelaez Luis Hernando	CC.******14,238,997
2. Aroca Almanza Arleth Ayolina	CC.******36,718,415
3. Penaranda Urbina Adriana Paola	CC.******53,120,683
4. tovar Vasquez Ruth	CC.******52,175,756

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 18 del 30 de Octubre de 2003 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A.S. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Nov/bre de 2003 bajo el No. 107,783 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General.	

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/08/10 HORA: 10:45:56

OPERACION: 03R050810087 PAGINA: 5

****

Palacios Aragon Luis Alberto CE.*********319,788

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 49 del 03 de Marzo de 2008 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A.S. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 11 de Marzo de 2008 bajo el No. 138,342 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre Identificación

Suplente del Gerente.

Mollajoli Centurion Andres Fernando CE.*********351,283

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 23 del 25 de Junio de 2010 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A.S. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 14 de Julio de 2010 bajo el No. 160,520 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre Identificación

Revisor Fiscal.

DELOITTE &TOUCHE LTDA Ni.*****860,005,813

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 25 de Junio de 2010, otorgado en Bogota, por DELOITTE & TOUCHE LTDA. inscrito en esta Cámara de Comercio, el 14 de Julio de 2010 bajo el Nro 160,524 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre Identificación

Designado: Revisor Fiscal Principal

Aguillon Rojas Sandra Milena CC.******47,436,442

Designado: Revisor Fiscal Suplente

Prada Sanchez Nubia Marcela CC.***1,032,358,923

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 23 de Noviembre del 2.000 bajo el No. 1.872 del libro repectivo, consta que el senor RUBEN MINSKI CONTOVNIK C.C. No. 7.463.982, actuando como Presidente y representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial,

*** CONTINUA ***

****

Amplio y Suficienta a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-
732.070, para que en nombre y representacion de la sociedad suscri-
ba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARM
S.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, ins-
crito en esta Camara de Comercio el 12 de junio del 2.002, bajo el
2.164 del libro respectivo,consta que el senor JORGE CASTELLANOS
MARTINEZ,identificado con C.C.No.19.460.089,actuando como represen-
tante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A, otorga Poder Especial Am-
plio y Suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, identificada con la ce-
dula de ciudadania No.32.732.070 de Barranquilla, mediante docu-
mento privado de octubre 10/2000, inscrito en la Camara de Comer-
cio de Barranquilla bajo el No.1.872 del libro respectivo, para
que en representacion de GYNOFARM S.A, suscriba las declaracio-
nes cambiarias a los que esta obligada GYNOFARM S.A. en el giro
ordinario de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,404 del 28 de Mayo de 2009,
otorgada en la Notaria 1a. de Bogota cuya parte pertinente se
inscribió en esta Cámara de Comercio, el 02 de Julio de 2009 bajo
el No. 3,948 del libro respectivo,----------
consta que el señor LUIS ALBERTO PALACIOS ARAGON con CE No.319788,
en su calidad de Representante Legal de GYNOPHARM S.A., manifesto
que confiere poder general, amplio y suficiente a la Doctora -------
CAROLINA MARIA ROMERO CERON, identificada con cedula de ciudadania
numero 52.352.190, para que en nombre de la sociedad GYNOPHARM -----
S.A., promueva y defienda los intereses de la sociedad judicial y
extrajudicialmente, en toda especie de gestiones y actuaciones ante
las autoridades administrativas o jurisdiccionales en especial ----
para: a) Recibir notificaciones de cualesquiera tipo de actos ------
emanados de las autoridades administrativas o judiciales. b) -------
Presentar recursos por la via administrativa o judicial, renunciar
a terminos, desistir, conciliar, transigir y modificar. c) Elevar
peticiones y solicitar informacion a las autoridades ----------

*** CONTINUA ***

****

administrativas y jurisdiccionales. d) Presentar demandas ante las autoridades administrativas y judiciales.----------

C E R T I F I C A

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 31 de Marzo de 2010.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

