



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE



No. 08-133450-00000-0000

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
NO. 08-133450-00000-0000
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
NO. 08-133450-00000-0000
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
NO. 08-133450-00000-0000

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1 ☒ 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: Ottilavej 9, DK-2500 Valby-Copenhagen, Dinamarca Domicilio: Valby-Copenhagen, Dinamarca	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
--------------------------	---	---

3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@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. Connie Sanchez MORILLO 17 Deborah Lane West Milford, New Jersey 07480, Estados Unidos de América 2. Toni D. WOLINSKY 131 Pleasant Street, Haworth, New Jersey 07641 Estados Unidos de América
----------------------------	---

5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2007/011362</u> Fecha: <u>11 de mayo de 2007</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2008/140448 A1</u> Fecha: <u>20 de noviembre de 2008</u>
---------------	---

6 Título (54)	<u>TERAPIA DE COMBINACIÓN DE 5-HTP</u> (Folio 116)
------------------	--

7 Clasificación Internacional (51)	<u>A61K 031/137</u>
---------------------------------------	---------------------

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☐ NO ☒	_____	_____	_____

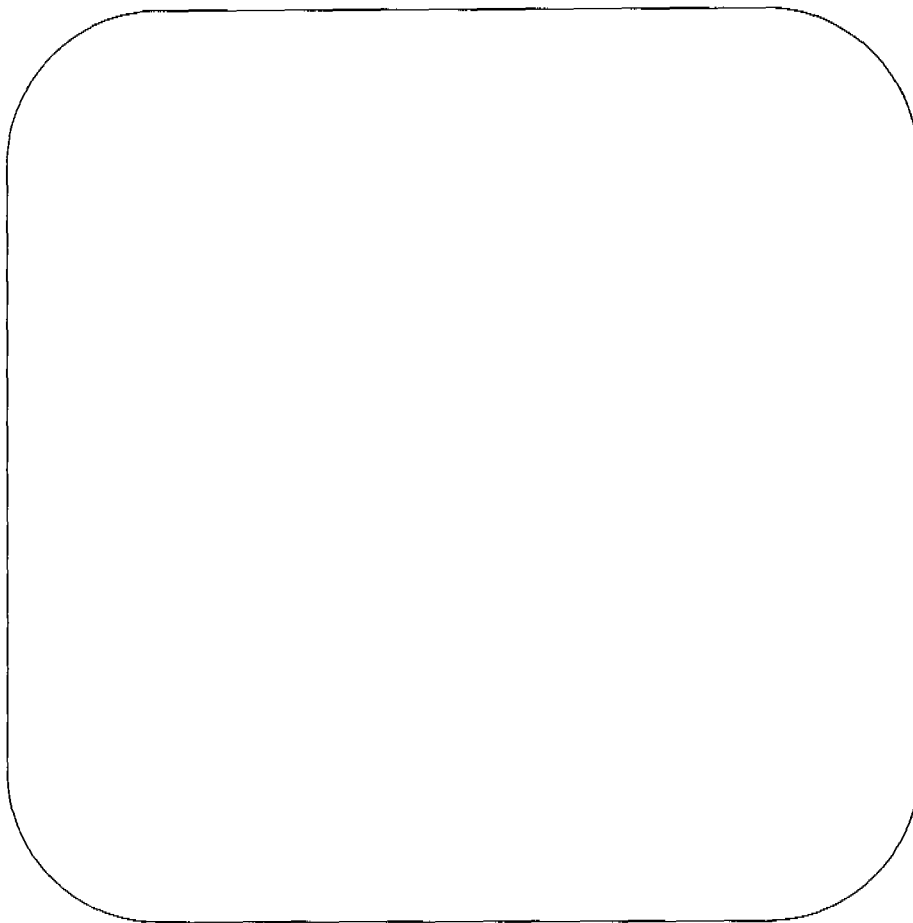
9 Comprobante de pago No.:	<u>08-91,660</u>	Fecha: <u>25 de noviembre de 2008</u>
-------------------------------	------------------	---------------------------------------

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:EMILIO FERRERO**FIRMA :**C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

3
3**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/140448 A1

Descripción:

Páginas 39 en el idioma original

Páginas 37 en español

Reivindicaciones: Número (s) 48

Figuras: Número (s) 1

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

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

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

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, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa 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 designs the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetable varieties and denominations of origin; its renewal, assignment change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights actions and processes that we promote or are promoted against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

11 June 1998

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

Signature

John Meidahl Petersen

Patent Department

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIO

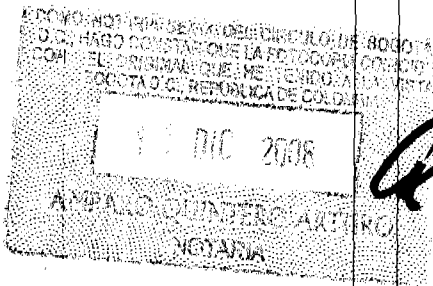
Firma

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 430 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Consul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

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

John Meidahl Petersen,

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

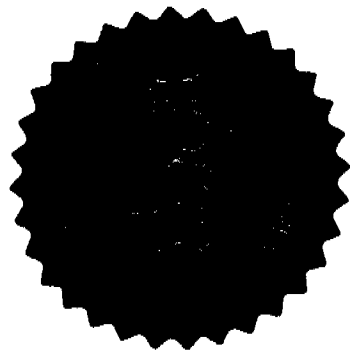
H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto 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

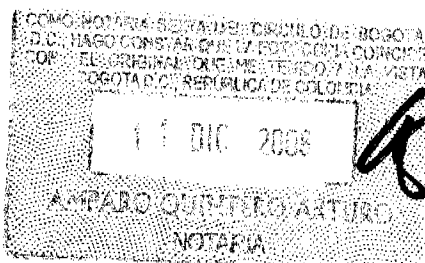


Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE
ILSE GREBY
COPENHAGUE, EL 11 JUNIO 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

[Signature]
[Illegible text]



Notary Public of the
Denmark

COMO NOTARIA SECTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA
CON EL ORIGINAL QUE PRESENTO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

DIC. 2008

ARTURO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

62

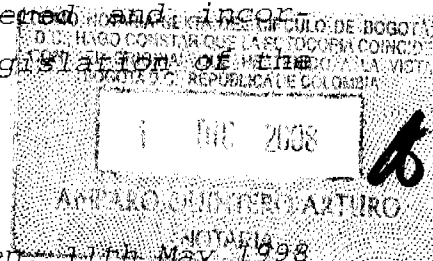
ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVS-MINISTERIET



The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

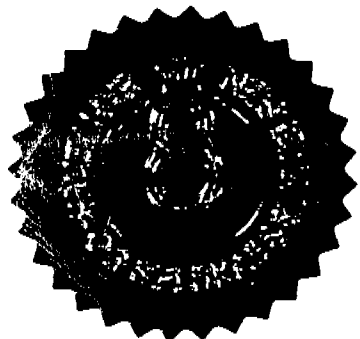
"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

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
Pia Sødequist



THE TRUE SIGNATURE OF
P. A. SØDEQUIST
EMPLOYED.

18 MAY 1998
FOR THE MINISTER OF FOREIGN AFFAIRS.
E. A.
[Signature]
INGEBERG ELGAARD

71

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 :

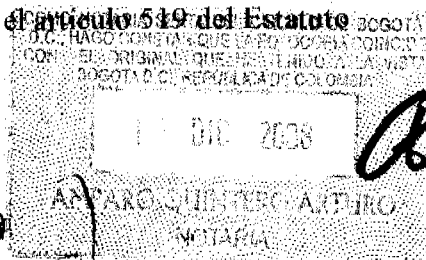
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

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 cuerdo 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.

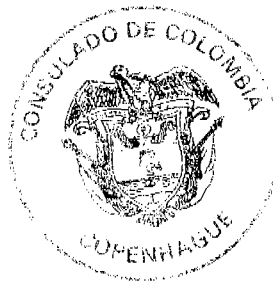
"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.



CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

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



24/

651248

98

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 PÁEZ. Da 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

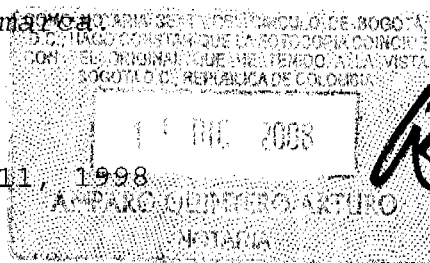
atestigua que

*"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

Nº 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
90 JUN 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
054033
SUVA FIRMA APARECE EN DOCUMENTO DESEMPEÑO 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
COMO NOTARIO SEÑALA DEL ARCHIVO DE BOGOTÁ D.C. HACER CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE LE ENVIÓ A LA JUSTA BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
1 DIC 2002
AMPAARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LYS) FIRMADO POR

Paul A. Gorrato

CONCIERNO CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (SOLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA, 14 JUL. 1998

REPUBLICA DE COLOMBIA
Notario Publico
SANTAFE DE BOGOTA

COMO NOTARIO DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COMIENZO POR EL ORIGINAL QUE ME FUE ENTREGADA EN LA CIUDAD DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

1 DIC 2008

ANTONIO GUINTERO ARYR
NOTARIA

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

TELÉFONO: (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

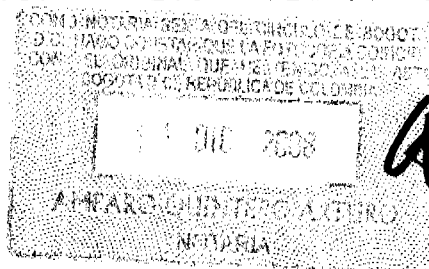
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEPTIMA

RECONOCIMIENTO Y FIRMAS

Bogotá, D. C.

14 AGO. 1998

Aquí MI, PABLO MENDEZ BARRAJA S.

ELABORA DE LA DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Compania (s) (s) (s)

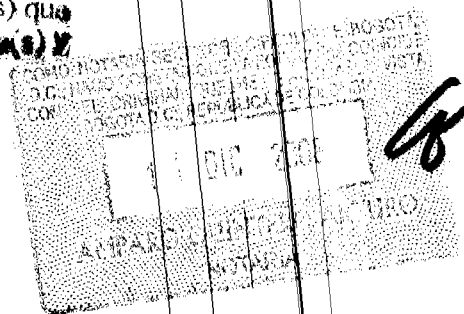
[Handwritten signature]

2899424
438019

832 - 31429

de mi(s) en Buzo 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.



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
[Circular notary stamp]

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 November 2008 (20.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/140448 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/137 (2006.01) A61K 31/403 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01) A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/011362

(22) International Filing Date: 11 May 2007 (11.05.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **MORILLO, Connie, Sanchez** [DK/US]; 17 Deborah Lane, West Milford, NJ 07480 (US). **WOLINSKY, Toni, D.** [US/US]; 131 Pleasant Street, Haverth, NJ 07641 (US).

(74) Agent: **KALINCHAK, Stephen, G.**; Lundbeck Research USA, Inc., 215 College Road, Paramus, NJ 07652 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AU, 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, ME, 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, 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



WO 2008/140448 A1

(54) Title: 5-HTP COMBINATION THERAPY

(57) Abstract: The present invention relates to combination therapies and pharmaceutical compositions comprising a combination of 5-hydroxytryptophan and a serotonin reuptake inhibitor. The present invention provides a pharmaceutical composition comprising (i) a serotonin reuptake inhibitor and (ii) 5-hydroxytryptophan. The present invention further provides a pharmaceutical composition comprising (i) 5-hydroxytryptophan in an amount ranging from about 1 mg to about 75 mg; and (ii) a serotonin reuptake inhibitor. The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising (i) a subclinical dose of a serotonin reuptake inhibitor; and (ii) 5-hydroxytryptophan.

K
13

5-HTP COMBINATION THERAPY

Field of Invention

5

The present invention relates to combination therapies and pharmaceutical compositions comprising a combination of 5-hydroxytryptophan and a serotonin reuptake inhibitor with improved efficacy.

10 Background of the Invention

5-hydroxytryptophan (5-HTP) is the direct precursor to serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT). *In vivo*, 5-HTP is decarboxylated to produce 5-HT. 5-HT levels in the brain are dependent on levels of 5-HTP in the central nervous system (CNS). No transport molecules are necessary to transport 5-HTP across the blood-brain barrier. 5-HTP has been clinically shown to increase production of serotonin in the brain and therefore 5-HTP administration has been suggested as a treatment for patients with mild or moderate depression (for review, see Meyers, S., *Altern Med Rev.* 2000 Feb, 5(1):64-71; and Birdsall, T.C., *Altern Med Rev.* 1998 Aug; 3(4):271-80).

Serotonin reuptake inhibitors (SRIs) have become first choice therapeutics in the treatment of affective disorders, especially depression, because they are effective, well tolerated and have a favorable safety profile compared to the classic tricyclic antidepressants.

However, there is virtually no pharmaceutical treatment known that does not, apart from its benefits to patients, also carry some degree of risk of

14
A

adverse side effects. 5-HTP monotherapy has been associated with gastrointestinal (nausea, vomiting, diarrhea) and psychopathological (acute anxiety state, hypomania) side effects in open studies with human patients (Zmilacher, K., Battegay, R. and Gastpar, M., *Neuropsychobiology*. 1988, 20(1):28-35; Gijssman, H.J., et al., *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Apr, 22(2):183-9). 5-HTP administration has been implicated as a possible cause of Eosinophilia-Myalgia Syndrome (for review, see Das, Y.T., et al., *Toxicol Lett*. 2004 Apr 15; 150(1):111-22.). One approach to managing these risks of side effects may be to lower the dose of 5-HTP.

10

With respect to SRIs, possible side effects to be balanced against the known benefits of SRIs and to be managed may include sexual dysfunction and sleep disturbances. Many patients experience delayed onset of a therapeutic effect during SRI monotherapy. Further clinical studies on depression and anxiety disorders indicate that more than 30% of patients treated with SRI monotherapy as a class are non-responsive.

15

Observations about the varying potentiation effects of different SRIs when administered with 5-HTP in various animal models have been noted. For example, Sanchez, C. and Hyttel, J., *European Journal of Pharmacology* (1994) 264:241-247 observed that a subeffective dose of L, 5-HTP greatly potentiated the antiaggressive effect of citalopram and paroxetine in an isolation-induced aggression mouse model.

20

C. Sanchez, *European Journal of Pharmacology* (2003) 464:155-158, also tested co-administration of L, 5-HTP with citalopram or escitalopram in an ultrasonic vocalization rat model for anxiety. In that model, in which ultrasonic vocalization is theorized to mimic panic anxiety in the rat, it was observed that the anxiolytic response to co-treatment of L, 5-HTP with

