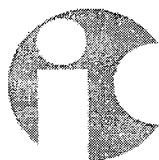


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-163416-00000-0000

Fecha: 2010-12-28 15:38:01, Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION, Folios: 63



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Q.F

02



SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

10-163416

54. TÍTULO:

FORMA CRISTALINA DE (2S)-(-)-N-(6-CLORO-2,3-DIHIDRO-BENZO
[1,4]DIOXIN- 2-ILMETIL)-SULFAMIDA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/357

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO Beerse, Bélgica.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____

Anexas
23-01-2011

Condicion 8 folios
08-02-2011



No. 10-163416- -00000-0000

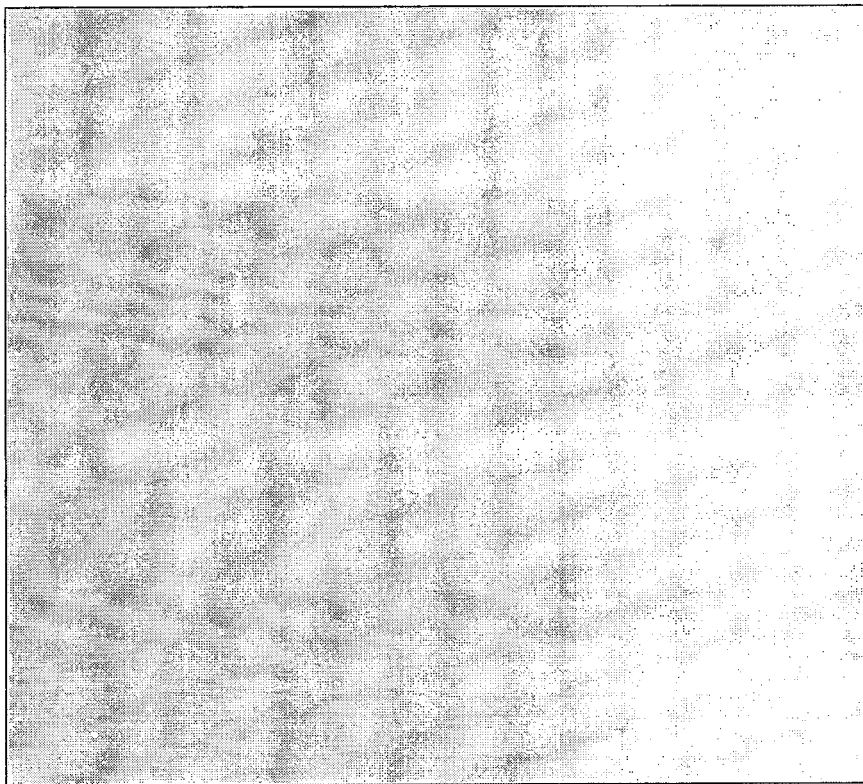
Fecha: 2010-12-28 15:38:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411-PRESENTACION Folios: 63

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capitulo I		☒ Capitulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica. Lugar de Constitución : Bélgica Teléfono: Fax: E-mail	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número	
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6 Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número <u>41.654.882</u> T.P <u>20824 CSJ</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER HOJA ANEXA Dirección: Nacionalidad o domicilio:		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2009/048026</u> Fecha <u>19 de junio de 2009</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/008776 A2</u> Fecha <u>21 de enero de 2010</u>			
6 TITULO (54) <u>FORMA CRISTALINA DE (2S)-(-)-N-(6-CLORO-2,3-DIHIDRO-BENZO[1,4]DIOXIN-2-ILMETIL)-SULFAMIDA.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/357</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Estados Unidos de América</u>	(32) Fecha <u>23 de junio de 2008</u>	(31) Número de Solicitud <u>61/074,783</u>
9 Comprobante de pago No. <u>10-101,044 // 10-104,870 // 10-104,871 // 10-104,968 // 10-104,872</u> Fecha <u>29 de noviembre de 2010 // 09 de diciembre de 2010</u>			

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☒ 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros: Inventores Nombrados bajo la Regla 4.17

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

FIRMA: 

C.C. 41.654.882

T.P. 20824 CSJ

ANEXO
INVENTORES

1.) MEHRMAN, Steven, J.