C E R T I F I C A

Que los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco días hábiles despues de la correspondiente inscripción, siempre que, dentro de dicho término, no sean objeto de los recursos de reposición ante esta entidad, y/o de apelación para ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

17

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-133450- -00003-0000

Fecha: 2010-08-19 15:02:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 26

British Journal of Pharmacology (2004) 142, 172–180 © 2004 Nature Publishing Group All rights reserved 0007–1188/04 $25.00
www.nature.com/bjp

R-citalopram functionally antagonises escitalopram *in vivo* and *in vitro*: evidence for kinetic interaction at the serotonin transporter

[1]Signe I Stérustova, [2]Connie Sánchez, [3]Peter Pörzgen, [4]Lise T. Bronnum, [5]Anna Kirstine Larsen, [1]Monica Pulist & [m1]Bjarke Ebert

[1]Department of Electrophysiology, H. Lundbeck A/S, 9 Ottiliavej, Valby DK-2500, Denmark; [2]Department of Pharmacology Research, H. Lundbeck A/S, 9 Ottiliavej, Valby DK-2500, Denmark; [3]Department of Molecular Genetics, H. Lundbeck A/S, 9 Ottiliavej, Valby DK-2500, Denmark; [4]Department of Neurochemistry, H. Lundbeck A/S, 9 Ottiliavej, Valby DK-2500, Denmark and [5]Department of Molecular Disease Biology, H. Lundbeck A/S, 9 Ottiliavej, Valby DK-2500, Denmark

1 Clinical observations with the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), *S*-citalopram, indicate that *S*-citalopram is more efficacious and produces earlier symptom relief than *RS*-citalopram. Since *R*-citalopram is at least 20-fold weaker than *S*-citalopram as inhibitor of the 5-HT transporter (SERT) in preclinical studies, the clinical data suggest an unexpected antagonistic interaction between the two enantiomers. We therefore characterised the interaction of *R*- and *S*-citalopram with the SERT in *in vivo* and *in vitro* assays.

2 In both behavioural (potentiation of 5-hydroxytryptophan (5-HTP)-induced behaviour) and electrophysiological studies (inhibition of 5-HT-elicited ion currents in *Xenopus* oocytes expressing the human SERT (hSERT) *R*-citalopram inhibited the effects of *S*-citalopram in a dose-dependent manner. With *S*-citalopram/*R*-citalopram ratios of 1:2 and 1:4, 5-HTP potentiation was significantly smaller than with *S*-citalopram alone.

3 *R*-citalopram did not antagonise the effects of another SSRI (fluoxetine) in either behavioural or electrophysiological studies.

4 In oocytes, inhibition of hSERT-mediated currents by *R*-citalopram was almost completely reversible and characterised by fast on- and off-sets of action. In contrast, the off-set for *S*-citalopram was 12-fold slower than for *R*-citalopram.

5 Kinetic analysis of the oocyte experiments suggests that *S*-citalopram binding to SERT induces a long-lasting, inhibited state of the transporter and that coapplication of *R*-citalopram partially relieves SERT of this persistent inhibition.

6 We propose that the kinetic interaction of *R*- and *S*-citalopram with SERT is a critical factor contributing to the antagonistic effects of *R*-citalopram on *S*-citalopram *in vitro* and *in vivo*.
British Journal of Pharmacology (2004) 142, 172–180. doi:10.1038/sj.bjp.0705738

Keywords: Citalopram; escitalopram; functional antagonism; 5-HTP; behaviour; *Xenopus* oocytes; *in vivo* binding; kinetic interaction

Abbreviations: (h)SERT (human) serotonin transporter; 5-HTP, 5-hydroxytryptophan; MADAM, *N,N*-dimethyl-2-(2-amino-4-methylphenyl-thio)-benzylamine; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; 5-HT, serotonin