25

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000
1001
1002
1003
1004
1005
1006
1007
1008
1009
1010
1011
1012
1013
1014
1015
1016
1017
1018
1019
1020
1021
1022
1023
1024
1025
1026
1027
1028
1029
1030
1031
1032
1033
1034
1035
1036
1037
1038
1039
1040
1041
1042
1043
1044
1045
1046
1047
1048
1049
1050
1051
1052
1053
1054
1055
1056
1057
1058
1059
1060
1061
1062
1063
1064
1065
1066
1067
1068
1069
1070
1071
1072
1073
1074
1075
1076
1077
1078
1079
1080
1081
1082
1083
1084
1085
1086
1087
1088
1089
1090
1091
1092
1093
1094
1095
1096
1097
1098
1099
1100
1101
1102
1103
1104
1105
1106
1107
1108
1109
1110
1111
1112
1113
1114
1115
1116
1117
1118
1119
1120
1121
1122
1123
1124
1125
1126
1127
1128
1129
1130
1131
1132
1133
1134
1135
1136
1137
1138
1139
1140
1141
1142
1143
1144
1145
1146
1147
1148
1149
1150
1151
1152
1153
1154
1155
1156
1157
1158
1159
1160
1161
1162
1163
1164
1165
1166
1167
1168
1169
1170
1171
1172
1173
1174
1175
1176
1177
1178
1179
1180
1181
1182
1183
1184
1185
1186
1187
1188
1189
1190
1191
1192
1193
1194
1195
1196
1197
1198
1199
1200
1201
1202
1203
1204
1205
1206
1207
1208
1209
1210
1211
1212
1213
1214
1215
1216
1217
1218
1219
1220
1221
1222
1223
1224
1225
1226
1227
1228
1229
1230
1231
1232
1233
1234
1235
1236
1237
1238
1239
1240
1241
1242
1243
1244
1245
1246
1247
1248
1249
1250
1251
1252
1253
1254
1255
1256
1257
1258
1259
1260
1261
1262
1263
1264
1265
1266
1267
1268
1269
1270
1271
1272
1273
1274
1275
1276
1277
1278
1279
1280
1281
1282
1283
1284
1285
1286
1287
1288
1289
1290
1291
1292
1293
1294
1295
1296
1297
1298
1299
1300
1301
1302
1303
1304
1305
1306
1307
1308
1309
1310
1311
1312
1313
1314
1315
1316
1317
1318
1319
1320
1321
1322
1323
1324
1325
1326
1327
1328
1329
1330
1331
1332
1333
1334
1335
1336
1337
1338
1339
1340
1341
1342
1343
1344
1345
1346
1347
1348
1349
1350
1351
1352
1353
1354
1355
1356
1357
1358
1359
1360
1361
1362
1363
1364
1365
1366
1367
1368
1369
1370
1371
1372
1373
1374
1375
1376
1377
1378
1379
1380
1381
1382
1383
1384
1385
1386
1387
1388
1389
1390
1391
1392
1393
1394
1395
1396
1397
1398
1399
1400
1401
1402
1403
1404
1405
1406
1407
1408
1409
1410
1411
1412
1413
1414
1415
1416
1417
1418
1419
1420
1421
1422
1423
1424
1425
1426
1427
1428
1429
1430
1431
1432
1433
1434
1435
1436
1437
1438
1439
1440
1441
1442
1443
1444
1445
1446
1447
1448
1449
1450
1451
1452
1453
1454
1455
1456
1457
1458
1459
1460
1461
1462
1463
1464
1465
1466
1467
1468
1469
1470
1471
1472
1473
1474
1475
1476
1477
1478
1479
1480
1481
1482
1483
1484
1485
1486
1487
1488
1489
1490
1491
1492
1493
1494
1495
1496
1497
1498
1499
1500
1501
1502
1503
1504
1505
1506
1507
1508
1509
1510
1511
1512
1513
1514
1515
1516
1517
1518
1519
1520
1521
1522
1523
1524
1525
1526
1527
1528
1529
1530
1531
1532
1533
1534
1535
1536
1537
1538
1539
1540
1541
1542
1543
1544
1545
1546
1547
1548
1549
1550
1551
1552
1553
1554
1555
1556
1557
1558
1559
1560
1561
1562
1563
1564
1565
1566
1567
1568
1569
1570
1571
1572
1573
1574
1575
1576
1577
1578
1579
1580
1581
1582
1583
1584
1585
1586
1587
1588
1589
1590
1591
1592
1593
1594
1595
1596
1597
1598
1599
1600
1601
1602
1603
1604
1605
1606
1607
1608
1609
1610
1611
1612
1613
1614
1615
1616
1617
1618
1619
1620
1621
1622
1623
1624
1625
1626
1627
1628
1629
1630
1631
1632
1633
1634
1635
1636
1637
1638
1639
1640
1641
1642
1643
1644
1645
1646
1647
1648
1649
1650
1651
1652
1653
1654
1655
1656
1657
1658
1659
1660
1661
1662
1663
1664
1665
1666
1667
1668
1669
1670
1671
1672
1673
1674
1675
1676
1677
1678
1679
1680
1681
1682
1683
1684
1685
1686
1687
1688
1689
1690
1691
1692
1693
1694
1695
1696
1697
1698
1699
1700
1701
1702
1703
1704
1705
1706
1707
1708
1709
1710
1711
1712
1713
1714
1715
1716
1717
1718
1719
1720
1721
1722
1723
1724
1725
1726
1727
1728
1729
1730
1731
1732
1733
1734
1735
1736
1737
1738
1739
1740
1741
1742
1743
1744
1745
1746
1747
1748
1749
1750
1751
1752
1753
1754
1755
1756
1757
1758
1759
1760
1761
1762
1763
1764
1765
1766
1767
1768
1769
1770
1771
1772
1773
1774
1775
1776
1777
1778
1779
1780
1781
1782
1783
1784
1785
1786
1787
1788
1789
1790
1791
1792
1793
1794
1795
1796
1797
1798
1799
1800
1801
1802
1803
1804
1805
1806
1807
1808
1809
1810
1811
1812
1813
1814
1815
1816
1817
1818
1819
1820
1821
1822
1823
1824
1825
1826
1827
1828
1829
1830
1831
1832
1833
1834
1835
1836
1837
1838
1839
1840
1841
1842
1843
1844
1845
1846
1847
1848
1849
1850
1851
1852
1853
1854
1855
1856
1857
1858
1859
1860
1861
1862
1863
1864
1865
1866
1867
1868
1869
1870
1871
1872
1873
1874
1875
1876
1877
1878
1879
1880
1881
1882
1883
1884
1885
1886
1887
1888
1889
1890
1891
1892
1893
1894
1895
1896
1897
1898
1899
1900
1901
1902
1903
1904
1905
1906
1907
1908
1909
1910
1911
1912
1913
1914
1915
1916
1917
1918
1919
1920
1921
1922
1923
1924
1925
1926
1927
1928
1929
1930
1931
1932
1933
1934
1935
1936
1937
1938
1939
1940
1941
1942
1943
1944
1945
1946
1947
1948
1949
1950
1951
1952
1953
1954
1955
1956
1957
1958
1959
1960
1961
1962
1963
1964
1965
1966
1967
1968
1969
1970
1971
1972
1973
1974
1975
1976
1977
1978
1979
1980
1981
1982
1983
1984
1985
1986
1987
1988
1989
1990
1991
1992
1993
1994
1995
1996
1997
1998
1999
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024
2025
2026
2027
2028
2029
2030
2031
2032
2033
2034
2035
2036
2037
2038
2039
2040
2041
2042
2043
2044
2045
2046
2047
2048
2049
2050
2051
2052
2053
2054
2055
2056
2057
2058
2059
2060
2061
2062
2063
2064
2065
2066
2067
2068
2069
2070
2071
2072
2073
2074
2075
2076
2077
2078
2079
2080
2081
2082
2083
2084
2085
2086
2087
2088
2089
2090
2091
2092
2093
2094
2095
2096
2097
2098
2099
2100
2101
2102
2103
2104
2105
2106
2107
2108
2109
2110
2111
2112
2113
2114
2115
2116
2117
2118
2119
2120
2121
2122
2123
2124
2125
2126
2127
2128
2129
2130
2131
2132
2133
2134
2135
2136
2137
2138
2139
2140
2141
2142
2143
2144
2145
2146
2147
2148
2149
2150
2151
2152
2153
2154
2155
2156
2157
2158
2159
2160
2161
2162
2163
2164
2165
2166
2167
2168
2169
2170
2171
2172
2173
2174
2175
2176
2177
2178
2179
2180
2181
2182
2183
2184
2185
2186
2187
2188
2189
2190
2191
2192
2193
2194
2195
2196
2197
2198
2199
2200
2201
2202
2203
2204
2205
2206
2207
2208
2209
2210
2211
2212
2213
2214
2215
2216
2217
2218
2219
2220
2221
2222
2223
2224
2225
2226
2227
2228
2229
223

18.16

Brief Description of the Figures

- Figure 1. Effect of escitalopram and fluoxetine alone and in combination with 5-HTP on extra-cellular 5-HT in frontal cortex in freely moving rats. 5-HTP (25 mg/kg, s.c.) administered to rats at 60 minutes following injection of escitalopram (0.5 mg/kg s.c.) (n=7) or fluoxetine (10 mg/kg, s.c.) (n=6).

Detailed Description of the Invention

- 10 The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising 5-hydroxytryptophan and a serotonin reuptake inhibitor.

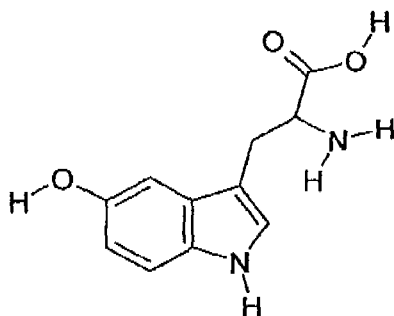
- As used herein, "subclinical dose" shall mean a dose in an amount less than the lowest dose that is approved as a monotherapy for marketing by a governmental regulatory agency as of the priority filing date of this application.

- As used herein, "allosteric modulator" shall mean an SRI that has a Z-factor of greater than 0 (zero), which shall be determined by the method described herein.

- As used herein, "serotonin dual action compound" shall mean a compound that both 1) binds to the primary binding site of the serotonin transporter having an IC_{50} value of less than about 50 nM, and 2) binds to an allosteric site of the serotonin transporter having a Z-factor greater than zero (0), as determined by the methods described herein. In a further embodiment, the serotonin dual action compound further binds to the primary binding site of the serotonin transporter having an IC_{50} value of less than about 10 nM.

14

5-hydroxytryptophan (5-HTP) is an aromatic amino acid naturally produced in the body from amino acid L-tryptophan. 5-HTP is the direct precursor to 5-HT. The formula of 5-HTP is shown below as Formula I.



Formula I

5-HTP is also known as 2-amino-3-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)-propanoic acid ($C_{11}H_{12}N_2O_3$). Throughout the description and the claims, "5-HTP" and "5-hydroxytryptophan" are intended to include any form of the amino acid 5-hydroxytryptophan, including the base (zwitter ion), pharmaceutically acceptable salts, hydrates or solvates of the base or salt, as well as anhydrides, and also amorphous, or crystalline forms. As used herein, "pharmaceutically acceptable salts" includes salts with pharmaceutically acceptable acids or bases. With respect to 5-HTP, such salts may be formed with pharmaceutically acceptable bases, particularly strong bases such as sodium potassium or ammonium hydroxide. Such salts of 5-HTP may also be formed with pharmaceutically acceptable acids, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, maleic acid, oxalic acid, tartaric acid and the like. Accordingly, 5-HTP may be used in the form of an acid addition salt, or in the form of a zwitter ion hydrate, zwitter ion monohydrate, or zwitter ion anhydrate.

18
19

For the purposes of this invention, 5-HTP may be in a racemic mixture or as the substantially pure D-enantiomer, D-5-hydroxytryptophan, or as the substantially pure L-enantiomer, L-5-hydroxytryptophan.

- 5 One aspect of the present invention relates to a pharmaceutical composition comprising 5-HTP for use in a combination therapy with an SRI.

- Another aspect of the present invention provides a pharmaceutical
10 composition comprising (i) 5-hydroxytryptophan in an amount ranging from about 1 mg to about 75 mg; and (ii) a serotonin reuptake inhibitor.

- In accordance with the present invention described herein, 5-HTP may be used to augment and/or provide an earlier onset of the therapeutic effect of
15 serotonin reuptake inhibitors. Further, as part of the present invention, lower doses of 5-HTP when used in combination therapy may augment and/or provide an earlier onset of the therapeutic effect of an SRI. In one embodiment of the invention, 5-HTP in an amount ranging from about 1 mg to about 75 mg is coadministered with an SRI. In another embodiment of
20 the invention, 5-HTP in an amount ranging from about 3 mg to about 50 mg is coadministered with an SRI. In still another embodiment of the invention, 5-HTP in an amount ranging from about 10 mg to about 50 mg is coadministered with an SRI.

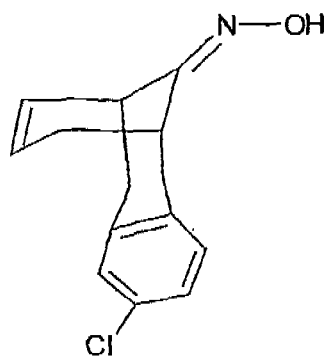
- 25 As used herein, augmenting shall mean improving the therapeutic effect and/or potentiating the effect of an SRI.

Many compounds with serotonin reuptake inhibiting effect have been described in the literature. Any pharmacologically active compound, which

primarily or partly exerts its therapeutic effect by binding to the primary ligand binding site of the serotonin transporter to inhibit serotonin reuptake in the central nervous system (CNS), may benefit from augmentation with 5-HTP.

5

- The following list contains a number of serotonin reuptake inhibitors which may benefit from augmentation or combined administration with 5-HTP: citalopram, escitalopram, fluoxetine, R-fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, duloxetine, dapoxetine, nefazodone, imipramine,
- 10 imipramine N-oxide, desipramine, pirandamine, dazepinil, nefopam, befuraline, fezolamine, femoxetine, clomipramine, cianoimipramine, litoxetine, cericlamine, seproxetine, WY 27587, WY 27866, imeldine, ifoxetine, tiflucarbine, viqualine, milnacipran, bazinaprine, YM 922, S 33005, F 98214-TA, OPC 14523, alaproclate, cyanodothepine,
- 15 trimipramine, quinupramine, dothiepin, amoxapine, nitroxazepine, McN 5652, McN 5707, O1 77, Org 6582, Org 6997, Org 6906, amitriptyline, amitriptyline N-oxide, nortriptyline, CL 255.663, pirlindole, indatraline, LY 113.821, LY 214. 281, CGP 6085 A, RU 25.591, napamezole, diclofensine, trazodone, EMD 68.843, BMY 42.569, NS 2389, sercloreminine,
- 20 nitroquipazine, ademethionine, sibutramine, clovoxamine, desmethybsubitramine, didesmethybsubitramine, clovoxamine vilazodone, N-[(1-[(6-Fluoro-2-napthalenyl)methyl]-4-piperidinyl]amino]carbonyl]-3-pyridine carboxamide, [trans-6-(2-chlorophenyl)-1,2,3,5,6,10b-hexahydropyrrolo-(2,1-a)isoquinoline] (McN 5707), (dl-4-exo-amino-8-chloro-benzo- (b)-bicyclo [3.3.1] nona-2-6 alpha (10 alpha)-diene hydrochloride) (Org 6997), (dl)-(5 alpha,8 alpha,9 alpha)-5,8,9,10-Tetrahydro-5,9-methanobenzocycloocten-8-amine hydrochloride (Org 6906), -[2-[4[(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinyl]ethyl]-3-isopropyl-6-(methylsulphonyl)-3,4-dihydro-1H-2,1,3-benzothiadiazine-2,2-
- 25



(Org 6582).

In one embodiment, the serotonin reuptake inhibitor is selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, duloxetine, dapoxetine, nefazodone, imipramine, femoxetine and clomipramine or a pharmaceutically acceptable salt of any of these compounds.

As used herein, the term selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) means an inhibitor of monoamine transporters, which has a stronger inhibitory effect at the serotonin transporter (SERT) than the norepinephrine transporter as measured by *in vitro* reuptake inhibitory potency.

SSRIs are to be considered as part of the class serotonin reuptake inhibitors and therefore may be used according to the present invention. Thus, in a further embodiment, the SRI may be an SSRI such as citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, sertraline, or paroxetine.

The compounds mentioned above may be used in the form of the racemate or the pure enantiomer. In some embodiments of the present invention, citalopram is in the form of the racemate, or racemic mixture of

2A

the *R*-(-)-enantiomer (*R*-citalopram) and the *S*-(+)-enantiomer (*S*-citalopram).

5 In another embodiment, *S*-citalopram, also known as escitalopram, is the pure enantiomer. The IUPAC name for escitalopram is *S*-(+)-1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(*p*-fluorophenyl)-5-phthalanecarbonitrileoxalate.

10 In another embodiment, paroxetine is the pure enantiomer. The IUPAC name for paroxetine is (3*S*, 4*R*)-3-((1,3-benzodioxol-5-yl)oxy)methyl)-4-(4-fluorophenyl)-piperidine.

15 The compounds mentioned above may be used in the form of the free base or in the form of a pharmaceutically acceptable salt, such as an acid addition salt, the latter being obtainable by a reaction of the base form with an appropriate acid. Each of the serotonin reuptake inhibitors specified above is intended to be an individual embodiment. Accordingly, each compound may be claimed individually.

20 For example, citalopram may be used in the form of the hydrobromide or the free base; escitalopram in the form of the oxalate, hydrobromide, or the free base; fluoxetine and sertraline in the form of the hydrochloride; paroxetine in the form of the hydrochloride or the mesylate; and fluvoxamine in the form of the maleate.

25 In another embodiment of the invention, the SRI may be an allosteric modulator.

As used herein, "allosteric modulator" shall mean an SRI that has a Z-factor of greater than 0 (zero), which shall be determined by the method described herein.

- 5 In a further embodiment, the allosteric modulator may be selected from escitalopram and paroxetine.

In still further embodiments, the SRI may be a serotonin dual action compound.

10

As defined herein, a "serotonin dual action compound" shall mean a compound that both 1) binds to the primary binding site of the serotonin transporter having an IC_{50} value of less than about 50 nM, and 2) binds to an allosteric site of the serotonin transporter having a Z-factor greater than

15 zero (0), as determined by the methods described herein.

In a further embodiment, the serotonin dual action compound further binds to the primary binding site of the serotonin transporter having an IC_{50} value of less than about 10 nM.

20

In another embodiment, the serotonin dual action compound may be selected from escitalopram and paroxetine.

- 25 As mentioned above, the combination of 5-HTP with an SRI unexpectedly shows a synergistic effect on the central nervous system. Thus in one embodiment of the invention, lower doses of 5-HTP than normally used in monotherapy may be used in combination with a dose of serotonin reuptake inhibitor normally used in monotherapy to augment the 5-HT

output and thereby may provide an earlier onset of the therapeutic effect of serotonin reuptake inhibitors.

5 In some embodiments, the amount of 5-HTP to be used in combination therapy may range from about 1 to about 75 mg per day, such as from about 3 to about 50 mg per day, or from about 10 to about 50 mg per day. Pharmaceutical compositions of the present invention may therefore comprise from about 1 to about 75 mg, such as from about 3 to about 50 mg, or from about 10 to about 50 mg 5-HTP.

10 Serotonin reuptake inhibitors, and serotonin dual action compounds, including the SSRIs and allosteric modulators specifically mentioned hereinabove, differ both in molecular weight and in activity. As a consequence, the amount of serotonin reuptake inhibitor or serotonin dual
15 action compound used in combination therapy depends on the nature of said serotonin reuptake inhibitor. In one embodiment, the serotonin reuptake inhibitor, serotonin dual action compound, SSRI or allosteric modulator, is administered in a therapeutically effective amount.

20 In another embodiment of the invention, the pharmaceutical composition contains a therapeutically effective amount of escitalopram. In a further embodiment of the invention, the pharmaceutical composition contains from 5 mg to 30 mg of escitalopram. Also included in the present invention is the administration of such pharmaceutical compositions to a patient in
25 need thereof, so that the daily dose ranges of escitalopram are 5 mg to 30 mg per day.

In another embodiment of the invention, the pharmaceutical composition contains a therapeutically effective amount of paroxetine. In a further

24

embodiment of the invention, the pharmaceutical composition contains from 10 mg to 60 mg of paroxetine. Also included in the present invention is the administration of such pharmaceutical compositions to a patient in need thereof, so that the daily dose ranges of paroxetine are 10 mg to 60
5 mg per day.

In accordance with the present invention, combination therapy using 5-HTP with a subclinical dose of an SRI normally used in monotherapy may have the advantage that a beneficial central nervous system effect may be
10 obtained in the large number of patients that do not respond to conventional monotherapy with SRIs.

It has unexpectedly been shown that subclinical doses of an SRI may be used in combination with 5-HTP to augment and/or provide an earlier onset
15 of the therapeutic effect of the SRI.

In a further aspect of the invention, combination therapy using 5-HTP with a subclinical dose of serotonin reuptake inhibitor, may be used to augment the therapeutic effect and/or to reduce side-effects associated with larger
20 amounts of SRI used in monotherapy.