(1468 Sunflower Court, Quakertown, Pennsylvania 18951, Estados Unidos de América);

2.) WU, Wenju

(922 Merritt Drive, Apt. H, Hillsborough, New Jersey 08844, Estados Unidos de América);

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-163416-00000-0000

Fecha: 2010-12-28 15:38:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 101,044
FECHA : NOVIEMBRE 29 DE 2010

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MOBET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353180914	26/11/2010	85,235,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
49	INSCRIPCION DE LICENCIAS Y DERECH	500,000.00
	TOTAL :	\$ 500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3
P-27014

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-163416- -00000-0000

Fecha: 2010-12-28 15:38:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : B00176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 104,870
FECHA : DICIEMBRE 9 DE 2010

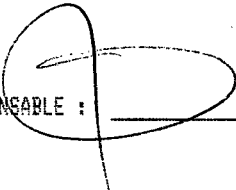
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	343200094	07/12/2010	37,075,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	26,000.00
		TOTAL :	\$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-163416- -00000-0000

Fecha: 2010-12-28 15:38:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 104,871
FECHA : DICIEMBRE 9 DE 2010

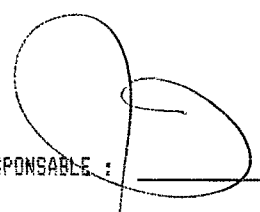
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	343200094	07/12/2010	37,075,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	26,000.00
		TOTAL :	\$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

S

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 104,968
FECHA : DICIEMBRE 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-163416-00000-0000

Fecha: 2010-12-28 15:38:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	343200094	07/12/2010	37,075,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	2,000.00
		TOTAL :	\$ 2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 104,872
FECHA : DICIEMBRE 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-163416-00000-0000

Fecha: 2010-12-28 15:38:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	343200094	07/12/2010	37,075,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI
			TOTAL : \$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

7

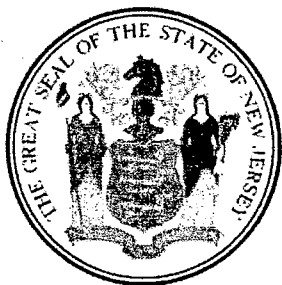
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
AMANDA LIN HAYNES
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
AMANDA LIN HAYNES, NOTARY

CERTIFIED

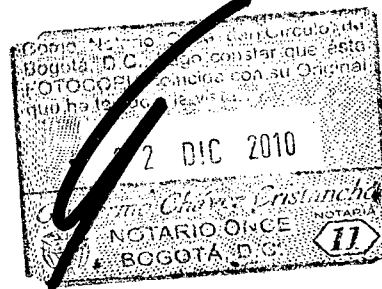
5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 24TH DAY OF JUNE 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A367051
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



[Handwritten signature]

Certificate Number: 1146991910

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp



COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de JANSSEN
PHARMACEUTICA NV

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

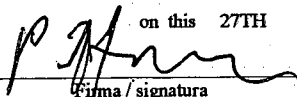
y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en Turnhout-
seweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía
No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO
RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp.
36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden
en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad,
autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo,
Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o
cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de
Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de
utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres
y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovacio-
nes, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y
licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera
de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y
know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o
licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas,
transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración,
reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad,
protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos
industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos
derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia
desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias,
acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en
juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y
de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en
contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados
quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en
árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y
renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir
los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para
recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales,
sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de


Firma / signature

PETER L HERRIDGE, POWER OF ATTORNEY

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned PETER L HERRIDGE

legal representative(s) of de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

an organization existing under the laws of BELGIUM

and in present execution of its business activity, domiciled Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse, Belgium.

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and
CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No.
40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their
appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or
juridical person, specially before those Administrative, Administrative-
Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters
concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial
Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties;
Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as
their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and
licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as
protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating
authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes
of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or
legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of
licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived
from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions
resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages
actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or
Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police
actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to:
conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take
possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted
or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive
notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this
Power of Attorney and to revoke such substitutions.