Introduction

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have been the drugs of choice for the treatment of depression for the last two decades. Although the administration of an SSRI is followed by an immediate increase in the concentration of extracellular serotonin (5-HT) in the brain, the antidepressant action does not appear until after 4–6 weeks. The mechanism underlying this delay in clinical efficacy is still enigmatic, although it has been hypothesised that the rate of increase in 5-HT levels may be a determining factor (Artigas *et al.*, 1994; 1996; Blier & de Montigny, 1994; Blier *et al.*, 1997). The SSRI *S*(+)-citalopram (escitalopram) is the therapeutically active enantiomer of *R*(−),*S*(+)-citalopram (*RS*-citalopram). Since citalopram has a high selectivity for 5-HT reuptake inhibition and *R*-citalopram has a very low affinity for the serotonin transporter (SERT) (Sanchez *et al.*, 2003), it was expected that *S*-citalopram would be similar in efficacy to, but twice as potent as *RS*-citalopram. However, recently conducted clinical studies indicated that *S*-citalopram has a significantly faster onset for its antidepressant action than the *RS*-citalopram (Lepola *et al.*, 2003). This difference is also observed in animal models predictive of antidepressant effects, that is, reversal of chronic mild stress-induced hedonic deficits (Montgomery *et al.*, 2001) and antidepressant-induced increase of agonistic behaviour (Mitchell and Hogg, personal communication). Furthermore, coapplication of *R*- and *S*-citalopram produced a lower increase in extracellular 5-HT levels in a microdialysis study in rat frontal cortex when compared to *S*-citalopram alone (Mork *et al.*, 2003). These data indicate that *R*-citalopram antagonises the effect of *S*-citalopram in functional assays.

The molecular target of the citalopram enantiomers is the 5-HT transporter (SERT), a member of the Na- and

*Author for correspondence: E-mail: bjebe@andbeck.com
Advance online publication: 22 March 2004

Cl-dependent neurotransmitter transporter family, which also includes the transporters for dopamine, noradrenaline, GABA, glycine and other small molecules (Amara & Kuhar, 1993). Typically for this family, hSERT couples the Na+-dependent uptake of 5-HT to the cotransport of sodium and chloride ions. In more recent electrophysiological studies, it has been shown that SERT and other transporters have complex permeation properties, including not only the transport of substrates but also substrate-dependent as well as -independent ion fluxes (reviewed by Sonders & Amara, 1996). For example, SERT mediates a small inward current (referred to as leakage current), which can be blocked both by substrates and by nontransported inhibitors such as SSRIs. However, the most prominent SERT-mediated current is transport associated – a voltage-dependent, inwardly directed ion flux, which is elicited by transported substrates, but blocked by SSRIs or other nontransported ligands such as cocaine or tricyclic antidepressants (Mager *et al.*, 1994). We have used these transport-associated currents as a sensitive read-out to study the interaction of *R*- and *S*-citalopram with human SERT (hSERT).

The present report further characterizes the functional interaction between the two citalopram enantiomers at the SERT and thereby attempts to provide a molecular mechanism for the apparent inhibitory modulation of *R*-citalopram on the pharmacological effects of *S*-citalopram in preclinical and clinical studies. We have complemented this study with experiments assessing the effects of similar functional interactions for *R*-citalopram and the SSRI, fluoxetine.

Methods

Ethical permission for the studies was granted by the animal welfare committee, appointed by the Danish Ministry of Justice and all animal procedures were carried out in compliance with the EC Directive 86/609/EEC and with Danish law regulating experiments on animals.

hSERT cloning and in vitro transcription

The hSERT cDNA was cloned from human placenta (Mortensen *et al.*, 1999, and subcloned into pGEMHE (Liman *et al.*, 1992) using *Dhe*I/*Xba*I.

hSERT cRNA was transcribed and capped *in vitro* (mMessage mMachine T7 kit, Ambion, Inc., Austin, TX, U.S.A.) from the linearized hSERT-pGEMHE construct, and further purified using RNeasy Mini columns (Qiagen GmbH, Hilden, Germany).