Accordingly, one aspect of the present invention relates to a pharmaceutical composition comprising (i) a subclinical dose of a serotonin reuptake inhibitor; and (ii) 5-hydroxytryptophan.
25

As used herein, "subclinical dose" shall mean a dose in an amount less than the lowest dose that is approved as a monotherapy for marketing by a governmental regulatory agency as of the priority filing date of this patent application.

2X
10

- In further embodiments of the invention, the amount of 5-HTP to be used in combination therapy may range from about 1 mg to about 600 mg per day, such as from about 25 mg to about 300 mg per day, or from about 50 mg to about 200 mg per day. Pharmaceutical compositions of the present invention may therefore comprise from about 1 mg to about 600 mg, such as from about 25 mg to about 300 mg, or from about 50 mg to about 200 mg 5-HTP.
- 10 In another embodiment, the serotonin reuptake inhibitor is selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, duloxetine, dapoxetine, nefazodone, imipramine, femoxetine and clomipramine or a pharmaceutically acceptable salt of any of these compounds.
- 15 In a further embodiment, the SRI may be an SSRI, such as citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, sertraline, or paroxetine.
- In another embodiment of the invention, the SRI may be an allosteric modulator.
- 20 In a further embodiment, the allosteric modulator may be selected from escitalopram and paroxetine.
- 25 In other embodiments, the SRI may be a serotonin dual action compound. In still other embodiments, the serotonin dual action compound may be selected from escitalopram and paroxetine.

20
2

- Accordingly, one embodiment of the present invention includes a pharmaceutical composition comprising a subclinical dose of an allosteric modulator and 5-HTP, wherein the composition comprises 5-HTP in an amount ranging from about 1 mg to about 600 mg, from about 25 mg to about 300 mg, or from about 50 mg to about 200 mg. Another embodiment includes a pharmaceutical composition comprising a subclinical dose of a serotonin dual action compound and 5-HTP, wherein the composition comprises 5-HTP in an amount ranging from about 1 mg to about 600 mg, from about 25 mg to about 300 mg, or from about 50 mg to about 200 mg.
- Also included in the present invention is the administration of such pharmaceutical compositions to a patient in need thereof, so that the daily dose ranges are from about 1 mg to about 600 mg per day, or about 25 mg to about 300 mg per day, or about 50 mg to 200 mg per day
- In one aspect of the invention, the pharmaceutical composition comprises a subclinical dose of escitalopram. For example, the pharmaceutical composition may comprise escitalopram in an amount less than 5 mg.
- In yet another aspect of the invention, the pharmaceutical composition comprises escitalopram in an amount less than 5 mg and 5-HTP in an amount ranging from about 1 mg to about 600 mg. In another embodiment of the invention, the pharmaceutical composition comprises escitalopram in an amount less than 5 mg and 5-HTP in an amount ranging from about 25 mg to about 300 mg. In still another embodiment of the invention, the pharmaceutical composition comprises escitalopram in an amount less than 5 mg and 5-HTP in an amount ranging from about 50 mg to about 200 mg.

In a further embodiment of the invention, the pharmaceutical composition comprises escitalopram in an amount from about 0.1 mg to about 4.9 mg. In another embodiment, the pharmaceutical composition comprises escitalopram in an amount from about 0.5 mg to about 4.5 mg. In still
5 another embodiment, the pharmaceutical composition comprises escitalopram in an amount from about 1 mg to about 4 mg.

In one aspect of the invention, the pharmaceutical composition comprises a subclinical dose of paroxetine. In one aspect of the invention, the
10 pharmaceutical composition comprises paroxetine in an amount less than 10 mg.

In another aspect of the invention, the pharmaceutical composition comprises paroxetine in an amount less than 10 mg and 5-HTP in an
15 amount ranging from about 1 mg to about 600 mg. In another embodiment of the invention, the pharmaceutical composition comprises paroxetine in an amount less than 10 mg and 5-HTP in an amount ranging from about 25 mg to about 300 mg. In still another embodiment of the invention, the
20 pharmaceutical composition comprises paroxetine in an amount less than 10 mg and 5-HTP in an amount ranging from about 50 mg to about 200 mg.

In a further embodiment of the invention, the pharmaceutical composition comprises paroxetine in an amount from about 0.1 mg to about 9.9 mg. In
25 another embodiment, the pharmaceutical composition comprises paroxetine in an amount from about 0.5 mg to about 9.5 mg. In still another embodiment, the pharmaceutical composition comprises paroxetine in an amount from about 1 mg to about 9 mg.

21

Another aspect of the present invention relates to a pharmaceutical composition comprising (i) a serotonin reuptake inhibitor; and (ii) 5-hydroxytryptophan.

- 5 In further embodiments of the invention, the amount of 5-HTP to be used in combination therapy may range from about 1 mg to about 600 mg per day, such as from about 25 mg to about 300 mg per day, or from about 50 mg to about 200 mg per day. Pharmaceutical compositions of the present invention may therefore comprise from about 1 mg to about 600 mg, such
10 as from about 25 mg to about 300 mg, or from about 50 mg to about 200 mg 5-HTP.

- In another embodiment, the serotonin reuptake inhibitor is selected from citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine,
15 venlafaxine, duloxetine, dapoxetine, nefazodone, imipramine, femoxetine and clomipramine or a pharmaceutically acceptable salt of any of these compounds.

- In a further embodiment, the SRI may be an SSRI, such as citalopram,
20 escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, sertraline, or paroxetine.

In another embodiment of the invention, the SRI may be an allosteric modulator.

- 25 In a further embodiment, the allosteric modulator may be selected from escitalopram and paroxetine.

In other embodiments, the SRI may be a serotonin dual action compound. In still other embodiments, the serotonin dual action compound may be selected from escitalopram and paroxetine.

5 Accordingly, one embodiment of the present invention includes a pharmaceutical composition comprising an allosteric modulator and 5-HTP, wherein the composition comprises 5-HTP in an amount ranging from about 1 mg to about 600 mg, from about 25 mg to about 300 mg, or from about 50 mg to about 200 mg. Also included in the present invention is the
10 administration of such pharmaceutical compositions to a patient in need thereof, so that the daily dose ranges are from about 1 mg to about 600 mg per day, or about 25 mg to about 300 mg per day, or about 50 mg to 200 mg per day

15 In one aspect of the invention, the pharmaceutical composition comprises escitalopram. For example, the pharmaceutical composition may comprise escitalopram in an amount ranging from about 5 mg to about 30 mg.

In yet another aspect of the invention, the pharmaceutical composition
20 comprises escitalopram in an amount from about 5 mg to about 30 mg and 5-HTP in an amount ranging from about 1 mg to about 600 mg. In another embodiment of the invention, the pharmaceutical composition comprises escitalopram in an amount from about 5 mg to about 30 mg and 5-HTP in an amount ranging from about 25 mg to about 300 mg. In still another
25 embodiment of the invention, the pharmaceutical composition comprises escitalopram in an amount ranging from about 5 mg to about 30 mg and 5-HTP in an amount ranging from about 50 mg to about 200 mg.

33

In one aspect of the invention, the pharmaceutical composition comprises paroxetine. In one aspect of the invention, the pharmaceutical composition comprises paroxetine in an amount ranging from about 10 mg to about 60 mg.

5

In another aspect of the invention, the pharmaceutical composition comprises paroxetine in an amount from about 10 mg to about 60 mg and 5-HTP in an amount ranging from about 1 mg to about 600 mg. In another embodiment of the invention, the pharmaceutical composition comprises paroxetine in an amount from about 10 mg to about 60 mg and 5-HTP in an amount ranging from about 25 mg to about 300 mg. In still another embodiment of the invention, the pharmaceutical composition comprises paroxetine in an amount from about 10 mg to about 60 mg and 5-HTP in an amount ranging from about 50 mg to about 200 mg.

15

Aromatic amino acid decarboxylases that degrade 5-HTP to serotonin are widely distributed throughout the body. A peripheral decarboxylation inhibitor can be administered in combination with 5-HTP to prevent the degradation of 5-HTP to serotonin.

20

Thus, the pharmaceutical composition may further comprise a peripheral decarboxylation inhibitor. Peripheral decarboxylation inhibitors include, but are not limited to, carbidopa, L- α -methyldopa, monofluoromethyldopa, difluoromethyldopa and benserazide.

25

Pharmaceutical compositions of the present invention may contain carbidopa in an amount ranging from about 100 mg to about 150 mg.

- According to the invention, the pharmaceutical compositions described herein may be administered in any suitable way, e.g. orally or parentally, 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
- 5 for injection. In one embodiment of the present invention, the composition is administered in the form of a solid pharmaceutical entity, suitably as a tablet or a capsule or in the form of a suspension, solution or dispersion for injection.
- 10 Methods for the preparation of solid pharmaceutical compositions are well known in the art. For example, tablets may thus be prepared by mixing the active ingredients with ordinary adjuvants and/or diluents and subsequently compressing the mixture in a convenient tableting machine. Examples of adjuvants or diluents comprise: corn starch, lactose, talcum, magnesium
- 15 stearate, gelatin, gums, and the like. Other adjuvants or additives such as colorings, aroma, preservatives, etc. may also be used provided that they are compatible with the active ingredients.

- The pharmaceutical compositions can be administered as part of the
- 20 claimed invention as an oral dose form, such as a solid dose form, typically tablets or capsules, or as a liquid oral dose form. The pharmaceutical compositions described herein are most conveniently administered in unit dosage forms such as tablets or capsules. For example, such tablets or capsules may contain 5-HTP in amounts ranging from about 1 to about 600
- 25 mg, or from about 25 mg to about 300 mg, or from about 10 to 50 mg.

To prepare the pharmaceutical composition of this invention, an appropriate amount of 5-HTP and/or serotonin reuptake inhibitor, in salt form or base form, is combined in an intimate admixture with a

35

pharmaceutically acceptable carrier, which can take a wide variety of forms depending on the form desired for administration. Those pharmaceutical compositions may be in unitary dosage form suitable for administration orally, rectally, percutaneously, or by parenteral injection. For example, in
5 preparing the compositions in oral dosage form, any of the usual pharmaceutical media, such as water, glycols, oils, alcohols, and the like, may be incorporated in the form of oral liquid preparations. Oral liquid preparations may be suspensions, syrups, elixirs, and solutions. In
10 preparing the compositions in oral dosage form, any of the usual pharmaceutical media, such as starches, sugars, kaolin, lubricants, binders, disintegrating agents, and the like, may be incorporated in the form of solid carriers. Oral solid preparations may be powders, pills, capsules and tablets. Because of their ease in administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage form, in which
15 case solid pharmaceutical carriers would be employed.

It is especially advantageous to formulate the aforementioned pharmaceutical compositions in a unitary dosage form for ease of administration and uniformity of dosage. As used herein, unitary dosage
20 form means physically discrete units suitable as unitary dosages, each unit containing a predetermined quantity of 5-HTP and/or serotonin reuptake inhibitor calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with the required pharmaceutical carrier. Examples of unitary dosage forms are tablets (including scored coated tablets), capsules, pills, powder
25 packets, wafers, injectable solutions or suspensions, and the like, and combinations thereof.

5-HTP may be administered before, during or after the administration of the SRI provided that the time between administration of 5-HTP and the

36
37

administration of the SRI is such that ingredients are allowed to act synergistically on the central nervous system. When simultaneous administration of 5-HTP and an SRI is envisaged, a single composition containing both an SRI and 5-HTP may be particularly convenient.

5 Alternatively, the serotonin reuptake inhibitor and 5-HTP may be administered separately in the form of suitable compositions. Such pharmaceutical compositions may further comprise a peripheral decarboxylation inhibitor. The compositions may be prepared as described hereinabove. Thus, such compositions may comprise an SRI and a

10 peripheral decarboxylation inhibitor, such as carbidopa. Other compositions may comprise 5-HTP and a peripheral decarboxylation inhibitor, such as carbidopa. Such compositions may be administered simultaneously, such as in a single tablet, and the like, or may be administered separately, such as in separate compositions or tablets, and

15 the like.

The present invention also comprises 5-HTP and an SRI as a combination preparation for simultaneous, separate or sequential use in psychiatric drug therapy. Such compositions may comprise, for example, a kit

20 comprising discrete unit dosage forms containing 5-HTP and discrete unit dosage forms of an SRI, all contained in the same container or pack, e.g. a blister pack. Such pharmaceutical compositions may further comprise a peripheral decarboxylation inhibitor. The above mentioned compositions are made in accord with any aspects of the present invention described

25 herein.

In some embodiments, the invention relates to a kit comprising a subclinical dose of an SRI and 5-HTP. In some embodiments, the invention relates to a kit comprising a subclinical dose of serotonin reuptake inhibitor

and 5-HTP in an amount ranging from about 1 mg to about 600 mg, in an amount ranging from about 25 mg to about 300 mg or in an amount ranging from about 50 mg to about 200 mg.

- 5 In some embodiments, the invention relates to a kit comprising an SRI and 5-HTP in an amount ranging from about 1 mg to about 75 mg, in an amount ranging from about 3 mg to about 50 mg or in an amount ranging from about 10 mg to about 50 mg.
- 10 In other embodiments, the invention relates to a kit comprising an SRI and 5-HTP. In some embodiments, the invention relates to a kit comprising an SRI and 5-HTP in an amount ranging from about 1 mg to about 600 mg, in an amount ranging from about 25 mg to about 300 mg or in an amount ranging from about 50 mg to about 200 mg.
- 15 In other aspects, the invention relates to the pharmaceutical compositions as described herein comprising 5-HTP and an SRI for use in combination therapy for the treatment of affective disorders. In another aspect of the invention, the invention relates to the pharmaceutical compositions as
- 20 described herein comprising 5-HTP and an SRI for use in combination therapy for the treatment of depression. In still another aspect, the present invention relates to the pharmaceutical compositions as described herein comprising 5-HTP and an SRI for use in combination therapy for the treatment of anxiety disorders.
- 25 Such pharmaceutical compositions may further comprise a peripheral decarboxylation inhibitor.

In other aspects, the invention relates to the use of 5-HTP for the preparation of a pharmaceutical composition to be used in combination with an SRI. In a further aspect, the invention relates to the use of 5-HTP for the preparation of a pharmaceutical composition useful for augmenting
5 and/or providing an earlier onset of the therapeutic effect of an SRI.

In still further aspects, the invention relates to a method of treatment of diseases or disorders responsive to an SRI, comprising administering 5-HTP and an SRI to a human patient in need thereof.

10

A further aspect of the invention relates to use of 5-HTP and an SRI for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of diseases or disorders responsive to the therapeutic effect of an SRI.

15 In another aspect, the invention relates to use of 5-HTP for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of an individual to be treated with or undergoing treatment with an SRI, wherein said individual suffers from diseases or disorders responsive to the therapeutic effect of an SRI. In some aspects, the invention relates to use of 5-HTP for the
20 preparation of a kit for the treatment of an individual to be treated with or undergoing treatment with an SRI, wherein said individual suffers from diseases or disorders responsive to the therapeutic effect of an SRI.

In other embodiments, the invention relates to a method for augmenting
25 and/or providing an earlier onset of the therapeutic effect of an SRI comprising administering 5-HTP to a human patient to be treated with or undergoing treatment with an SRI.

39

In another embodiment, the pharmaceutical compositions as described herein are used in the treatment of depression, anxiety disorders and other affective disorders, eating disorders such as bulimia, anorexia and obesity, phobias, dysthymia, premenstrual syndrome, cognitive disorders, impulse
5 control disorders, attention deficit hyperactivity disorder, and drug abuse, in particular depression.

In further embodiments, the pharmaceutical compositions as described herein are used in the treatment of anxiety disorders includes general
10 anxiety disorder, panic anxiety, obsessive compulsive disorder, acute stress disorder, post trauma stress disorder, or social anxiety disorder.

40
5

Experimental Details

Mouse Forced Swim Test

Male NMRI/BOM mice (18-25 g; Bomholtgaard, Denmark) were used. The mice were housed in plastic cages (35 x 30 x 12 cm), 10 in each and habituated to the animal facilities for at least a week before test. The room temperature (21 +/- 2° C), relative humidity (55 +/- 5%), and air exchange (16 times per h) were automatically controlled. The animals had free access to commercial food pellets and tap water before test.

10

A mouse that is forced to swim in a spatially constrained container will exert a characteristic immobile posture. Pretreatment with an antidepressant will counteract this effect. The test was conducted as described in detail by Sanchez and Meier (*Psychopharmacol.* 129: 197-205; 1997). Briefly, a fully automated test system with 6 swim units (2000 ml glass jars filled with 1200 ml soiled water (23 – 25° C) in which a mouse had been placed previously) was used. The assessment of immobility was performed by image analysis.

20 Thirty minutes after drug or vehicle treatment the mice were treated with 5-HTP and 20 min later the mice were placed into the glass jar and left in the water for a total of 6 min. The accumulated duration of immobility was measured during the last 3 min. A total of 9-18 mice were tested per dose.

25 Rat Microdialysis

Microdialysis in freely moving rats was performed as described in detail by Mørk, A., Kreilgaard, M. and Sanchez, C. (*Neuropharmacology*. 2003 Aug, 45(2):167-73) to study the effect of escitalopram and fluoxetine alone, and

in combination with 5-HTP (25 mg/kg, s.c.) on extracellular serotonin levels.

Briefly, male Sprague-Dawley rats were prepared for microdialysis by surgically implanting intracerebral guide cannulas. A microdialysis probe was inserted through the guide cannula. Perfusion of the microdialysis probe with filtered Ringer solution (146 mM NaCl, 3 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 1.2 mM CaCl₂) was done before the insertion of the probe and continued for the duration of the experiments at a constant flow of 1 µl/minute into the frontal cortex. After stabilization of the animals, testing was initiated by the injection of test compound (escitalopram 0.5 mg/kg, s.c. or fluoxetine 10 mg/kg s.c.). A 20 minute sampling regime was used throughout the experiment. 5-HTP (25 mg/kg, s.c.) was injected 60 minutes following injection of test compound. 5-HT levels in the dialysate were measured in each sample by means of HPLC with electrochemical detection.