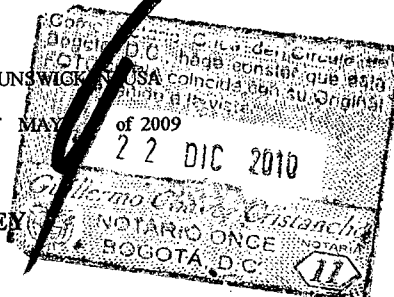
Granted and signed at NEW BRUNSWICK

on this 27TH

day of MAY

of 2009

22 DIC 2010



CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____
_____ firmó de su puño
y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____

de la persona jurídica de de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

4. La citada persona jurídica con sede en Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.

6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

AMANDA LIN HAYNES
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 10/28/2013

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
_____ firmó en su presencia
el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

**LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA
O POR APOSTILLA**

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 27 day of MAY, 2009
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. PETER L. HERRIDGE
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in NEW BRUNSWICK, NJ USA set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of POWER OF ATTORNEY

of the juridical JANSSEN PHARMACEUTICA NV

4. The mentioned juridical person with place of Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium, is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.


Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

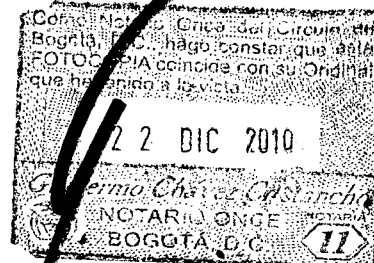
of legal age and domiciled at _____
_____ signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE.



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. A-367051 de 24 de junio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a un documento de poder y una certificación notarial en inglés con su correspondiente traducción al español (razón por la cual no se hace su traducción), otorgado a la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA NV., domiciliada en Beerse, Bélgica

Documento de poder firmado el 27 de mayo de 2009 por Peter L. Herridge, con poder de Abogado.

Sello notarial: Amanda Lin Haynes, Notario Público de Nueva Jersey, comisión termina el 10/28/2013.

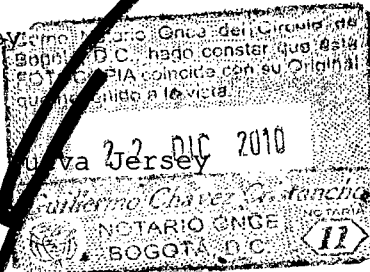
APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por AMANDA LIN HAYNES
3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de AMANDA LIN HAYNES, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 24 de junio de 2009
7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey
8. Certificado No. A367051
9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

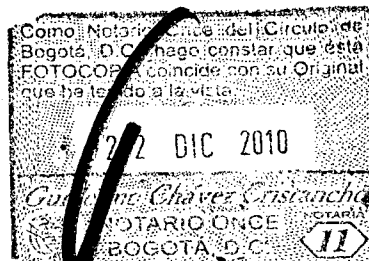
10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 1146991910

Verifique este certificado en línea:

<https://www1.state.nj.us/TYTR StandingCert/JSP/Verify Cert.jsp>

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



12

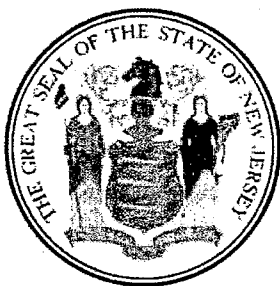
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
GERALDINE A BAILEY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
GERALDINE A BAILEY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JULY 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A368604
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

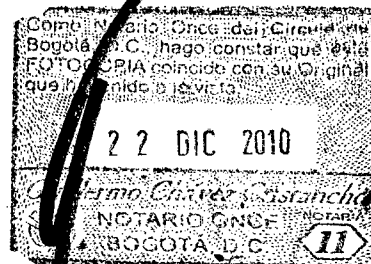


R. David Rousseau

Certificate Number: 1148251010

Verify this certificate at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp



13

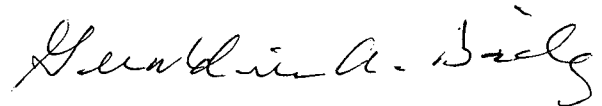
CERTIFICATION

I certify that **Peter L. Herridge, Power of Attorney of Janssen Pharmaceutica NV**, a corporation existing, duly organized and complying with its corporate purposes in conformity with the laws of **Belgium**, whose home office is located in **Beerse, Belgium**. I further certify that said individual is duly authorized to sign any and all instruments in his capacity as officer of the company and that the purposes for which are within the scope of the objects or activities of said corporation.