Oocyte isolation and injection

Xenopus laevis females were anaesthetized with 0.4% tricaine (aminobenzoic acid ethylester, Sigma, St Louis, MO, U.S.A.), before stage V and VI oocytes were removed through a small abdominal incision. Following manual isolation with the forceps, the oocytes were treated with a mild collagenase solution for 6 min (Sigma, type IA (0.5 mg ml^{-1})). The oocytes were injected with 23 nl of hSERT cRNA (0.05–0.1 μg μl^{-1}) and incubated at 19°C in sterile-filtered MBS buffer (88 mM NaCl; 1.0 mM KCl; 15.0 mM HEPES, pH 7.5; 2.4 mM $NaHCO_3$; 0.41 mM $CaCl_2$; 0.82 mM $MgSO_4$; 0.3 mM $Ca(NO_3)_2$) supplemented with 100 μg ml^{-1} penicillin, 100 μg ml^{-1} streptomycin and 2 mM sodium pyruvate. Oocytes were used in two-electrode voltage-clamp experiments 1–5 days after injection.

Two-electrode voltage clamping

Oocytes were placed in a 200 μl bath continuously superfused (4–6 ml min^{-1}) with Ringer buffer (115 mM NaCl; 2.5 mM KCl; 10 mM H_2PO_4, pH 7.5; 1.8 mM $CaCl_2$; 0.1 mM $MgCl_2$). In two-electrode voltage-clamp experiments, oocytes were impaled with two 1–3 MΩ electrodes containing 3 M KCl and voltage clamped at −70 mV using a GeneClamp 500B (Axon Instruments, Inc., Union City, CA, U.S.A.).

Drugs were applied in the perfusate until a steady current was observed (less than 1 min for 5-HT and 4–10 min for coapplication of 5-HT and the SSRIs), with 5 min between each 5-HT application to allow recovery from desensitisation. Currents were recorded using pCLAMP 8 software (Axon Instruments, Inc.). Experiments were initiated when consecutive applications of 5-HT produced responses with less than 5% variation.

Data were obtained from three to seven oocytes from at least two different oocyte batches.

Housing of mice

Male NMRI/ROM mice (16–25 g; Bomholtgaard, Denmark) were used for the 5-hydroxytryptophan (5-HTP) potentiation studies and *in vivo* binding studies. The mice were housed in groups of 10 in plastic cages (35 × 30 × 12 cm^3). Animals were habituated to the animal facilities for at least 1 week before testing. The room temperature (21 ± 2°C), relative humidity (55 ± 5%) and air exchange (16 h^{-1}) were automatically controlled. The animals had free access to commercial food pellets and tap water before test sessions.

Potentiation of 5-HTP-induced behaviour in mice

The test procedure is described in detail by Hyttel *et al.* (1992). Briefly, 30 min after subcutaneous (s.c.) administration of test components, mice were given 5-HTP (100 mg kg^{-1}, intravenous (i.v.)). Thereafter, the animals were evaluated in their home cage during a 15 min observation period with respect to stereotypy (lateral head movements), tremor and hind limb abduction. The behavioural changes were scored as 0 = not present, 1 = present in mild to moderate degree (i.e. occurring intermittently during the observation period), 2 = present in a marked degree (i.e. present during the entire observation period). A total of five to 10 mice were used per dose. Each dose–response experiment was conducted twice with overlapping doses. All behavioural scoring was carried out under blinded conditions by a rater unaware of the treatment.