Mouse Marble Burying Behavior

Male BALB/cByJ mice (Jackson labs, Bar Harbor, ME) were housed 5/cage upon arrival, at which time they were 7-8 weeks of age. Animals acclimated to the housing facility under standard laboratory conditions for a period of at least one week before testing (lights on at 6:00 AM).

Following a one hour period of acclimation to the test room, animals were dosed with either vehicle (saline) or escitalopram (0.0625, 0.125, or 0.25 mg/kg, i.p.) Thirty minutes later, animals received an injection of vehicle or 5-HTP (2.5 mg/kg, i.p.). Fifteen minutes after the second injection, animals were individually placed into novel cages in which a layer of Aspen Pine bedding on which two parallel rows of 10 marbles each (i.e. twenty total) were placed. After 30 minutes had elapsed, the mice were removed from

12

their test cages and returned to their home cages. The number of fully visible marbles (less than 2/3 covered with bedding) were counted and subtracted from 20 to arrive at the number of marbles buried.

5 Inhibition of ^3H -Serotonin Uptake in Rat Brain Synaptosomes

In order to test compounds at the primary, high-affinity binding site of the serotonin transporter, i.e. determine if a compound is a serotonin reuptake inhibitor, inhibition of the uptake of serotonin (5-HT) is determined.

10

By the following method, the inhibition of the uptake of ^3H -serotonin (^3H -5-HT) (10 nM) in rat brain synaptosomes by test compounds is determined *in vitro*. The method, and also results of serotonin uptake for specific SRIs, is described in Hyttel, J., *Psychopharmacology* 1978, 60:13-18; Hyttel, J.,
15 *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychait.* 1982, 6:277-295; Hyttel, J. & Larsen, *Acta Pharmacol. Tox.* 1985, 56(suppl. 1):146-153; Sanchez, C. and Hyttel, J. *European J. Pharm.* 1994, 264:241-247; and Bøgesø, K., et al, U. S. Patent No. 4,943,590, issued July 24, 1990.

- 20 Procedure: Male Wistar (Mol:Wist) rats (125-250 g) are sacrificed by decapitation and exanguinated. Brain tissue (minus cerebellum) is gently homogenized (glass Teflon homogenizer) in 40 vol (w/v) of ice-cold 0.32M of sucrose containing 1 mM of nialamide. The P2 fraction (synaptosomal fraction) is obtained by centrifugation (600 x g, 10 min and 25000 x g, 55
25 min, 4° C) and suspended in 800 volumes of a modified Krebs-Ringer-phosphate buffer, pH 7.4.

To 400 μl of the synaptosomal suspension (5 mg original tissue) on ice, 100 μl test compound in water is added. After preincubation at 37° C for 5

43

- min, 100 μ l of ^3H -5-HT (final concentration 10 nM) is added and the samples are incubated for 10 min at 37° C. The incubation is terminated by filtering the samples under vacuum through Whatman GF/F filters with a wash of 5 ml buffer containing 10 μ M of unlabelled 5-HT. The filters are
- 5 placed in counting vials and 4 ml of appropriate scintillation fluid (e.g. PicofluorTM15, Packard) is added. After shaking for 1 h and storage for 2 h in the dark, the content of radioactivity is determined by liquid scintillation counting (cpm). Uptake is obtained by subtracting the non-specific binding and passive transport measured in the presence of 10 μ M test compound.
- 10 The measured cpm is plotted against test compound concentration, and the best fitting s-shaped curve is drawn. The uptake inhibitory potencies are expressed as IC_{50} values in nM (logarithmic means). Two full concentration-response curves can be measured using five concentrations of test compound in triplicate. The IC_{50} value is determined as the
- 15 concentration at which the uptake is 50% of the total uptake in control samples minus the non-specific binding and uptake in the presence of 10 μ M test compound.

- Thus, as used in the specification and claims, a serotonin reuptake inhibitor
- 20 (SRI) that binds with high affinity at the serotonin transporter primary binding site, i.e. has stronger uptake inhibitory potency, is determined by the above test as a compound having an IC_{50} value less than about 50 nM.

- In still further embodiments, SRIs that bind to the primary binding site of
- 25 the serotonin transporter having an IC_{50} value of less than about 10 nM have even stronger uptake inhibitory potency.

AA
JA

Allosteric Modulation Of The Serotonin Transporter

The allosteric site of a protein is an additional binding site, which is distinct from the primary ligand binding site. Compounds that modulate, for instance increase and/or stabilize, binding between the ligand and the
5 ligand binding site are generally considered to operate through an allosteric mechanism.

While not wishing to be bound by a particular theory, the serotonin transporter is considered to have at least two separate binding sites: a
10 primary, high-affinity binding site that mediates the inhibition of serotonin reuptake, and one or more low-affinity binding sites that allosterically modulate the binding of ligands at the primary site (Plenge, P., and Mellerup, E.T. *Eur J Pharmacol.* 1985 Dec 10; 119(1-2):1-8; Wennogle, L.P. and Meyerson, L.R. *Life Sci.* 1985 Apr 22; 36(16):1541-50).

15 The binding of escitalopram to an allosteric binding site on the SERT has been demonstrated in several studies. Studies of the interaction of escitalopram with the human serotonin transporter expressed in COS-1 cell membranes demonstrated that escitalopram binds to a secondary low-
20 affinity allosteric site and retards the dissociation rate of ³H-escitalopram (used in a concentration that exclusively binds to the high-affinity primary site) from the transporter; that is, escitalopram appears to have a stabilizing / self-potentiating effect on the escitalopram:serotonin transporter complex. The effect of escitalopram is concentration-dependent
25 (Chen, F., et al., *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005 Mar; 15(2):193-8).

In addition to escitalopram, the interaction of paroxetine, sertraline, fluoxetine, venlafaxine, duloxetine, and serotonin with high- and low-affinity binding sites on the human serotonin transporter expressed in COS-1 cell

membranes has been investigated (Chen, F., et al., *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005 Mar; 15(2):193-8). The study suggested that paroxetine, although to a lesser extent than escitalopram, stabilized the ³H-paroxetine:human serotonin transporter complex at the primary high-affinity site. Sertraline, fluoxetine, venlafaxine, and duloxetine had little or no stabilizing effect on their binding to the primary binding site on the serotonin transporter (Chen, F., et al., *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005 Mar; 15(2):193-8).

- 10 Whether a compound operates through an allosteric mechanism can be determined by *in vitro* dissociation experiments. Dissociation binding experiments measure the "off rate" (k_{off}) for a radioligand of the protein. After radioligand and transporter protein are allowed to bind (i.e. form a complex), then ligand is added to block further binding of radioligand to the
- 15 transporter so that the rate of dissociation can be measured. Binding (as measured by radioactivity of the radioligand:transporter complex) is measured at various times to determine the rate at which the radioligand dissociates from the transporter. Dissociation rate constants can be used to determine the half-life of the bound complex. Half-life determinations can
- 20 be used to ascertain whether a compound is an allosteric modulator of the human SERT.

Those of ordinary skill in the art can determine whether a compound, particularly an SRI, is an allosteric modulator of the human serotonin transporter (hSERT) as recited in the claims of this application, by

25 determining the Z-factor for a compound by the method described in the following paragraphs.

To first determine the dissociation rate, isolated membranes from COS-1 cells transiently transfected with hSERT (GenBank Accession: No. X70697) are prepared by standard methods. Methods of transfection are also well known in the art. Hereinafter, assays are carried out in duplicate
5 from at least three independent transfections using the same transfection method.

Initially, a radioligand/hSERT complex is formed during a 30-minute incubation of membrane preparations expressing hSERT and radioligand
10 (radiolabeled-test compound) at 4°C in buffer (50 mM Tris, pH 7.4; 120 mM NaCl, 5mM KCl). Radioligand is present at a concentration approximately 10 times the K_d value for the radioligand. (K_d values are previously determined in the same buffer).

15 The radioligand/hSERT complex is diluted by 30-fold in the same buffer. In separate experiments the radioligand/hSERT complex is diluted by 30-fold in the same buffer containing test compound (cold, non-radiolabeled). Incubation of the radioligand/hSERT complex diluted in buffer with or without test compound continues for increasing time intervals at 20°C. At
20 each time interval (e.g. 10 min., 20 min., 30 min., etc.), samples are removed from the incubation and the reaction is stopped by filtration through GF/C glass-fiber filters on a cell harvester. Accumulated radioactivity for each sample is determined by direct counting of plates using a Packard Bell microplate scintillation counter. The radioactivity
25 represents binding and is expressed as fmol complex/mg membranes. Binding for each sample is plotted against increasing time to determine dissociation rate. The dissociation rate of the radioligand (k_{off}) is determined by non-linear regression using a GraphPad PRISM program

(GraphPad Software, San Diego, CA). Dissociation half-life ($t_{1/2}$) is calculated by $0.69302/k_{off}$ and is represented in units of time.

Dissociation half-life of radioligand/hSERT complex (expressed in minutes) is plotted against increasing concentration of test compound in dissociation buffer (e.g. 10 μ M, 20 μ M, 30 μ M, 40 μ M, and 50 μ M of test compound). The slope of this plot is termed a Z-factor. The Z-factor is calculated from at least four independent determinations. Z-factor is a measure of the degree of stabilization of the radioligand/hSERT complex. A Z-factor greater than 0 (zero) is indicative of a positive allosteric modulator. Thus, as used in the specification and the claims, an allosteric modulator is defined as a compound that has a Z-factor greater than 0 (zero) as determined by the above test.

Compounds of the invention that 1) bind to the primary binding site of the serotonin transporter having an IC_{50} value of less than about 50 nM, and 2) bind to an allosteric site of the serotonin transporter having a Z-factor greater than zero (0), are considered to be serotonin dual action compounds. These compounds bind to the primary binding site of the serotonin transporter with high affinity, i.e. have stronger uptake inhibitory potency, and also bind to an allosteric site of the serotonin transporter to stabilize, or modulate the binding of ligands at the primary site to further enhance inhibition of 5-HT reuptake. Serotonin dual action compounds are also known as allosteric serotonin reuptake inhibitors, or ASRIs.

In still further embodiments, the serotonin dual action compound further binds to the primary binding site of the serotonin transporter having an IC_{50} value of less than about 10 nM.

- By way of non-limiting example to further illustrate the above definition of serotonin dual action compound, *R*-citalopram does not fall within the definition of serotonin dual action compound because *R*-citalopram binds to the primary binding site of the serotonin transporter having a reported
- 5 IC_{50} value of greater than 50 nM. See, for example, Sanchez, C. et al. *Psychopharmacology* 2003; 167:353-362.

49

Results and discussion

In the mouse forced swim test, it was unexpected that the effects of SRIs in the mouse forced swim test were potentiated by co-administration of 5-HTP, as reflected by a change in ED₅₀-values for the SRI alone and in combination with 5-HTP in Table 1. The potentiation effect of 5-HTP, expressed as the ratio between ED₅₀-value for SRI alone and SRI in combination with 5-HTP, was more marked for the allosteric modulators escitalopram and paroxetine than for other SRIs (right column in Table 1).

Table 1. Effect of serotonin reuptake inhibitors (SRIs) in the mouse forced swim test alone and in combination with 5-HTP (25 mg/kg, SC).

	ED ₅₀ (mg/kg)		Potentiation
	SRI	SRI + 5-HTP (25 mg/kg)	
Escitalopram	12	0.42	29
Paroxetine	6.5	0.64	10
Fluoxetine	>8.9	5.4	>1.6
Venlafaxine	>10	3.9	>2.6

The minimal effective dose of 5-HTP in the mouse forced swim test was 10 mg/kg and the maximum potentiation effect was achieved at 50 mg/kg 5-HTP in combination with escitalopram at a dose that corresponds to a clinically effective concentration.

In the mouse forced swim test, co-administration of 5-HTP at doses of 10, 15, and 50 mg/kg significantly potentiates the response to escitalopram at a dose (0.5 mg/kg) that produces clinically relevant plasma levels (Sanchez, C. and Kreilgaard, M., *Pharmacol Biochem Behav.* 2004 Feb;

77(2):391-8). Doses of 25 and 50 mg/kg of 5-HTP, which are not by themselves effective in the mouse forced swim test, correspond to mouse plasma levels of 17 and 41 ng/ml, respectively (Magnussen, I., *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1984 Sep; 55(3):199-202). In humans, 5-HTP has been shown to be effective in ameliorating the symptoms of depression (for review, see Birdsall, T.C., *Altern Med Rev*. 1998 Aug; 3(4):271-80). For this indication, typical doses of 100 - 200 mg of 5-HTP result in plasma levels of 50-100 ng/ml (Gijsman, H.J., et al., *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Apr, 22(2):183-9). Thus, significant potentiating effects of 5-HTP on the efficacy of escitalopram in the mouse forced swim test are achieved at plasma levels that are at least 3 times lower than those required to achieve clinical efficacy in humans. Therefore, 5-HTP doses of approximately 34 mg (30-35 mg) given to a human may achieve plasma levels of approximately 17 ng/ml and thus still potentiate escitalopram. Furthermore, 5-HTP doses even 2.5 times lower, or at doses of approximately 13 mg (10-15 mg) may still achieve a strong potentiating effect of escitalopram.

The larger 5-HTP potentiation effect of an allosteric modulator compared to a non-allosteric SRI is confirmed at the mechanistic level in the rat microdialysis model. The 5-HTP potentiation effect measured as increase of extra-cellular 5-HT in the frontal cortex is dramatically higher with the allosteric modulator, escitalopram, than with fluoxetine (Figure 1), which is not considered to be an allosteric modulator.

In the mouse marble burying assay, escitalopram, administered without 5-HTP at a dose of 0.25 mg/kg IP, is inactive. However, when 5-HTP 2.5 mg/kg is administered to mice treated with escitalopram, 0.0625 - 0.25 mg/kg, a significant reduction in marble burying was observed. There is no

5/3

behavioral effect of 5-HTP alone at this dose. The plasma levels achieved at the dose range of 0.0625 - 0.25 mg/kg escitalopram correspond to plasma levels and transporter occupancy well below those necessary to achieve clinical efficacy (Sanchez, C. and Kreilgaard, M., *Pharmacol Biochem Behav.* 2004 Feb; 77(2):391-8; Larsen, A. K. et al., *Br J Pharm.* 2004, 141:1015-23). The clinically used dose range for escitalopram, which corresponds to approximately 70% receptor occupancy (Klein, N. et al, *Eur Neuropsychopharmacol* 2005, 15 (Suppl 3): S387), is 5- 20 mg escitalopram. Thus a significant synergistic effect is achieved between escitalopram and 5-HTP even at doses that are below clinically used doses of both compounds.

What is claimed:

1. A pharmaceutical composition comprising (i) a serotonin reuptake inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is a serotonin dual action compound; and (ii) 5-hydroxytryptophan.
2. The composition of claim 1, wherein the serotonin reuptake inhibitor is a selective serotonin reuptake inhibitor.
3. The composition of claim 1, wherein the serotonin reuptake inhibitor is selected from the group consisting of escitalopram and paroxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
4. The composition of any one of claims 1 to 3, wherein said composition contains 5-hydroxytryptophan in an amount ranging from about 1 mg to about 75 mg.
5. The composition of any one of claims 1 to 3, wherein said composition contains 5-hydroxytryptophan in an amount ranging from about 1 mg to about 600 mg.
6. The composition of any one of claims 1 to 3, wherein said composition contains 5-hydroxytryptophan in an amount ranging from about 25 mg to about 300 mg.
7. The composition of any one of claims 1 to 3, wherein said composition contains 5-hydroxytryptophan in an amount ranging from about 50 mg to about 200 mg.

8. The composition of claim 3, wherein said composition comprises (i) escitalopram, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in an amount from about 5 mg to about 30 mg and (ii) 5-hydroxytryptophan in an amount ranging from about 1 mg to about 600 mg.
9. The composition of claim 3, wherein said composition comprises (i) escitalopram, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in an amount from about 5 mg to about 30 mg and (ii) 5-hydroxytryptophan in an amount ranging from about 25 mg to about 300 mg.
10. The composition of claim 3, wherein said composition comprises (i) escitalopram, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in amount from about 5 mg to about 30 mg and (ii) 5-hydroxytryptophan in an amount ranging from about 50 mg to about 200 mg.
11. The composition of claim 3, wherein said composition comprises (i) paroxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in an amount from about 10 mg to about 60 mg and (ii) 5-hydroxytryptophan in an amount ranging from about 1 mg to about 600 mg.
12. The composition of claim 3, wherein said composition comprises (i) paroxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in an amount from about 10 mg to about 60 mg and (ii) 5-hydroxytryptophan in an amount ranging from about 25 mg to about 300 mg.

SA

13. The composition of claim 3, wherein said composition comprises (i) paroxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in an amount from about 10 mg to about 60 mg and (ii) 5-hydroxytryptophan in an amount ranging from about 50 mg to about 200 mg.
14. The composition of claim 3, wherein said composition comprises escitalopram, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in an amount less than 5 mg, such as from about 0.1 mg to about 4.9 mg.
15. The composition of claim 3, wherein said composition comprises paroxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in an amount less than 10 mg, such as from about 0.1 mg to about 9.9 mg.
16. The composition of any one of claims 1 to 3, further comprising a peripheral decarboxylation inhibitor.
17. The composition of claim 16, wherein the peripheral decarboxylation inhibitor is carbidopa.
18. The composition of claim 17, wherein said composition contains carbidopa in an amount ranging from about 100 mg to about 150 mg.
19. The composition of claim 18, wherein said composition is selected from the group consisting of tablet and capsule.