Sworn to and subscribed
before me this

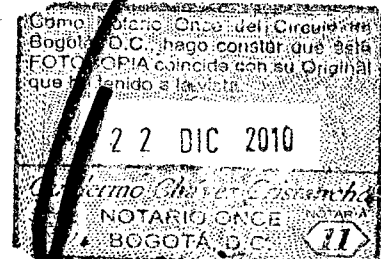
18th day of July 2009



GERALDINE A. BAILEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 1/14/2014

Esta certificación notarial debe ser llenada en su totalidad y legalizarse por
Apostilla

This notarial certification must be filled in completely and be legalized by Apostille



94

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. A-368604 de 13 de julio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a una certificación notarial relacionada con la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA., domiciliada en Beerse, Bélgica.

CERTIFICACIÓN

Yo certifico que Peter L. Herridge, con Poder de Abogado de Janssen Pharmaceutica NV, una sociedad existente, debidamente constituida y cumpliendo con sus objetos corporativos de acuerdo con las leyes de Bélgica, cuya casa matriz está localizada en Beerse, Bélgica. Además certifico que dicho individuo está debidamente autorizado para firmar cualquier y todos los instrumentos en su capacidad como funcionario de la sociedad y que los propósitos para los cuales están dentro del espectro de los objetivos o actividades de dicha sociedad.

Firmado: Firma ilegible

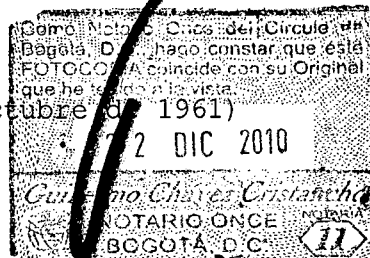
Sello: Juramentado y suscrito ante mí este día 10 de julio de 2009.

Firmado: Geraldine A. Bailey, notario público de Nueva Jersey, comisión termina 1/14/2014.

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

15

2. Este documento público ha sido firmado por GERLADINE A. BAILEY

3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey

4. Lleva el sello/estampilla de GERLADINE A. BAILEY, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey

6. El 13 de julio de 2009

7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey

8. Certificado No. A368604

9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey

10. Firma: Firma ilegible

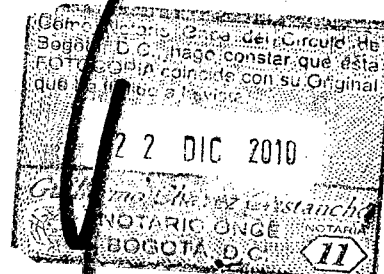
Número de certificado: 1148251010

Verifique este certificado en línea:

<https://www1.state.nj.us/TYTR StandingCert/JSP/Verify Cert.jsp>

Monder
JIMENA ESCOBAR UDE
Traductor Intérprete Oficial

MINISTERIO DE
GOBIERNO Y
DESARROLLO
ECONÓMICO
Y
COMERCIO
EXTERNO
BOGOTÁ, D.C.
2010-07-13 A las 10:27
JIMENA ESCOBAR



16

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a una nueva forma cristalina de (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida, composiciones farmacéuticas que contienen dicha forma cristalina y el uso de la forma cristalina en el tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados; depresión bipolar y manía; depresión; epilepsia y trastornos relacionados; epileptogénesis; trastornos relacionados con la glucosa; trastornos relacionados con los lípidos; migraña; obesidad; dolor; abuso de sustancias; o para la neuroprotección. La presente invención se refiere, además, a un proceso para la preparación de la nueva forma cristalina.