In vivo binding affinity

In agreement with a previously published method (Larsen *et al.*, 2004), mice were treated with drug s.c. 30 min before receiving 4 μCi [^{125}I]-(*N*,*N*-dimethyl-2-(2-amino-4-methylphenyl thiobenzylamine) (200 μg) i.v. *via* the tail vein. *In vivo* binding was carried out according to Andersen *et al.* (1990) with a few modifications. After 15 min, the animals were decapitated and the cerebral cortex was quickly dissected

and homogenised in ice-cold buffer (50 mM Tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, pH 7.4). Homogenate (0.5 ml) was filtered through 0.1% polyethylene imine-soaked Whatman GF/C filters. Filters were washed twice with 5 ml ice-cold buffer and counted in a scintillation counter. The process of decapitation, dissection, homogenisation and filtration was completed within 60 s. A group of three saline-treated animals was used to determine non-specific [^{3}H]MADAM binding and a group of three animals that was pretreated with 30 mg kg^{-1} escitalopram before insertion of [^{3}H] MADAM was used to determine the level of conspecific binding of [^{3}H]MADAM to saline-treated animals was [illegible].

The protein content in the homogenate was measured using the assay described by Sánchez et al. (1985).

Drugs

R- and *S*-citalopram (hydrobromide, purity >99.9%) and fluoxetine were gifts from Lundbeck A/S (the distribution of citalopram in new packaging, or slightly [illegible] formula). The animal studies with fluoxetine were [illegible] by weight. All other compounds were obtained from [illegible] commercial suppliers. Details of the dosages and concentrations used in the study are summarised in figure legends.

Data analysis and statistical assessment

IC_{50} values for each individual oocyte were calculated by non-linear least squares fitting by the program Grafit 5.0 (Erithacus Software Ltd, Surrey, U.K.) fitting the data to equation

$$X \text{ response} = (X_0)\frac{[S-HT]^n}{[IC_{50}]^n + [S-HT]^n} \quad (1)$$

where IC_{50} is the concentration producing half-maximum response and n is a slope factor.

IC_{50} values for each individual oocyte were determined using non-linear iterative curve fitting by the program Grafit 5.0 (Erithacus Software Ltd) fitting the logistic equation

$$\%\text{response} = P_{max}\left(1 - \frac{[\text{citalopram}]^n}{[IC_{50}]^n + [\text{citalopram}]^n}\right) \quad (2)$$

where IC_{50} is the concentration reducing the response to 50% of the initial response and n is a slope factor. IC_{50} values were converted to K_i values using the Cheng–Prusoff equation

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_d}} \quad (3)$$

where the K_d and K_m values were determined as described above.

The response of 5-HT at a constant concentration (EC$_{50}$) using this agonist alone and together with the presence of a competitive inhibitor can be calculated by Gaddum's (1957)

$$\%\text{response} = P_{max}\left(\frac{[S-HT]^n}{[S-HT]^n + EC_{50}\left(1 + \frac{[\text{inhibitor}]}{K_i}\right)^n}\right) \quad (4)$$

In the presence of two competitive inhibitors, the response can be described by Rowland's (5):

$$\%\text{response} = P_{max}\left(\frac{[S-HT]^n}{[S-HT]^n + EC_{50}\left(1 + \frac{[\text{inhibitor}_1]}{K_{i1}} + \frac{[\text{inhibitor}_2]}{K_{i2}}\right)^n}\right) \quad (5)$$

In oocyte traces from kinetic experiments, single exponential curves were analysed using the association (6) and dissociation (7) equations:

$$I = I_0(1 - e^{-kt}) + C \quad (6)$$

$$I_t = I_0 e^{-kt} + C \quad (7)$$

where I is the current at a given time, t, I_0 is the current at t = 0, k is a time constant corresponding to k_{on} and C is an arbitrary constant.

ED_{50} values from *in vitro* binding studies were determined using non-linear regression by the program Prism (GraphPad, San Diego, CA, U.S.A.)

$$\%\text{response} = \frac{[\text{citalopram}]^n}{ED_{50} + [\text{citalopram}]^n} \quad (8)$$

where ED_{50} is the average dose yielding 50% of the maximal displacement of [^{3}H]-MADAM and n is the slope factor.

Percent occupancy was calculated as

$$\%\text{occupancy} = 100\frac{[\text{citalopram}]^n}{ED_{50} + [\text{citalopram}]^n} \quad (9)$$

Oocyte and behavioral data were analysed by one-way analysis of variance followed by a post-hoc comparison of means by t-test and considered significant at $P<0.05$.