20. The use of the composition of any one of claims 1 to 19 for the treatment of affective disorders, such as depression and anxiety.
- 5 21. The use of (i) a serotonin reuptake inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is a serotonin dual action compound, and (ii) 5-hydroxytryptophan, for the preparation of pharmaceutical compositions administered to a human patient in need thereof for the treatment of affective disorders, such as depression and anxiety.
- 10 22. The use of claim 21, wherein the serotonin reuptake inhibitor is a selective serotonin reuptake inhibitor.
23. The use of claim 21, wherein the serotonin reuptake inhibitor is selected from the group consisting of escitalopram and paroxetine,
15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
24. The use of any one of claims 21 to 23, wherein 5-hydroxytryptophan is administered in an amount ranging from about 1 mg to about 75 mg.
20
25. The use of any one of claims 21 to 23, wherein 5-hydroxytryptophan is administered in an amount ranging from about 1 mg to about 600 mg.
- 25 26. The use of any one of claims 21 to 23, wherein 5-hydroxytryptophan is administered in an amount ranging from about 25 mg to about 300 mg.

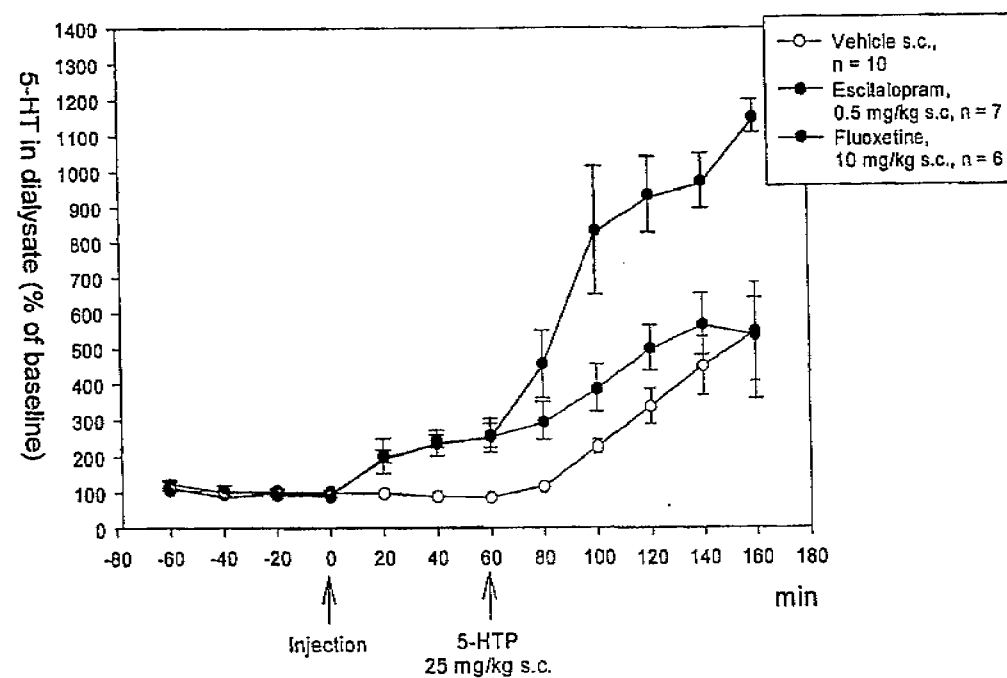
27. The use of any one of claims 21 to 23, wherein 5-hydroxytryptophan is administered in an amount ranging from about 50 mg to about 200 mg.
- 5 28. The use of claim 23, wherein (i) escitalopram, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered in an amount from about 5 mg to about 30 mg, and (ii) 5-hydroxytryptophan is administered in an amount ranging from about 1 mg to about 600 mg.
- 10 29. The use of claim 23, wherein (i) escitalopram, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered in an amount from about 5 mg to about 30 mg, and (ii) 5-hydroxytryptophan is administered in an amount ranging from about 25 mg to about 300 mg.
- 15 30. The use of claim 23, wherein (i) escitalopram, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered in amount from about 5 mg to about 30 mg, and (ii) 5-hydroxytryptophan is administered in an amount ranging from about 50 mg to about 200 mg.
- 20 31. The use of claim 23, wherein (i) paroxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered in an amount from about 10 mg to about 60 mg, and (ii) 5-hydroxytryptophan is administered in an amount ranging from about 1 mg to about 600 mg.
- 25 32. The use of claim 23, wherein (i) paroxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered in an amount from about 10 mg to about 60 mg, and (ii) 5-hydroxytryptophan is administered in an amount ranging from about 25 mg to about 300 mg.

SA

33. The use of claim 23, wherein (i) paroxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered in an amount from about 10 mg to about 60 mg, and (ii) 5-hydroxytryptophan is administered in an amount ranging from about 50 mg to about 200 mg.
- 5
34. The use of claim 23, wherein escitalopram, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered in an amount less than 5 mg, such as from about 0.1 mg to about 4.9 mg.
- 10
35. The use of claim 23, wherein paroxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered in an amount less than 10 mg, such as from about 0.1 mg to about 9.9 mg.
- 15
36. The use of any one of claims 23 to 27, wherein the serotonin reuptake inhibitor and 5-hydroxytryptophan are administered in a unitary dosage form.
- 20
37. The use of claim 36, wherein said unitary dosage form is selected from the group consisting of tablet and capsule.
- 25
38. The use of any one of claims 21 to 23, wherein the serotonin reuptake inhibitor and 5-hydroxytryptophan are administered in discrete unit dosage forms.
39. The use of claim 38, wherein said discrete unit dosage forms are selected from the group consisting of tablets and capsules.
40. The use of claim 38 or 39, wherein said discrete unit dosage forms are administered simultaneously, separately or sequentially.

41. The use of any one of claims 21 to 23, further comprising a peripheral decarboxylation inhibitor.
- 5 42. The use of claim 41, wherein the peripheral decarboxylation inhibitor is carbidopa.
43. The use of claim 42, wherein carbidopa is administered in an amount ranging from about 100 mg to about 150 mg.
- 10 44. The use of any one of claims 41 to 43, wherein the serotonin reuptake inhibitor, 5-hydroxytryptophan and peripheral decarboxylation inhibitor are administered in a unitary dosage form.
- 15 45. The use of claim 44, wherein said unitary dosage form is selected from the group consisting of tablet and capsule.
46. The use of any one of claims 41 to 43, wherein the serotonin reuptake inhibitor, 5-hydroxytryptophan and peripheral decarboxylation inhibitor are administered in discrete unit dosage forms.
- 20 47. The use of claim 46, wherein said discrete unit dosage forms are selected from the group consisting of tablets or capsules.
- 25 48. The use of claim 46 or 47, wherein said discrete unit dosage forms are administered simultaneously, separately or sequentially.

Figure 1
Frontal cortex of freely moving rats
SSRI ± 5-HTP



1/1

[Handwritten signature]

K

TERAPIA DE COMBINACIÓN DE 5-HTP

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a terapias de combinación y a composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de 5-hidroxitriptófano y un inhibidor de recaptación de serotonina con eficacia mejorada.

Antecedentes de la Invención

El 5-hidroxitriptófano (5-HTP) es el precursor directo de la serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT). *In vivo*, el 5-HTP es descarboxilado para producir 5-HT. Los niveles de 5-HT en el cerebro, dependen de los niveles de 5-HTP en el sistema nervioso central (SNC). No se necesitan moléculas transportadoras para transportar el 5-HTP a través de la barrera hematoencefálica. Se ha demostrado clínicamente que el 5-HTP aumenta la producción de serotonina en el cerebro y por lo tanto se ha sugerido la administración de 5-HTP como tratamiento para pacientes con depresión leve o moderada (para una revisión, ver Meyers, S., *Altern Med Rev.* 2000 Feb, 5(1):64-71; y Birdsall, T.C., *Altern Med Rev.* 1998 Aug; 3(4):271-80).

Los inhibidores de recaptación de serotonina (SRIs) se han convertido en productos terapéuticos de primera elección para el tratamiento de trastornos afectivos, debido a que son eficaces, bien tolerados y tienen un perfil de seguridad favorable en comparación con los antidepresivos tricíclicos clásicos.

Sin embargo, no existe virtualmente ningún tratamiento farmacéutico conocido que, aparte de sus beneficios para los pacientes, no conlleve también cierto grado de riesgo de efectos secundarios adversos. La monoterapia con 5-HTP ha sido asociada con efectos secundarios gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) y psicopatológicos (estado de ansiedad aguda, hipomanía) en

215.250
MA

CI
1

estudios abiertos con pacientes humanos (Zmilacher, K., Battegay, R. and Gastpar, M., *Neuropsychobiology*. 1988, 20(1):28-35; Gijsman, H.J., et al., *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Apr, 22(2):183-9). La administración de 5-HTP ha sido implicada como una causa posible del Síndrome del Eosinofilia-Mialgia (para una revisión ver, Das, Y.T., et al., *Toxicol Lett*. 2004 Apr 15; 150(1):111-22.). Una realización para controlar estos riesgos secundarios puede ser disminuir la dosis de 5-HTP.

Con respecto a los SRIs, los posibles efectos secundarios que deben ser equiparados contra los beneficios conocidos de SRIs y que deben ser controlados, pueden incluir disfunción sexual y alteraciones del sueño. Muchos pacientes experimentan un comienzo demorado de un efecto terapéutico durante la monoterapia con SRI. Otros estudios clínicos sobre la depresión y trastornos de ansiedad indican que más del 30% de los pacientes tratados con monoterapia con SRI como una clase no responden a ésta.

Se han tenido en cuenta observaciones sobre los varios efectos de potenciación de SRIs diferentes cuando son administrados con 5-HTP en varios modelos animales. Por ejemplo, Sánchez, C. y Hyttel, J., *European Journal of Pharmacology* (1994) 264:241-247 observaron que una dosis subeficaz de L, 5-HTP potencia enormemente el efecto antiagresivo del citalopram y la paroxetina en un modelo de ratón con agresión inducida por aislamiento.

C. Sánchez, *European Journal of Pharmacology* (2003) 464:155-158, probó también la co-administración de L, 5-HTP con citalopram o escitalopram para la ansiedad, en un modelo de vocalización ultrasónica en ratas. En este modelo, en el cual se prioriza el hecho de que la vocalización ultrasónica imita la ansiedad por angustia en la rata, se observó que la respuesta ansiolítica al co-tratamiento de L, 5-HTP con citalopram fue ligeramente atenuada y el co-

tratamiento de L, 5-HTP con escitalopram fue marcadamente realzado. El tratamiento concomitante con R-citalopram produjo un aumento significativo de vocalización ultrasónica en comparación con los controles.

Por lo tanto, los pacientes pueden beneficiarse por la administración de una dosis inferior de 5-HTP. Los pacientes pueden beneficiarse también con la administración de una dosis inferior de un SRI. Además, los pacientes que no responden a los SRIs pueden beneficiarse de una terapia de combinación de un SRI y 5-HTP. Dicha terapia de combinación incluye dosis menores de SRI o 5-HTP, pero sin embargo pueden lograr mayor eficacia o un inicio más precoz del efecto terapéutico que con monoterapia de SRI o 5-HTP.

Compendio de la Invención

Un objetivo de la presente invención es el de proveer una composición farmacéutica que comprende (i) 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 75 mg; y (ii) un inhibidor de recaptación de serotonina.

Otro objetivo de la presente invención es también el de proveer una composición farmacéutica que comprende (i) una dosis subclínica de un inhibidor de recaptación de serotonina; y (ii) 5-hidroxitriptófano.

Otro objetivo de la presente invención es proveer una composición farmacéutica que comprende (i) un inhibidor de recaptación de serotonina y (ii) 5-hidroxitriptófano.

Breve Descripción de las Figuras

Figura 1. Efecto de escitalopram y fluoxetina solo y en combinación con 5-HTP en 5-HT extra-celular en la corteza frontal en ratas que se mueven libremente. 5-HTP (25 mg/kg, s.c.) administrado a ratas a los 60 minutos después de la inyección de escitalopram (0,5 mg/kg s.c.) (n=7) o fluoxetina (10 mg/kg, s.c.) (n=6).

43

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende 5-hidroxitriptófano y un inhibidor de recaptación de serotonina.

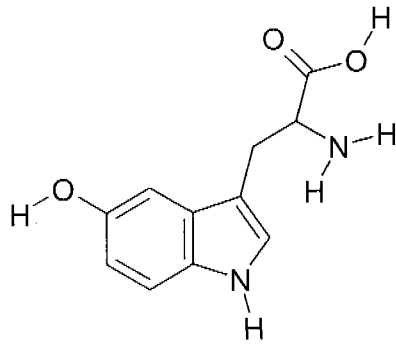
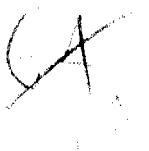
Tal como se usa aquí, "dosis subclínica" significará una dosis en una cantidad inferior a la dosis más baja aprobada como monoterapia para comercialización, por una oficina reguladora gubernamental de la fecha de prioridad de presentación de esta solicitud.

Tal como se usa aquí, "modulador alostérico" significará un SRI que tiene un factor Z de más de 0 (cero), el cual será determinado por el método que se describirá aquí.

Tal como se usa en la presente, "compuesto de serotonina de acción dual" significa que 1) se une con el sitio primario de unión del transportador de serotonina con un valor de IC_{50} inferior a aproximadamente 50 nM, y 2) se une con un sitio alostérico del transportador de serotonina que tiene un factor Z mayor que cero (0), tal como se determina por medio de los métodos descritos en la presente.

En otra forma de realización, el compuesto de serotonina de acción dual también se une con el sitio de unión primario del transportador de serotonina que tiene un valor de IC_{50} inferior a aproximadamente 10 nM.

El 5-hidroxitriptófano (5-HTP) es un aminoácido aromático natural que se produce en el cuerpo a partir del aminoácido L-triptófano. El 5-HTP es el precursor directo del 5-HT. La fórmula de 5-HTP se muestra a continuación como Fórmula I.



Fórmula I

El 5-HTP se conoce también como ácido 2-amino-3-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-propanoico ($C_{11}H_{12}N_2O_3$). A través de toda la descripción y las reivindicaciones, “5-HTP” y “5-hidroxitriptófano” incluirán cualquier forma del aminoácido 5-hidroxitriptófano, incluyendo la base (zwitter ion), las sales farmacéuticamente aceptables, los hidratos o solvatos de la base o sal, así como también los anhidratos y también las formas amorfas o cristalinas. Tal como se usan aquí “sales farmacéuticamente aceptables” incluyen sales con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. Con respecto al 5-HTP, dichas sales pueden formarse con bases farmacéuticamente aceptables, particularmente bases fuertes tales como hidróxido de sodio, potasio o amonio. Dichas sales de 5-HTP pueden formarse también con ácidos farmacéuticamente aceptables tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido tartárico, y similares. Por consiguiente, el 5-HTP puede usarse en forma de una sal de adición de ácido, de un fármaco, en forma de un hidrato zwitteriónico, un monohidrato zwitteriónico o un anhidrato zwitteriónico.

Para los propósitos de esta invención, el 5-HTP puede estar en una mezcla racémica o como el D-enantiómero sustancialmente puro, D-5-hidroxitriptófano, o como el L-enantiómero sustancialmente puro, L-5-hidroxitriptófano.



Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende 5-HTP para ser usada en terapia de combinación con SRI.

Otro aspecto de la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende (i) 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 75 mg; y (ii) un inhibidor de recaptación de serotonina.

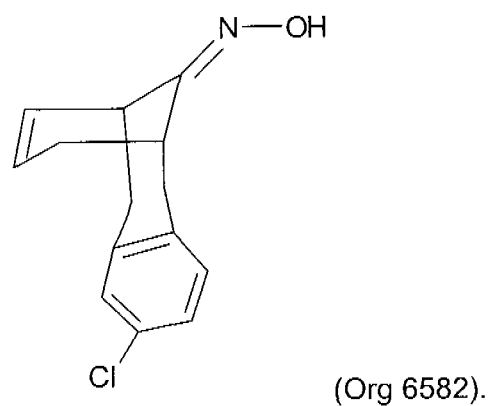
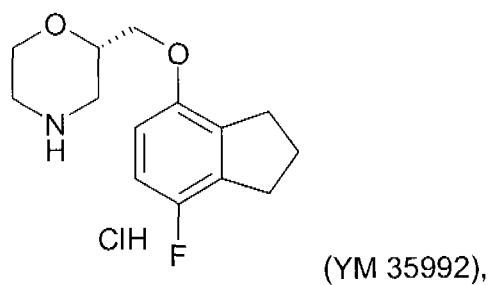
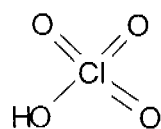
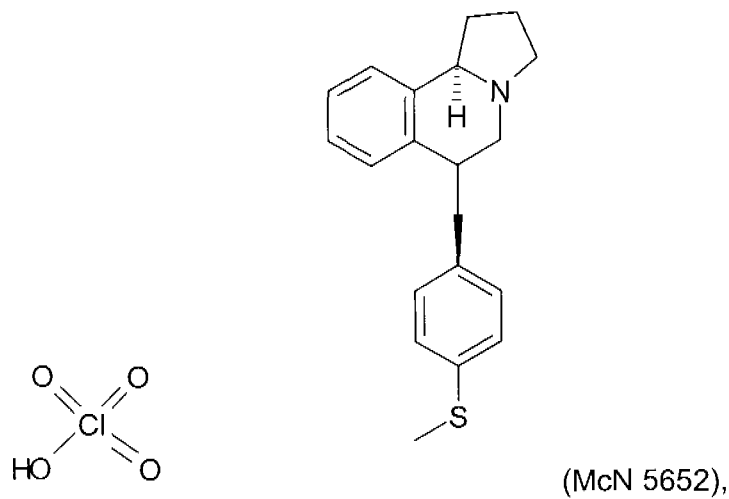
De acuerdo con la presente invención que se describe aquí, el 5-HTP puede usarse para aumentar y/o para proveer un comienzo más rápido del efecto terapéutico de los inhibidores de recaptación de serotonina. Además, como parte de la presente invención, las dosis menores de 5-HTP usadas en terapia de combinación, pueden aumentar y/o proveer un inicio temprano del efecto terapéutico de un SRI. En una realización de la invención, el 5-HTP en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 75 mg, es coadministrado con un SRI. En otra realización de la invención, el 5-HTP en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 3 mg hasta aproximadamente 50 mg es coadministrado con un SRI. En una realización más de la invención, el 5-HTP en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 50 mg es coadministrado con un SRI.