17

FORMA CRISTALINA DE (2S)-(-)-N-(6-COLORO-2,3-DIHIDRO-BENZO[1,4]DIOXIN-
2-ILMETIL)-SULFAMIDA

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina de (2S)-(-)-
N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida, composiciones
farmacéuticas que contienen dicha forma cristalina y el uso de dicha forma cristalina en
el tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados; depresión bipolar y manía;
epilepsia y trastornos relacionados; epileptogénesis; trastornos relacionados con la
10 glucosa; trastornos relacionados con los lípidos; migraña; obesidad; dolor; abuso de
sustancias y como un agente neuroprotector. La presente invención se refiere, además,
a un proceso para la preparación de la nueva forma cristalina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La publicación de patente de los Estados Unidos núm. US2006-0041008
A1, publicada el 23 de febrero de 2006 describe derivados de sulfamida benzo
fusionados útiles para el tratamiento de la epilepsia y trastornos relacionados; la
publicación de patente de los Estados Unidos núm. US2007-0155826 A1, publicada el 5
de julio de 2007 describe el uso de derivados de sulfamida benzo fusionados para el
20 tratamiento de trastorno bipolar y manía; la publicación de patente de los Estados
Unidos núm. US2007-0155827 A1, publicada el 5 de julio de 2007 describe el uso de
derivados de sulfamida benzo fusionados para el tratamiento de la depresión; la
publicación de patente de los Estados Unidos núm. US2007-0155824 A1, publicada el 5
de julio de 2007 describe el uso de derivados de sulfamida benzo fusionados para el
25 tratamiento de la epileptogénesis; la publicación de patente de los Estados Unidos núm.
US2007-0155821 A1, publicada el 5 de julio de 2007 describe el uso de derivados de
sulfamida benzo fusionados para el tratamiento de los trastornos relacionados con la

18

glucosa y para el tratamiento de los trastornos relacionados con los lípidos; la publicación de patente de los Estados Unidos núm. US2007-0191474 A1, publicada el 16 de agosto de 2007 describe el uso de derivados de sulfamida benzo fusionados para el tratamiento de la migraña; la publicación de patente de los Estados Unidos núm.

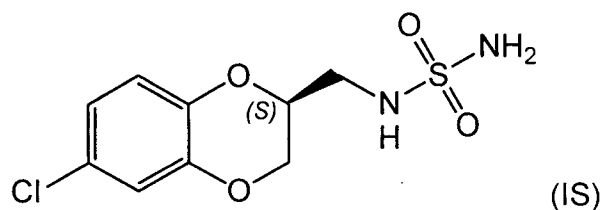
5 US2007-015823 A1, publicada el 5 de julio de 2007 describe el uso de derivados de sulfamida benzo fusionados para la neuroprotección; la publicación de patente de los Estados Unidos núm. US2008-0027131 A1, publicada el 31 de enero de 2008 describe el uso de derivados de sulfamida benzo fusionados para el tratamiento de la obesidad; la publicación de patente de los Estados Unidos núm. US2007-0155822 A1, publicada el 10 5 de julio de 2007 describe el uso de derivados de sulfamida benzo fusionados para el tratamiento del dolor; la publicación de patente de los Estados Unidos núm. US2007-0155825 A1, publicada el 5 de julio de 2007 describe el uso de derivados de sulfamida benzo fusionados para el tratamiento del abuso de sustancias y/o la adicción; las cuales se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

15

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina del compuesto de la Fórmula (IS)

20



25

también conocida como (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida. La nueva forma cristalina del compuesto de la Fórmula (IS), de aquí en lo adelante denominada forma cristalina (IS-VI), se puede caracterizar, por ejemplo, por su patrón de difracción de rayos X.

Ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y la forma cristalina (IS-VI).

Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica preparada al mezclar la forma cristalina (IS-VI) y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 Como ejemplo de la invención se describe un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar la forma cristalina (IS-VI) y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere, además, a los métodos para el tratamiento de la ansiedad y los trastornos relacionados; depresión bipolar y manía; 10 depresión; epilepsia y trastornos relacionados; epileptogénesis; trastornos relacionados con la glucosa; trastornos relacionados con los lípidos; migraña; obesidad; dolor; abuso de sustancias o neuroprotección que comprende administrar a un sujeto necesitado de éste una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina (IS-VI).

- 15 Otro ejemplo de la invención es el uso de la forma cristalina (IS-VI) en la preparación de un medicamento para tratar: (a) ansiedad y trastornos relacionados; (b) depresión bipolar (c) manía; (d) depresión; (e) epilepsia y trastornos relacionados; (f) epileptogénesis; (g) trastornos relacionados con la glucosa; (h) trastornos relacionados con los lípidos; (i) migraña; (j) obesidad; (k) dolor; (l) abuso de sustancias y (m) para la 20 neuroprotección, en un sujeto necesitado de éste.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- La Figura 1 ilustra un patrón de XRD representativo de la forma cristalina (IS-VI) para el compuesto de la Fórmula (IS), medido como se describe 25 en la presente descripción.