Results

The potentiating effect of *S*-citalopram, *R*-citalopram, *RS*-citalopram and fluoxetine on 5-HTP-induced behaviour by the 5-HT precursor, 5-HTP, was used as a measure of 5-HT reuptake inhibition in this mouse model. Clear differences in the potencies of the compounds were observed. Thus, *S*-citalopram was approximately twice as potent as *RS*-citalopram, which was approximately [illegible] times as potent as *R*-citalopram, giving a potency ratio of 2:1 (Sánchez, 2003). With such a difference in potency, little or no interaction between *R*- and *S*-citalopram should be expected. However, when *S*-citalopram (0.5, 1.0 and 1.5 mg kg^{-1}) was coapplied with *R*-citalopram (at doses of 1.5 and 3.0 mg kg^{-1}) in this study, there was (except for 2 mg *S*-citalopram + 3.0 mg *R*-citalopram) a statistically significant reduction in the effect of *S*-citalopram (Figure 1). In contrast, when *R*-citalopram was coapplied with fluoxetine a significant and dose-dependent increase of the fluoxetine induced behaviour was observed, suggesting that the antagonistic behaviour of *R*-citalopram does not extend to fluoxetine, but appears to be specific for *S*-citalopram (Figure 2).

In order to test the hypothesis that the functional effect of *R*-citalopram was a consequence of binding to the SERT, its ligand binding properties at *S*- and *R*-citalopram were determined from [^{3}H]-MADAM binding in mouse cortex. [^{3}H]-MADAM, which is a highly selective ligand for SERT (Chalon et al., 2000), has previously been used to find the

expressed as the percent of maximum score and shown as mean±S.E.M. For further details refer to Materials and methods. $^{***}P<0.05$, $^{**}P<0.01$ and $^{*}P<0.05$ compared to corresponding *S*-citalopram-treated group (one-way analysis of variance followed by *post hoc* comparisons of means by t-test). Data for *R*-citalopram administration are not shown in figure 1.

SERT *in vivo* for the potencies possessed by the citalopram enantiomers and a calculation of their binding affinity for SERT.

The ED_{50} values of *S*- and *R*-citalopram for displacing [^{3}H]MADAM for mouse SERT were 0.07 and 4.7 mg kg^{-1} respectively (data not shown) yielding a potency ratio of 67. Assuming that the binding and binding kinetics of *R*- and

nearly 30%, whereas 0.40 and 5 μM *R*-citalopram inhibited the current to approximately 80 and 94% respectively (numeric values presented in Table 1).

Using Equation (4), describing competitive interaction between an agonist and a competitive antagonist (Gaddum, 1937), assuming constant concentrations of 5-HT throughout the experiment and purely competitive interactions, an additional estimate of the potencies of *R*- and *S*-citalopram was calculated. With continuous 5-HT application (Figure 3), K_i values for *S*- and *R*-citalopram were estimated to be 5 and 430 nM, respectively, which is consistent with results from the concentration-inhibition studies where oocytes were preincubated with inhibitor. In order to determine if the effect of *R*- and *S*-citalopram when present simultaneously could be

copia

163

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-133450- -00003-0000

Fecha: 2010-08-19 15:02:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 26

Señora Jefa

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente Nº 08-133450

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada "COMBINACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UNA COMBINACION DE 5-HIDROXITRIPTOFANA Y UN INHIBIDOR DE RECAPTACION DE SEROTONINA"

Solicitante : H. LUNDBECK A/S.

Opositora : GYNOPHARM S.A.S.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

Nº 6.6 del 20 de mayo de 2010

Yo, *ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. *83823* del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad GYNOPHARM S.A.S. conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "COMBINACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UNA COMBINACION DE 5-HIDROXITRIPTOFANA Y UN INHIBIDOR DE RECAPTACION DE SEROTONINA", cuyos titulares son H. LUNDBECK A/S, y