Tal como se usa aquí, aumentar significa mejorar el efecto terapéutico y/o potenciar el efecto de un SRI.

Se han descrito en la literatura muchos compuestos con un efecto inhibidor de recaptación de serotonina. Cualquier compuesto farmacológicamente activo, que ejerza principalmente o parcialmente su efecto terapéutico mediante la unión al sitio de unión primario del ligando del transportador de serotonina para inhibir la recaptación de serotonina en el

sistema nervioso central (SNC), puede beneficiarse del aumento que se obtiene con 5-HTP.

La lista siguiente contiene una cantidad de inhibidores de recaptación de serotonina que pueden beneficiarse con el aumento o administración combinada con 5-HTP: citalopram, escitalopram, fluoxetina, R-fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, N-óxido de imipramina, desipramina, pirandamina, dazepinil, nefopam, befuralina, fezolamina, femoxetina, clomipramina, cianoimipramina, litoxetina, cericlamina, seproxetina, WY 27587, WY 27866, imeldina, ifoxetina, tiflucarbina, viqualina, milnacipran, bazinaprina, YM 922, S 33005, F 98214-TA, OPC 14523, alaproclato, cianodotepina, trimipramina, quinupramina, dotiepina, amoxapina, nitroxazepina, McN 5652, McN 5707, O1 77, Org 6582, Org 6997, Org 6906, amitriptilina, N-óxido de amitriptilina, nortriptilina, CL 255.663, pirlindol, indatralina, LY 113.821, LY 214. 281, CGP 6085 A, RU 25.591, napamezol, diclofensina, trazodona, EMD 68.843, BMY 42.569, NS 2389, sercloremina, nitroquipazina, ademetionina, sibutramina, clovoxamina, desmetilsubitramina, didesmetilsubitramina, clovoxamina vilazodona, N-[(1-[(6-fluor-2-naftalenil)metil]-4-piperidinil]amino]carbonil]-3-piridin carboxamida, [trans-6-(2-clorofenil)-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrol-(2,1-a)isoquinolina] (McN 5707), clorhidrato de (dl-4-exo-amino-8-cloro-benzo-(b)-biciclo [3.3.1] nona-2-6 alfa (10 alfa)-dieno) (Org 6997), clorhidrato de (dl)-(5 alfa,8 alfa,9 alfa)-5,8,9,10-Tetrahidro-5,9-metanobenzocicloocten-8-amina (Org 6906), -[2-[4[(6-fluor-1H-indol-3-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil]etil]-3-isopropil-6-(metilsulfonil)-3,4-dihidro-1H-2,1,3-benzotiadiazina-2,2-dioxido (LY393558), [4-(5,6-dimetil-2-benzofuranil)-piperidina] (CGP 6085), dimetil-[5-(4-nitro-fenoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il]amina (RU 25.591),



En una realización, el inhibidor de recaptación de serotonina está seleccionado de citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

Tal como se usa aquí, el término inhibidor de recaptación de serotonina selectivo, (SSRI) se refiere a un inhibidor del transportador de monoamina, que

69

tiene un efecto inhibidor más fuerte en el transportador de serotonina (SERT) que el transportador de norepinefrina medido por la potencia inhibidora de recaptación *in vitro*.

Los SSRIs deben considerarse parte de la clase de inhibidores de recaptación de serotonina y por lo tanto pueden usarse de acuerdo con la presente invención. Por lo tanto, en una realización más, el SRI puede ser un SSRI tal como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, o paroxetina.

Los compuestos mencionados con anterioridad se pueden usar en forma del racemato o del enantiómero puro. En algunas formas de realización de la presente invención, el citalopram está en forma del racemato o mezcla racémica del enantiómero *R*(-) (*R*-citalopram) y el enantiómero *S*(+) (*S*-citalopram).

En otra forma de realización, el *S*-citalopram, también conocido como escitalopram, es el enantiómero puro. El nombre de la IUPAC para el escitalopram es *S*(+)-1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(*p*-fluorofenil)-5-ftalancarbonitriloxalato.

En otra forma de realización, la paroxetina es el enantiómero puro. El nombre de la IUPAC para paroxetina es (3*S*, 4*R*)-3-((1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina.

Los compuestos mencionados anteriormente pueden usarse en la forma de base libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, tal como una sal de adición de ácido, obteniéndose éste último por reacción de la forma básica con el ácido apropiado. Cada uno de los inhibidores de recaptación de serotonina que se especificaron anteriormente, debe considerarse una realización individual. Por consiguiente, cada compuesto pueden ser reivindicado individualmente.

Por ejemplo, el citalopram puede usarse en forma de bromhidrato o de la base libre; el escitalopram en la forma de oxalato, de bromhidrato, o de la base libre; la fluoxetina y sertralina en la forma de clorhidrato; la paroxetina en la forma de clorhidrato o de mesilato; y la fluvoxamina en la forma de maleato.

En otra realización de la invención, el SRI pueden ser un modulador alostérico.

Tal como se usa aquí, "modulador alostérico" significa un SRI que tiene un factor Z de más de 0 (cero), que será determinado por el método que se describe aquí.

En una realización más, el modulador alostérico puede seleccionarse entre escitalopram y paroxetina.

En otras formas más de realización, SRI puede ser un compuesto de serotonina de acción dual.

Tal como se define en la presente, un "compuesto de serotonina de acción dual" significa un compuesto que 1) se une con el sitio primario de unión del transportador de serotonina con un valor de IC_{50} inferior a aproximadamente 50 nM, y 2) se une con un sitio alostérico del transportador de serotonina con un factor Z mayor que cero (0), tal como se determina por medio de los métodos descritos en la presente.

En otra forma de realización, el compuesto de serotonina de acción dual también se une con el sitio de unión primario del transportador de serotonina con un valor de IC_{50} inferior a aproximadamente 10 nM.

En otra forma de realización, el compuesto de serotonina de acción dual se puede seleccionar de escitalopram y paroxetina.

Tal como se mencionó anteriormente, la combinación de 5-HTP con un SRI muestra inesperadamente un efecto sinérgico en el sistema nervioso central. Por lo tanto, en una realización de la invención, pueden usarse dosis

de 5-HTP inferiores a las que se usan normalmente en monoterapia y pueden usarse en combinación con una dosis de inhibidor de recaptación de serotonina como el que se usa normalmente en monoterapia para aumentar el rendimiento de 5-HT y proveer de esta manera un comienzo más rápido del efecto terapéutico de los inhibidores de recaptación de serotonina.

En algunas realizaciones, la cantidad de 5-HTP que se usa en terapia de combinación puede estar en un rango de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 75 mg por día, tal como desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 50 mg por día, o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50 mg por día. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden por lo tanto comprender desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 75 mg, tal como desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 50 mg, o desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50 mg de 5-HTP.

Los inhibidores de recaptación de serotonina y los compuestos de serotonina de acción dual, incluyendo los SSRIs y los moduladores alostéricos específicamente mencionados anteriormente, difieren ambos en el peso molecular y en la actividad. Como consecuencia, la cantidad de inhibidor de captación de serotonina o de compuesto de serotonina de acción dual usado en terapia de combinación depende de la naturaleza de dicho inhibidor de recaptación de serotonina o compuesto de serotonina de acción dual. En una realización, el inhibidor de recaptación de serotonina, SSRI o modulador alostérico, es administrado en una cantidad terapéuticamente eficaz.

En otra realización de la invención, la composición farmacéutica contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de escitalopram. En una realización más de la invención, la composición farmacéutica contiene desde aproximadamente 5 mg a 30 mg de escitalopram. Asimismo se incluye en la

12

presente invención la administración de dichas composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesita, de modo que los rangos de dosis diarias de escitalopram son de 5 mg a 30 mg por día.

En otra realización de la invención, la composición farmacéutica contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de paroxetina. En una realización más de la invención, la composición farmacéutica contiene desde aproximadamente 10 mg a 60 mg de paroxetina. Asimismo se incluye en la presente invención la administración de dichas composiciones farmacéuticas a un paciente que la necesita, por lo tanto los rangos de dosis diarias de paroxetina son 10 mg a 60 mg por día.

De acuerdo con la presente invención, la terapia de combinación, en la que se usa 5-HTP con una dosis subclínica de SRI normalmente usada en monoterapia, puede tener la ventaja de que se obtiene un efecto beneficioso en el sistema nervioso central en un mayor número de pacientes que no responden a la monoterapia convencional con SRIs.

Se ha demostrado inesperadamente, que las dosis subclínicas de un SRI pueden ser usadas en combinación con 5-HTP para aumentar y/o proveer un comienzo más temprano del efecto terapéutico del SRI.

En un aspecto más de la invención, la terapia de combinación usando 5-HTP con una dosis subclínica del inhibidor de recaptación de serotonina, puede ser usado para aumentar el efecto terapéutico y/o reducir los efectos secundarios asociados con el uso de SRI en monoterapia.

Por consiguiente, un aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (i) una dosis subclínica de un inhibidor de recaptación de serotonina; y (ii) 5-hidroxitriptófano.

Tal como se usa aquí, "dosis subclínica" significará una dosis en una cantidad inferior a la dosis más baja aprobada como monoterapia para

13

comercialización por una oficina reguladora gubernamental, en la fecha de prioridad de presentación de esta solicitud.

En realizaciones adicionales de la invención, la cantidad de 5-HTP que se usa en terapia de combinación puede estar en un rango de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg por día, tal como desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg por día, o desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg por día. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención están por lo tanto comprendidas entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg, tal como desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg, o desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg de 5-HTP.

En otra realización el inhibidor de recaptación de serotonina está seleccionado entre: citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina o un sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

En una realización más, el SRI puede ser un SSRI, tal como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, o paroxetina.

En otra realización de la invención, el SRI puede ser un modulador alostérico.

En una realización más el modulador alostérico puede estar seleccionado de escitalopram y paroxetina.

En otras formas de realización, el SRI puede ser un compuesto de serotonina de acción dual. En otras formas más de realización, el compuesto de serotonina de acción dual se puede seleccionar de escitalopram y paroxetina.

f
h

Por consiguiente, una realización de la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende una dosis subclínica de un modulador alostérico y 5-HTP, en la cual la composición comprende 5-HTP en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg, a partir de desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg, o desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg. Otra forma de realización incluye una composición farmacéutica que comprende una dosis subclínica de un compuesto de serotonina de acción dual y 5-HTP, en donde la composición comprende 5-HTP en una cantidad que varía de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 300 mg, o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg. Se incluye también en la presente invención la administración de dichas composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesita, por lo cual, el rango de dosis diaria estará comprendido entre aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg por día, o desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg por día, o desde aproximadamente 50 mg a 200 mg por día.

En un aspecto de la invención, la composición farmacéutica comprende una dosis subclínica de escitalopram. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede comprender escitalopram en una cantidad menor a 5 mg.

En otro aspecto de la invención, la composición farmacéutica comprende escitalopram en una cantidad menor de 5 mg y 5-HTP en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg. En otra realización de la invención, la composición farmacéutica comprende escitalopram en una cantidad menor a 5 mg y 5-HTP en una cantidad comprendida entre aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg. En otra realización de la invención, la composición farmacéutica comprende

escitalopram en una cantidad menor de 5 mg y 5-HTP en una cantidad comprendida entre aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg.

En una realización más de la invención, la composición farmacéutica comprende escitalopram en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 4,9 mg. En otra realización, la composición farmacéutica comprende escitalopram en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 4,5 mg. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende escitalopram en una cantidad de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 4 mg.

En un aspecto de la invención, la composición farmacéutica comprende una dosis subclínica de paroxetina. En un aspecto de la invención la composición farmacéutica comprende paroxetina en una cantidad inferior a 10 mg.

En otro aspecto de la invención, la composición farmacéutica comprende paroxetina en una cantidad inferior a 10 mg y 5-HTP en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg. En otra realización de la invención, la composición farmacéutica comprende paroxetina en una cantidad inferior a 10 mg y 5-HTP en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg. En una realización más de la invención la composición farmacéutica comprende paroxetina en una cantidad inferior a 10 mg y 5-HTP en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg.

En una realización más de la invención, la composición farmacéutica comprende paroxetina en una cantidad de desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 9,9 mg. En otra realización, la composición farmacéutica comprende paroxetina en una cantidad comprendida entre desde

aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 9,5 mg. En una realización más, la composición farmacéutica comprende paroxetina en una cantidad de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 9 mg.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (i) un inhibidor de recaptación de serotonina y (ii) 5-hidroxitriptófano.

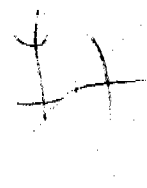
En una realización más de la invención, la cantidad de 5-HTP que se usa en la terapia de combinación puede estar en un rango de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg por día, tanto como desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg por día, o desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg por día. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender por lo tanto desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg, tal como desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg, o desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg de 5-HTP.

En otra realización, el inhibidor de recaptación de serotonina está seleccionado entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina, dapoxetina, nefazodona, imipramina, femoxetina y clomipramina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

En una realización más, el SRI puede ser un SSRI, tal como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, o paroxetina.

En otra realización de la invención, el SRI puede ser un modulador alostérico.

En una realización más, el modulador alostérico puede estar seleccionado entre escitalopram y paroxetina.



En otras formas de realización, el SRI puede ser un compuesto de serotonina de acción dual. En otras formas más de realización, el compuesto de serotonina de acción dual se puede seleccionar de escitalopram y paroxetina.

Por consiguiente, una realización de la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un modulador alostérico y 5-HTP, donde la composición comprende 5-HTP en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg, desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg, o desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg. Asimismo, se incluye en la presente invención la administración de dichas composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesita, de manera que la dosis diaria está comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg por día, o aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg por día, o aproximadamente 50 mg hasta 200 mg por día

En un aspecto de la invención, la composición farmacéutica comprende un escitalopram. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede comprender escitalopram en una cantidad comprendida entre desde 5 mg hasta aproximadamente 30 mg.

En un aspecto más de la invención, la composición farmacéutica comprende escitalopram en una cantidad de desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 30 mg y 5-HTP en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg. En otra realización de la invención la composición farmacéutica comprende escitalopram en una cantidad de desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 30 mg y 5-HTP en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg. En una realización

IX

más de la invención, la composición farmacéutica comprende escitalopram en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 30 mg y 5-HTP en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg.

En un aspecto de la invención la composición farmacéutica comprende paroxetina. En un aspecto de la invención, la composición farmacéutica comprende paroxetina en una cantidad comprendida entre desde 10 mg hasta aproximadamente 60 mg.

En un aspecto más de la invención, la composición farmacéutica comprende paroxetina en una cantidad de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 60 mg y 5-HTP en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg. En una realización más de la invención, la composición farmacéutica comprende paroxetina en una cantidad de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 60 mg y 5-HTP en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg. En una realización más de la invención, la composición farmacéutica comprende paroxetina en una cantidad de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 60 mg y 5-HTP en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg.

Las descarboxilasas de aminoácido aromático que degradan 5-HTP a serotonina están ampliamente distribuidas a través de todo el cuerpo. Puede administrarse un inhibidor de descarboxilación periférica en combinación con 5-HTP para evitar la degradación de 5-HTP a serotonina.

Por lo tanto, la composición farmacéutica puede comprender además un inhibidor de descarboxilación periférica. Los inhibidores de descarboxilación

79

periférica incluyen pero no están limitados a carbidopa, L- α -metildopa, monofluorometildopa, difluorometildopa y benserazida.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener carbidopa en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 150 mg.

De acuerdo con la invención, las composiciones farmacéuticas que se describen aquí pueden administrarse en cualquier forma apropiada por ejemplo, por vía oral o parenteral o pueden presentarse en una forma apropiada para dicha administración, por ejemplo, en forma de tabletas, cápsulas, polvos, jarabes o soluciones o dispersiones para inyección. En una realización de la presente invención, la composición se administra en forma de una identidad farmacéutica sólida, convenientemente en forma de la tableta, cápsula o en forma de una suspensión, solución o dispersión para inyección.

Los métodos para la preparación de composiciones farmacéuticas sólidas son bien conocidos en la materia. Por ejemplo, las tabletas pueden prepararse mezclando los ingredientes activos con coadyuvantes ordinarios y/o diluyentes y subsiguientemente puede comprimirse la mezcla en una máquina formadora de tabletas conveniente. Ejemplos de coadyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, lactosa, talco, estearato de magnesio, gelatina, gomas y similares. Otros coadyuvantes y aditivos tales como colorantes, aromáticos, preservadores, etc., pueden usarse también con la condición de que sean compatibles con los ingredientes activos.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse como parte de la invención reivindicada en una forma de dosificación oral tal como la forma de dosificación sólida, típicamente tabletas o cápsulas o en forma de una dosis oral líquida. Las composiciones farmacéuticas que se describen aquí, se administran convenientemente en formas de dosificación unitaria tales como

tabletas o cápsulas. Por ejemplo, dichas tabletas o cápsulas pueden contener 5-HTP en cantidades comprendidas entre desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 600 mg, o desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg, o desde aproximadamente 10 a 50 mg.

Para preparar la composición farmacéutica de esta invención, una cantidad apropiada de 5-HTP y/o inhibidor de recaptación de serotonina en forma de sal o en forma de base, se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, el cual puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma de dosificación unitaria apropiada para administración oral, rectal, percutánea, o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, para preparar las composiciones en forma de dosificación oral, cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares, pueden incorporarse en forma de preparaciones orales líquidas. Las preparaciones orales líquidas pueden ser suspensiones, jarabes, elixires y soluciones. En la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, pueden incorporarse en forma de portadores sólidos cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Las preparaciones orales sólidas pueden ser polvos, pastillas, cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplearían portadores farmacéuticos sólidos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas antes mencionadas en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración de uniformidad de dosificación. Tal como se usa aquí, forma de dosificación unitaria significa unidades físicamente discretas apropiadas como

81

dosís unitarias, donde cada una de las unidades contiene una cantidad predeterminada de 5-HTP y/o inhibidor de recaptación de serotonina calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de formas de dosificación unitaria son las tabletas (incluyendo tabletas recubiertas, ranuradas), cápsulas, pastillas, paquetes de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables y similares y combinaciones de éstos.