20

La Figura 2 ilustra una DSC representativa para la forma cristalina (IS-VI) del compuesto de la Fórmula (IS), medido como se describe en la presente descripción.

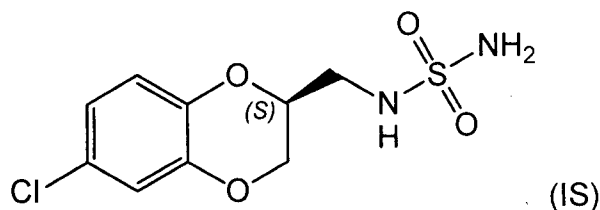
La Figura 3 ilustra una exploración representativa por TGA para la
5 forma cristalina (IS-VI) del compuesto de la Fórmula (IS), medida como se describe en la presente descripción.

La Figura 4 ilustra una exploración representativa por DVS para la forma cristalina (IS-VI) del compuesto de la Fórmula (IS), medida como se describe en la presente descripción.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina del compuesto de la Fórmula (IS)

5



en la presente descripción denominada forma cristalina (IS-VI). La
 10 presente invención se refiere, además, al uso de forma cristalina (IS-VI) para el
 tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados; depresión bipolar y manía;
 depresión; epilepsia y trastornos relacionados; epileptogénesis; trastornos
 relacionados con la glucosa; trastornos relacionados con los lípidos; migraña;
 obesidad; dolor; abuso de sustancias y para la neuroprotección. La presente
 15 invención se refiere, además, a composiciones farmacéuticas que comprenden la
 forma cristalina (IS-VI).

Cuando el compuesto de acuerdo con esta invención tiene al menos un
centro quiral, este puede existir por consiguiente como enantiómero. Cuando los
 compuestos poseen dos o varios centros quirales, también pueden existir como
 20 diastereómeros. Se debe comprender que tales isómeros y mezclas de éstos se
 encuentran dentro del alcance de la presente invención. De preferencia, en donde el
 compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un
 exceso enantiomérico mayor que o igual a aproximadamente 80 %, con mayor
 preferencia, en un exceso enantiomérico mayor que o igual a aproximadamente 90 %,
 25 con mayor preferencia aún, en un exceso enantiomérico mayor que o igual a
 aproximadamente 95 %, con mayor preferencia aún, en un exceso enantiomérico mayor

22

que o igual a aproximadamente 98 %, con la máxima preferencia, en un exceso enantiomérico mayor que o igual a aproximadamente 99 %.

Como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término “**forma aislada**” significa que el compuesto está presente en una forma en la que está separado de cualquier mezcla sólida con otro u otros compuestos, sistema disolvente o entorno biológico. En una modalidad de la presente invención, la forma cristalina (IS-VI) está presente como una forma aislada.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de otra forma, el término “**forma prácticamente pura**” significa que el porcentaje molar de impurezas en el compuesto aislado o la forma cristalina es menor que aproximadamente 5 por ciento molar, preferentemente, menor que aproximadamente 2 por ciento molar, con mayor preferencia, menor que aproximadamente 0,5 por ciento molar y, con la máxima preferencia, menor que aproximadamente 0,1 por ciento molar. En una modalidad de la presente invención, la forma cristalina (IS-VI) está presente como una forma sustancialmente pura.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de otra forma, el término “**sustancialmente libre de otro polimorfo o forma(s) cristalina(s)**”, cuando se usa para describir el compuesto de la Fórmula (I), significará que el porcentaje molar del otro polimorfo o forma(s) cristalina(s) en la base aislada de la Fórmula (I) es menor que aproximadamente 5 porcentaje molar, de preferencia, menor que aproximadamente 2 porcentaje molar, con mayor preferencia, menor que aproximadamente 0,5 porcentaje molar, con la máxima preferencia, menor que aproximadamente 0,1 porcentaje molar. En una modalidad de la presente invención, la forma cristalina (IS-VI) está presente como una forma sustancialmente libre de otro polimorfo o forma(s) cristalina(s).