El 5-HTP puede administrarse antes, durante o después de la administración del SRI con la condición de que el tiempo transcurrido entre la administración de 5-HTP y la administración de SRI sea un tiempo que permita que los ingredientes actúen sinérgicamente sobre el sistema nervioso central. Cuando se considera la administración simultánea de 5-HTP y un SRI puede ser particularmente conveniente una composición única que contenga tanto un SRI como un 5-HTP. Alternativamente, el inhibidor de recaptación de serotonina y el 5-HTP pueden administrarse por separado en forma de composiciones apropiadas. Dichas composiciones farmacéuticas pueden comprender además un inhibidor de descarboxilación periférico. Las composiciones pueden prepararse tal como se describió anteriormente. Así, las composiciones de este tipo pueden comprender un SRI y un inhibidor de descarboxilación periférico, tal como carbidopa. Otras composiciones pueden comprender 5-HTP y un inhibidor de descarboxilación periférico, tal como carbidopa. Las composiciones de este tipo se pueden administrar simultáneamente, como en un único comprimido y similares, o bien se puede administrar por separado, como en composiciones o comprimidos separados, y similares.

La presente invención comprende también un 5-HTP y un SRI como una preparación de combinación para uso simultáneo, separado o consecutivo en

X2

terapia con fármacos psiquiátricos. Estas composiciones pueden comprender por ejemplo, un equipo que comprende formas de dosificación unitaria discretas que contienen 5-HTP y una forma de dosificación unitaria discreta de un SRI, todos ellos contenidos en el mismo recipiente o paquete, por ejemplo, un paquete blister. Dichas composiciones farmacéuticas pueden comprender además un inhibidor de descarboxilación periférica. Las composiciones antes mencionadas se preparan con cualquiera de los aspectos de la presente invención que se describen aquí.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un equipo que comprende una dosis subclínica de un SRI y 5-HTP. En algunas realizaciones, la invención se refiere a un equipo que comprende una dosis subclínica de inhibidor de recaptación de serotonina y 5-HTP en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg, en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg o en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un equipo que comprende un SRI y 5-HTP en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 75 mg, en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 3 mg hasta aproximadamente 50 mg o en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 50 mg.

En otras realizaciones, la invención se refiere a un equipo que comprende un SRI y 5-HTP. En algunas realizaciones, la invención se refiere a un equipo que comprende un SRI y 5-HTP en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg, en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 25 mg hasta

8b

aproximadamente 300 mg o en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg.

En otros aspectos, la invención se refiere a las composiciones farmacéuticas descritas aquí, que comprenden 5-HTP y un SRI para ser usado en terapia de combinación para el tratamiento de trastornos afectivos. En otro aspecto de la invención, la invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que se describen aquí y que comprenden 5-HTP y un SRI para ser usado en terapia de combinación para el tratamiento de depresión. En un aspecto más la presente invención, se refiere a las composiciones farmacéuticas descritas aquí que comprenden 5-HTP y un SRI para ser usado en terapia de combinación para el tratamiento de trastornos de ansiedad.

Dichas composiciones farmacéuticas pueden comprender además, un inhibidor de descarboxilación periférica.

En otros aspectos la invención se refiere al uso de 5-HTP para la preparación de una composición farmacéutica para ser usada en combinación con un SRI. En un aspecto más, la invención se refiere al uso de 5-HTP para la preparación de una composición farmacéutica útil para aumentar y/o para proveer un comienzo más rápido del efecto terapéutico de un SRI.

En otros aspectos más la invención se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos que responden a un SRI, que comprende administrar 5-HTP y un SRI a un paciente humano que lo necesita.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un 5-HTP y un SRI para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades o trastornos que responden al efecto terapéutico de un SRI.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de 5-HTP para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un individuo que debe ser tratado o que está sometido a un tratamiento con SRI,

SA

donde dicho individuo sufre de enfermedades o trastornos que responden al efecto terapéutico de un SRI. En algunos aspectos, la invención se refiere al uso de 5-HTP para la preparación de un equipo para el tratamiento de un individuo que debe ser tratado o que está sometido a un tratamiento con un SRI, donde dicho individuo sufre de enfermedades o trastornos que responden al efecto terapéutico de un SRI.

En otras realizaciones, la invención se refiere a un método para aumentar y/o para proporcionar un comienzo más rápido del efecto terapéutico de un SRI que comprende administrar 5-HTP a un paciente humano que debe ser tratado o sometido a tratamiento con SRI..

En otra realización, las composiciones farmacéuticas que se describen aquí, se usan en el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad y otros trastornos afectivos, trastornos de la alimentación tales como bulimia, anorexia y obesidad, fobias, distimias, síndrome pre-menstrual, trastornos cognitivos, trastorno de control de impulsos, trastornos de hiperactividad por déficit de atención y abuso de drogas, en particular depresión.

En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas que se describen aquí se usan en el tratamiento de trastornos de ansiedad, ansiedad que incluye trastorno de ansiedad general, ansiedad de angustia, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post-traumático, o trastorno de ansiedad social.

S5

Detalles Experimentales

Ensayo de Natación Forzada en Ratones

Se usaron ratones macho NMRI/BOM (18-25 g; Bomholtgaard, Dinamarca). Los ratones fueron alojados en jaulas de plástico (35 x 30 x 12 cm), a razón de 10 en cada una y se los dejó acostumbrar a las instalaciones del animalario durante por lo menos una semana desde el ensayo. La temperatura ambiente ($21 \pm 2^\circ \text{C}$), la humedad relativa ($55 \pm 5\%$), y el intercambio de aire (16 veces por hora) fueron controlados automáticamente. Los animales tuvieron acceso libre al alimento granulado comercial y al agua corriente antes del ensayo.

Un ratón que es forzado a nadar en un recipiente especialmente restringido ejercerá una postura inmóvil característica. El pre-tratamiento con un antidepresivo contrarrestaría este efecto. El ensayo se llevó a cabo tal como fue descrito en forma detallada por Sánchez y Meier (*Psychopharmacol.* 129: 197-205; 1997). Resumiendo, se usó un sistema de ensayo totalmente automático con 6 unidades de natación (cubas de vidrio de 2000 ml llenadas con 1200 ml de agua sucia ($23 - 25^\circ \text{C}$) en la cual había sido colocado previamente un ratón. La verificación de la inmovilidad se llevó a cabo mediante análisis por imagen.

Treinta minutos después de tratamiento con fármaco o vehículo, los ratones fueron tratados con 5-HTP y 20 minutos más tarde los ratones se colocaron dentro de la cuba de vidrio y se dejaron en el agua por un total de 6 minutos. La duración de inmovilidad acumulada se midió durante los últimos 3 minutos. Se ensayaron un total de 9-18 ratones por dosis.

Microdiálisis de Ratas

Se llevó a cabo una microdiálisis en ratas que se movían libremente tal como ha sido descrito en forma detallada por Mørk, A., Kreilgaard, M. y

Sanchez, C. (*Neuropharmacology*. 2003 Ag, 45(2):167-73) para estudiar el efecto de escitalopram y fluoxetina sola, y en combinación con 5-HTP (25 mg/kg, s.c.) a niveles de serotonina extracelular.

Resumiendo, se prepararon ratas macho Sprague-Dawley para microdiálisis mediante cánulas con guía intracerebral, implantadas quirúrgicamente. Se insertó una sonda para microdiálisis a través de la cánula de guía. La zona de perfusión de microdiálisis con solución de Ringer filtrada (146 mM NaCl, 3 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 1,2 mM CaCl₂) se efectuó antes de la inserción de la sonda y se continuó mientras duraron los experimentos a un flujo constante de 1 μ l/minuto en la corteza frontal. Después de la estabilización de los animales, se inició el ensayo mediante la inyección del compuesto de ensayo (escitalopram 0,5 mg/kg, s.c. o fluoxetina 10 mg/kg s.c.). Se usó un régimen de muestreo de 20 minutos a través de todo el experimento. Se inyectó 5-HTP (25 mg/kg, s.c.) 60 minutos después de la inyección del compuesto de ensayo. Se midieron los niveles de 5-HT en el dializado, en cada una de las muestras mediante HPLC con detección electroquímica.

Comportamiento de los Ratones en el Enterramiento de Canicas

Ratones macho BALB/cByJ (Jackson labs, Bar Harbor, ME) fueron alojados a razón de 5/por jaula, al llegar, que era cuando tenían 5-8 semanas de vida. Los animales fueron aclimatados a las instalaciones de alojamiento bajo condiciones de laboratorio convencionales, por un período de por lo menos una semana antes del ensayo (luces prendidas a las 6:00 AM).

Después de un período de aclimatación de una hora en la instalación de ensayo, los animales recibieron dosis de vehículo (salino) o bien de escitalopram (0,0625, 0,125, o 0,25 mg/kg, i.p.) Treinta minutos más tarde, se administró a los animales una inyección de vehículo o de 5-HTP (2,5 mg/kg, i.p.). Quince minutos después de la segunda inyección, los animales fueron

ET

colocados individualmente en jaulas nuevas en las cuales se había dispuesto un lecho con una capa de álamo (Aspen Pine) sobre el cual se colocaron dos hileras paralelas de 10 canicas cada una (es decir, en total veinte). Después de transcurrir treinta minutos, se sacaron los ratones de sus jaulas y fueron devueltos a sus jaulas originales. Se contó la cantidad de canicas completamente visibles (menos de dos tercios estaban cubiertas por la capa de álamo) y se restaron de las veinte, para llegar a la cantidad de canicas enterradas.

Inhibición de la recaptación de ^3H -serotonina en sinaptosomas de cerebro de rata

A fin de ensayar los compuestos en el sitio de unión primario de gran afinidad del transportador de serotonina, es decir, determinar si un compuesto es un inhibidor de recaptación de serotonina, se determina la captación de serotonina (5-HT).

Por medio del siguiente método, se determina in vitro la inhibición de la captación de ^3H -serotonina (^3H -5-HT) (10 nM) en sinaptosomas de cerebro de rata por medio de compuestos de ensayo. El método y también los resultados de la captación de la serotonina para SRIs específicos se describe en Hyttel, J., *Psychopharmacology* 1978, 60:13-18; Hyttel, J., *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 1982, 6:277-295; Hyttel, J. & Larsen, *Acta Pharmacol. Tox.* 1985, 56 (suppl. 1):146-153; Sánchez, C. y Hyttel, J. *European J. Pharm.* 1994, 264:241-247; and Bøgesø, K., et al, patente U. S. N.º 4.943.590, emitida el 24 de julio de 1990.

Procedimiento: se sacrifican ratas Wistar machos (Mol:Wist) (125-250 g) por decapitación y se exanguinan. Se homogeneiza suavemente el tejido cerebral (menos el cerebelo) (homogeneizador de vidrio con Teflón) en 40 vol

586

(w/v) de 0,32M de sacarosa helada que contiene 1 mM de nialamida. La fracción de P2 (fracción con sinaptosomas) se obtiene por centrifugación (600 x g, 10 min y 25000 x g, 55 min, 4° C) y se suspende en 800 volúmenes de un tampón de fosfato modificado con Krebs-Ringer, pH 7,4.

A 400 μ l de la suspensión con sinaptosomas (5 mg de tejido original) sobre hielo, se añaden 100 μ l de compuesto de ensayo en agua. Tras preincubar a 37 °C durante 5 min, se añaden 100 μ l de ^3H -5-HT (concentración final 10 nM) y las muestras se incuban durante 10 min a 37 °C. La incubación se termina al filtrar las muestras al vacío a través de filtros Whatman GF/F con un lavado de 5 ml de tampón que contiene 10 μ M de 5-HT sin rotular. Los filtros se colocan en viales de recuento y se añaden 4 ml de líquido de centelleo apropiado (por ejemplo, PicofluorTM15, Packard). Tras agitar durante 1 h y almacenar durante 2 h en la oscuridad, se determina el contenido de radiactividad por medio de recuento de centelleo líquido (cpm). Se obtiene la captación al sustraer la unión no específica y el transporte pasivo medido en presencia de 10 μ M de compuesto de ensayo. El cpm medido se grafica en función de la concentración de compuesto de ensayo, y se grafica la curva más ajustada en forma de s. Las potencias de inhibición de la captación se expresan como valores de IC₅₀ en nM (medios logarítmicos). Se pueden medir dos curvas completas de concentración-respuesta al usar cinco concentraciones de compuesto de ensayo por triplicado. El valor de IC₅₀ se determina como la concentración en la que la captación es del 50% de la captación total en las muestras de control, menos la unión no específica y la captación en presencia de 10 μ M de compuesto de ensayo.

De esta manera, tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, se determina un inhibidor de la recaptación de serotonina (SRI) que se une con gran afinidad en el sitio de unión primario del

transportador de serotonina, es decir, tiene una potencia de inhibición de captación más fuerte, por medio del ensayo anterior como un compuesto que tiene un valor de IC_{50} inferior a aproximadamente 50 nM.

En otras formas más de realización, los SRI que se unen con el sitio de unión primario del transportador de serotonina con un valor de IC_{50} inferior a aproximadamente 10 nM tienen incluso una potencia de inhibición aún mayor.

Modulación Aloestérica del Transportador de Serotonina

El sitio alostérico de una proteína es un sitio de unión adicional, que es distinto del sitio primario y de unión del ligando. Generalmente se considera que los compuestos que modulan, por ejemplo aumentan y/o estabilizan, la unión entre el ligando y el sitio de unión al ligando, funcionan a través de un mecanismo alostérico.

Aunque no deseamos limitarnos a una teoría en particular, se considera que el transportador de serotonina tiene por lo menos dos sitios de unión separados: un sitio primario, de unión de alta afinidad que es intermediario en la inhibición de la recaptación de serotonina, y uno o más sitios de unión de baja afinidad que modulan aloestéricamente la unión de los ligandos en el sitio primario (Plenge, P., and Mellerup, E.T. *Eur J Pharmacol.* 1985 Dic. 10; 119(1-2):1-8; Wennogle, L.P. and Meyerson, L.R. *Life Sci.* 1985 Abr 22; 36(16):1541-50).

La unión de escitalopram a un sitio de unión aloestérica en el SERT ha sido demostrada en varios estudios. Los estudios de la interacción de escitalopram con el transportador de serotonina humano expresada en las membranas de células COS-1 demostraron que el escitalopram se une a un sitio alostérico secundario de baja afinidad y retarda la velocidad de disociación de ^3H -escitalopram (usado en una concentración que se une exclusivamente al sitio primario de alta afinidad) del transformador; es decir, el escitalopram

416
20

parece tener un efecto estabilizador/auto-potenciador en el complejo transportador de escitalopram: serotonina. El efecto del escitalopram depende de la concentración (Chen, F., et al., *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005 Mar; 15(2):193-8).

Además, del escitalopram, se ha investigado la interacción de la paroxetina, sertralina, fluoxetina, venlafaxina, duloxetina, y serotonina con los sitios de unión de alta y baja afinidad en el transportador de serotonina humana expresado en las membranas de células COS-1 (Chen, F., et al., *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005 Mar; 15(2):193-8). El estudio sugirió que la paroxetina, aunque en menor grado que el escitalopram, estabilizó el complejo transportador de ^3H -paroxetina:serotonina humana en el sitio primario de alta afinidad. La sertralina fluoxetina, venlafaxina, y duloxetina tienen poco o ningún efecto estabilizador en su unión al sitio de unión primario en el transportador de serotonina (Chen, F., et al., *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005 Mar; 15(2):193-8).

Si un compuesto funciona a través de un mecanismo alostérico, puede ser determinado mediante experimentos de disociación *in vitro*. Los experimentos de disociación de unión miden el "off rate" (k_{off}) para un radioligando de la proteína. Después de permitir que se una el radioligando y la proteína transportadora (es decir, que se forme un complejo), se agrega el ligando para bloquear la unión posterior del radioligando al transportador, de manera de poder medir la velocidad de disociación. La unión (medida por la radioactividad del complejo radioligando: transportador) se mide varias veces para determinar la velocidad a la cual se disocia el radioligando del transportador. Las constantes de velocidad de disociación pueden usarse para determinar la vida media del complejo unido. Las determinaciones de la vida

media pueden usarse para verificar si un compuesto es un modulador alostérico del SERT humano.

Los que tienen experiencia en la materia podrán determinar si un compuesto, particularmente un SRI, es un modulador alostérico del transportador de serotonina humana (hSERT) tal como se indica en las reivindicaciones de esta solicitud, para determinar el factor Z para un compuesto mediante el método que se describe en los párrafos siguientes.

Para determinar en primer lugar la velocidad de disociación, se prepararon, por métodos convencionales, membranas aisladas de células COS-1 transfectadas transitoriamente con hSERT (GenBank Accession. No. X70697). Los métodos de transfección también son bien conocidos en la materia. A continuación, se llevaron a cabo ensayos por duplicado de por lo menos tres transfecciones dependientes usando el mismo método de transfección.

Inicialmente se formó un complejo de radioligando/hSERT mediante una incubación de 30 minutos de preparaciones de membrana que expresan hSERT y radioligando (complejo de ensayo radiorrotulado) a 4°C en buffer (50 mM Tris, pH 7.4; 120 mM NaCl, 5mM KCl). El radioligando está presente en una concentración de aproximadamente 10 veces el valor K_d para el radioligando. (Los valores K_d se han determinado previamente en el mismo buffer).

El complejo radioligando/hSERT se diluyó en 30 veces el mismo buffer. En experimentos por separado, el complejo de radioligando/hSERT se diluyó en 30 veces el mismo buffer que contenía el compuesto de ensayo (frío, no radiorrotulado). La incubación del complejo radioligando/hSERT diluido en un buffer con o sin compuesto de ensayo, continuó durante intervalos de tiempo incrementados, a 20°C. En cada intervalo de tiempo (por ejemplo, de 10 min.,

20 min., 30 min., etc.), se extrajeron muestras de la incubación y se interrumpió la reacción por filtración a través de filtros de fibra de vidrio GF/C en un cosechador de células. Se determinó la radioactividad acumulada para cada muestra mediante el cálculo directo de las placas usando un contador por centelleo de microplacas Packard Bell. La radioactividad representa la unión y se expresa como fmol de complejo/mg de membranas. La unión para cada muestra se graficó contra el incremento de tiempo para determinar la velocidad de disociación. La velocidad de disociación del radioligando (k_{off}) se determinó por regresión no lineal usando un programa GraphPad PRISM (GraphPad Software, San Diego, CA). La vida media ($t_{1/2}$) de disociación se calcula por $0,69302/k_{off}$ y se representa en unidades de tiempo.

La vida media de disociación del complejo radioligando/hSERT (expresada en minutos) se graficó contra el incremento de concentración de compuesto de ensayo en el buffer de disociación (por ejemplo, 10 μ M, 20 μ M, 30 μ M, 40 μ M, y 50 μ M de compuesto de ensayo). La pendiente de este gráfico se denomina factor Z. El factor Z se calcula a partir de por lo menos cuatro determinaciones independientes. El factor Z es una medida del grado de estabilización del complejo radioligando/hSERT. Un factor Z superior a 0 (cero) es indicativo de modulador alostérico positivo. Por lo tanto, tal como se usa en la memoria y las reivindicaciones, un modulador alostérico se define como un compuesto que tiene un factor Z de más de 0 (cero) de acuerdo a lo determinado en el ensayo anterior.

Los compuestos de la invención que 1) se unen con el sitio de unión primario del transportador de serotonina que tienen un valor de IC_{50} inferior a aproximadamente 50 nM, y que 2) se unen con un sitio alostérico del transportador de serotonina con un factor Z mayor que cero (0), son considerados compuestos de serotonina de acción dual. Estos compuestos se

unen con el sitio de unión primario del transportador de serotonina con gran afinidad, es decir, tienen una mayor potencia de inhibición de la captación, y también se unen con un sitio alostérico del transportador de serotonina para estabilizar o modular la unión de los ligandos con el sitio primario para mejorar, además, la inhibición de la recaptación de 5-HT. Los compuestos de serotonina de acción dual también son conocidos como inhibidores alostéricos de la recaptación de serotonina, o ASRIs.

En otras formas de realización, el compuesto de serotonina de acción dual también se une con el sitio primario de unión del transportador de serotonina que tiene un valor de IC_{50} inferior a aproximadamente 10 nM.

A modo de ejemplo no limitativo para poder ampliar la ilustración de la anterior definición del compuesto de serotonina de acción dual, el *R*-citalopram no entra dentro de la definición del compuesto de serotonina de acción dual porque el *R*-citalopram se une con el sitio de unión primario del transportador de serotonina que tiene un valor de IC_{50} informado mayor que 50 nM. Ver, por ejemplo, Sánchez, C. et al. *Psychopharmacology* 2003; 167:353-362.

Resultados y discusión

En el ensayo de natación forzada en ratones, resultó inesperado que los efectos de los SRIs en el ensayo de natación forzada en ratones, fueran potenciados por la coadministración de 5-HTP, tal como se refleja por un campo en los valores de la DE_{50} para el SRI solo y en combinación con 5-HTP en la Tabla 1. El efecto de potenciación de 5-HTP, expresado con la relación entre el valor de DE_{50} para SRI solamente y SRI en combinación con 5-HTP, fue más marcado para los moduladores alostéricos escitalopram y paroxetina que para los otros SRIs (columna derecha de la Tabla 1).

Tabla 1. Efecto de los inhibidores de recaptación de serotonina (SRIs) en el ensayo de natación forzada en ratones, y en combinación con 5-HTP (25 mg/kg, SC).

	DE ₅₀ (mg/kg)		<i>Potenciación</i>
	<i>SRI</i>	SRI + 5-HTP (25 mg/kg)	
Escitalopram	12	0,42	29
Paroxetina	6,5	0,64	10
Fluoxetina	>8,9	5,4	>1,6
Venlafaxina	>10	3,9	>2,6

La dosis eficaz mínima de 5-HTP en el ensayo de natación forzada en ratones fue de 10 mg/kg y el efecto de potenciación máxima se logró con 50 mg/kg de 5-HTP en combinación con escitalopram en una dosis que corresponde a una concentración clínicamente eficaz.

En el ensayo de natación forzada en ratones, la co-administración de 5-HTP en dosis de 10, 15, y 50 mg/kg potencia significativamente la respuesta al escitalopram en una dosis (0,5 mg/kg) que produce niveles clínicamente relevantes de plasma (Sanchez, C. y Kreilgaard, M., *Pharmacol Biochem Behav.* 2004 Feb; 77(2):391-8). Las dosis de 25 y 50 mg/kg de 5-HTP, que por sí mismas no son eficaces en el ensayo de natación forzada en ratones, corresponden a niveles en el plasma de los ratones de 17 y 41 ng/ml, respectivamente (Magnussen, I., *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1984 Sep; 55(3):199-202). En los seres humanos, se ha demostrado que el 5-HTP es eficaz para mejorar los síntomas de la depresión (para una revisión ver, Birdsall, T.C., *Altern Med Rev.* 1998 Ag; 3(4):271-80). Para este tratamiento, las dosis típicas de 100 - 200 mg de 5-HTP dan como resultado niveles de 50-

4/5

100 ng/ml (Gijssman, H.J., et al., *J Clin Psychopharmacol.* 2002 Apr, 22(2):183-9). Por lo tanto, los efectos se logran efectos potenciadores significativos de 5-HTP en la eficacia del escitalopram en el ensayo de natación forzada en ratones a niveles de plasma que son por lo menos tres veces inferiores a aquellos que se requieren para lograr eficacia clínica en seres humanos. Por lo tanto, dosis de 5-HTP de aproximadamente 34 mg (30-35 mg) administrados a seres humanos, pueden lograr niveles en el plasma de aproximadamente 17 ng/ml y por consiguiente pueden potenciar aún al escitalopram. Además, dosis de 5-HTP incluso 2,5 veces inferiores, o en dosis de aproximadamente 13 mg (10-15 mg) pueden lograr aún un fuerte efecto potenciador del escitalopram.

El efecto de potenciación más amplio de 5-HTP de un modulador alostérico comparado con un SRI no alostérico se confirma al nivel mecanicista en el modelo de microdiálisis en ratas. El efecto de potenciación de 5-HTP medido como el incremento del 5-HT extracelular en la corteza frontal es extremadamente más elevado con un modulador alostérico escitalopram, que con fluoxetina (Figura 1), que no se considera un modulador alostérico

En el ensayo de enterramiento de canicas, efectuado en ratones, el escitalopram, administrado sin 5-HTP a dosis de 0,25 mg/kg IP, es inactivo. Sin embargo cuando se administra 5-HTP (2,5 mg/kg) a ratones tratados con escitalopram, (0,0625 – 0,25 mg/kg) , se observa una reducción significativa en el enterramiento de canicas. No hay ningún efecto de funcionamiento de 5-HTP solo en esta dosis. Los niveles de plasma que se logran en un rango de dosis de 0,0625 – 0,25 mg/kg de escitalopram corresponden a niveles en el plasma y ocupancia de transportador que están muy por debajo de los necesarios para lograr eficacia clínica (Sanchez, C. and Kreilgaard, M., *Pharmacol Biochem Behav.* 2004 Feb; 77(2):391-8; Larsen, A. K. et al., *Br J Pharm.* 2004, 141:1015-23). El rango de dosis que se usa clínicamente para el escitalopram,

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende (i) un inhibidor de recaptación de serotonina, o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable que es un compuesto de serotonina de acción dual; y (ii) 5-hidroxitriptófano.
2. La composición de la reivindicación 1, en la cual el inhibidor de recaptación de serotonina es un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina.
3. La composición de la reivindicación 1, en la cual el inhibidor de recaptación de serotonina está seleccionado del grupo que consiste en escitalopram y paroxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual dicha composición contiene 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 75 mg.
5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual dicha composición contiene 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg.
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual dicha composición contiene 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg.
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual dicha composición contiene 5-hidroxitriptófano en una cantidad

- comprendida entre desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg.
8. La composición de la reivindicación 3, en la cual dicha composición comprende (i) escitalopram, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en una cantidad de desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 30 mg y (ii) 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg.
 9. La composición de la reivindicación 3, en la cual dicha composición comprende (i) escitalopram, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en una cantidad de desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 30 mg y (ii) 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg.
 10. La composición de la reivindicación 3, en la cual dicha composición comprende (i) escitalopram, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en una cantidad de desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 30 mg y (ii) 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg.
 11. La composición de la reivindicación 3, en la cual dicha composición comprende (i) paroxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en una cantidad de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 60 mg y (ii) 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg.

99

12. La composición de la reivindicación 3, en la cual dicha composición comprende (i) paroxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en una cantidad de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 60 mg y (ii) 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg.
13. La composición de la reivindicación 3, en la cual dicha composición comprende (i) paroxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en una cantidad de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 60 mg y (ii) 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg.
14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en la cual dicha composición comprende escitalopram, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en una cantidad inferior a 5 mg, tal como desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 4,9 mg.
15. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en la cual dicha composición comprende paroxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en una cantidad inferior a 10 mg, tal como desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 9,9 mg.
16. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además un inhibidor de descarboxilación periférica.
17. La composición de la reivindicación 16, en la cual el inhibidor de descarboxilación periférica es carbidopa.

18. La composición de la reivindicación 17, en la cual dicha composición contiene carbidopa en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 150 mg.
19. La composición de la reivindicación 18, en la cual dicha composición está seleccionada del grupo que consiste en una tableta y una cápsula.
20. El uso de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para el tratamiento de trastornos afectivos tal como depresión y ansiedad.
21. El uso de (i) un inhibidor de recaptación de serotonina o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que es un compuesto de serotonina de acción dual y (ii) 5-hidroxitriptófano, para la preparación de composiciones farmacéuticas administradas a un paciente humano que lo necesita para el tratamiento de trastornos afectivos tales como depresión y ansiedad.
22. La composición de la reivindicación 1, en la cual el inhibidor de recaptación de serotonina es un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina.
23. El uso de la reivindicación 21, en la cual el inhibidor de recaptación de serotonina está seleccionado del grupo que consiste en escitalopram y paroxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.
24. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, en el cual el 5-hidroxitriptófano se administra en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 75 mg.
25. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, en el cual el 5-hidroxitriptófano se administra en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg.

101

26. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, en el cual el 5-hidroxitriptófano es administrado en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg.
27. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, en el cual el 5-hidroxitriptófano es administrado en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg.
28. El uso de la reivindicación 23, en el cual (i) escitalopram, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, se administran en una cantidad de desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 30 mg y (ii) 5-hidroxitriptófano se administra en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg.
29. El uso de la reivindicación 23, en el cual (i) escitalopram, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, se administran en una cantidad de desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 30 mg y (ii) 5-hidroxitriptófano se administra en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg.
30. El uso de la reivindicación 23, en el cual (i) escitalopram, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, se administran en una cantidad de desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 30 mg y (ii) 5-hidroxitriptófano se administra en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg.
31. El uso de la reivindicación 23, en la cual (i) paroxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, se administra en una cantidad de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 60 mg y (ii) 5-hidroxitriptófano se administra en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg.

112

32. El uso de la reivindicación 23, en la cual (i) paroxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, es administrada en una cantidad de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 60 mg y (ii) 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg.
33. El uso de la reivindicación 23, en la cual (i) paroxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, es administrada en una cantidad de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 60 mg y (ii) 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg.
34. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, en el cual escitalopram, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, se administran en una cantidad inferior a 5 mg, tal como desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 4,9 mg.
35. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, en el cual la paroxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, se administran en una cantidad inferior a 10 mg, tal como desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 9,9 mg.
36. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, en el cual el inhibidor de recaptación de serotonina y 5-hidroxitriptófano se administran en una forma de dosificación unitaria.
37. El uso de la reivindicación 36, en el cual dicha forma de dosificación unitaria está seleccionada del grupo que consiste en una tableta y una cápsula.
38. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, en el cual el inhibidor de recaptación de serotonina y 5-hidroxitriptófano se administran en formas de dosificación unitaria discreta.

39. El uso de la reivindicación 38, en el cual dichas formas de dosificación unitaria discreta están seleccionadas del grupo que consiste en tabletas y cápsulas.
40. El uso de la reivindicación 38 o 39, en el cual dichas formas de dosificación unitaria discreta se administran simultáneamente, por separado o consecutivamente.
41. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, que comprende además un inhibidor de descarboxilación periférica.
42. El uso de la reivindicación 41 en el cual el inhibidor de descarboxilación periférica es carbidopa.
43. El uso de la reivindicación 42 en el cual la carbidopa es administrada en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 150 mg.
44. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 41 a 43 en el cual el inhibidor de recaptación de serotonina, 5-hidroxitriptófano y el inhibidor de descarboxilación periférica se administran en una forma de dosificación unitaria.
45. El uso de la reivindicación 44, en el cual dicha forma de dosificación unitaria está seleccionada del grupo que consiste en una tableta y una cápsula.
46. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 41 a 43, en el cual el inhibidor de recaptación de serotonina, 5-hidroxitriptófano y el inhibidor de descarboxilación periférica se administran en forma de dosificación unitaria descrita.
47. El uso de la reivindicación 46, en el cual dichas formas de dosificación unitaria discreta están seleccionadas del grupo que consiste en tabletas o cápsulas.

105
201**Resumen**

La presente invención se refiere a terapias de combinación y a composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de 5-hidroxitriptófano y un inhibidor de recaptación de serotonina. La presente invención provee una composición farmacéutica que comprende (i) un inhibidor de recaptación de serotonina y (ii) 5-hidroxitriptófano. La presente invención provee además, una composición farmacéutica que comprende (i) 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 75 mg; y (ii) un inhibidor de recaptación de serotonina. La presente invención provee también una composición farmacéutica que comprende (i) una dosis subclínica de un inhibidor de recaptación de serotonina; y (ii) 5-hidroxitriptófano.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 71011-WO-PCT2	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US07/11362	International filing date (day/month/year) 11 May 2007 (11.05.2007)	(Earliest) Priority Date (day/month/year)
Applicant H LUNDBECK		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the Report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:



the international application in the language in which it was filed.



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (See Box No. III)

4. With regard to the **title**,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant.



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.



b. none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US07/11362

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: A61K031/137, A61K031/343, A61K031/381, A61K031/403, A61K031/405, A61K031/445

USPC: 514/419, 514/469, 514/649

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)

U.S. : 514/419, 514/469, 514/649

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 practicable, search terms used)
NPL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Sanchez. R-citalopram attenuates anxiolytic effects of escitalopram in a rat ultrasonic vocalisation model. European Journal of Pharmacology, 19 March 2003, Volume 464, Pages 155-158	1-6, 8-10, 20-26, 28-29, 35

Y		7, 11-19, 27, 30-34, 36-48

☐ 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	"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
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"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	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 October 2007 (15.10.2007)

Date of mailing of the international search report

24 OCT 2007

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

Sreenivasan Padmanabhan

Telephone No. (571)272-1600

Janice Ford
for

1004

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 031/137	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S	
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) País
		(72) Inventor(es) CONNIE SANCHEZ MORILLO TONI D. WOLINSKY	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 11/12/2009		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 20/11/2008	
Fecha de presentación de la solicitud: 11/05/2007		N° publicación: WO 2008/140448 A1	
No. de solicitud PCT/US2007/011362			
(54) Titulo: TERAPIA DE COMBINACIÓN DE 5-HTP			

Reivindicación(es):

- Una composición farmacéutica que comprende (i) un inhibidor de recaptación de serotonina, o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable que es un compuesto de serotonina de acción dual; y (ii) 5-hidroxitriptófano.
- La composición de la reivindicación 1, en la cual el inhibidor de recaptación de serotonina es un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina.
- La composición de la reivindicación 1, en la cual el inhibidor de recaptación de serotonina está seleccionado del grupo que consiste en escitalopram y paroxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.
- La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual dicha composición contiene 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 75 mg.
- La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual dicha composición contiene 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg.
- La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual dicha composición contiene 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg.
- La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual dicha composición contiene 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg.
- La composición de la reivindicación 3, en la cual dicha composición comprende (i) escitalopram, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en una cantidad de desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 30 mg y (ii) 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg.
- La composición de la reivindicación 3, en la cual dicha composición comprende (i) escitalopram, o una sal

farmacéuticamente aceptable de éste, en una cantidad de desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 30 mg y (ii) 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg.

10. La composición de la reivindicación 3, en la cual dicha composición comprende (i) escitalopram, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en una cantidad de desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 30 mg y (ii) 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg.

11. La composición de la reivindicación 3, en la cual dicha composición comprende (i) paroxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en una cantidad de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 60 mg y (ii) 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg.

12. La composición de la reivindicación 3, en la cual dicha composición comprende (i) paroxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en una cantidad de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 60 mg y (ii) 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 300 mg.

13. La composición de la reivindicación 3, en la cual dicha composición comprende (i) paroxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en una cantidad de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 60 mg y (ii) 5-hidroxitriptófano en una cantidad comprendida entre desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg.

14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en la cual dicha composición comprende escitalopram, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en una cantidad inferior a 5 mg, tal como desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 4,9 mg.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 91,660
FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2008

JOHN KATHARAKIS, *Editor*



No. 08-133450. -000000-0000

Page 2006-12-06 16:13:54 Day 2006 Nov 06:00:00
 Im 11 PAULN111111 Day 2006 Nov 06:00:00
 Ant 411 FELSINAGIUM File 110

*** C O N S I G N A C I O N ***

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	10528372	24/11/2008	43,905,000.00

*** C O N C E P T ***

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

SOM: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Co 03003-841-087-1



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 | [] |

INCOMPLETA []

- ◆ 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 []

INCOMPLETA []

◆	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	[]

INCOMPLETA []

Fecha Dic - 16 68

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



Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	8 133450
	Solicitud internacional	PCT/US2007/011362
	Fecha inicio fase nacional	11/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12493

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. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

2. 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 Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...