Como se usa en la presente descripción, los términos “**ansiedad y trastornos relacionados**” y “**ansiedad o un trastorno relacionado**” se definirá como que incluye la ansiedad y trastornos relacionados que incluyen el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social (también conocida como trastorno de ansiedad social), fobia específica, trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin una historia de trastornos de pánico, trastorno de ansiedad debido a una afección médica general, trastorno de ansiedad inducido por el abuso de sustancias y trastorno de ansiedad no especificado de otra forma (ya que estas afecciones se describen por su criterio diagnóstico, como se enumeran en *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4.º, Text Revision, American Psychiatric Association, **2000**, incorporado en la presente descripción como referencia). De preferencia, la ansiedad o el trastorno relacionado se selecciona del grupo que consiste de trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático y trastorno obsesivo-compulsivo. Con mayor preferencia, la ansiedad y el trastorno relacionado es el trastorno de ansiedad generalizada.

El trastorno bipolar es un trastorno psiquiátrico caracterizado por variaciones impredecibles en el humor desde la manía (o hipomanía) a la depresión. Como se usa en la presente descripción, el término “**trastorno bipolar**” incluirá el trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico y trastorno bipolar no especificado de otra forma. De preferencia, el trastorno bipolar se caracteriza por fases depresivas y maníacas (o hipomaníacas), en donde las fases ciclan. De preferencia, el trastorno bipolar es el trastorno bipolar I o trastorno bipolar II.

Como se usa en la presente descripción, el término “**depresión bipolar**” pretende incluir la depresión asociada con, características de, o sintomáticas de, un trastorno bipolar. Así, los métodos de tratar la depresión bipolar

de la presente invención se dirigen a los métodos que tratan la depresión y/o fase depresiva de los trastornos bipolares.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de otra forma, los términos “**ciclos**” o “**ciclo bipolar**” se referirán a la alternancia del humor entre fases depresivas y maníacas características de los trastornos bipolares. Así, la presente invención incluye métodos para la estabilización de dicho ciclo, que incluyen, pero no se limitan a, disminuir la frecuencia del ciclo y/o disminuir la magnitud de las fases maníaca y/o depresiva.

Como se usa en la presente descripción, el término “**manía**” incluirá la manía o una fase de humor maníaca, a pesar de la causa subyacente. Como se usa en la presente descripción, el término “**manía bipolar**” pretende significar la manía asociada con, características de, o sintomáticas de, un trastorno bipolar. Así, los métodos de tratar la manía bipolar de la presente invención se dirigen a los métodos que tratan la manía y/o la fase maníaca de los trastornos bipolares.

Como se usa en la presente descripción, el término “**depresión**” se definirá para incluir el trastorno depresivo mayor (que incluye episodio único y recurrente), depresión unipolar, depresión refractaria al tratamiento, depresión resistente, depresión ansiosa y distimia (también referida como trastorno distímico). Además, el término “depresión” abarcará cualquier trastorno depresivo mayor, trastorno distímico y trastorno depresivo de otra manera no específico como se definió por el criterio diagnóstico, como se enumera en *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4.º Edition, Text Revision, American Psychiatric Association, **2000**. De preferencia, la depresión es el trastorno depresivo mayor, depresión unipolar, depresión refractaria al tratamiento, depresión resistente o depresión ansiosa. Con mayor preferencia, la depresión es el trastorno depresivo mayor.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de otra forma, los términos “**epilepsia y trastornos relacionados**” o “**epilepsia o trastorno relacionado**” significarán cualquier trastorno en el cual un sujeto (de preferencia un humano adulto, niño o infante) experimente un o más ataques y/o temblores. Los

5 ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, epilepsia (que incluye, pero no se limita a, epilepsias relacionadas a una localización, epilepsias generalizadas, epilepsias con ataques locales y generalizados, y similares), ataques derivados de una complicación de una enfermedad o afección (tal como ataques asociados con encefalopatía, fenilcetonuria, enfermedad de Gaucher juvenil, epilepsia mioclónica

10 progresiva de Lundborg, apoplejía, trauma craneal, tensión, cambios hormonales, uso o abandono de fármacos, uso o abandono de alcohol, privación del sueño, y similares), temblor esencial, síndrome de las piernas inquietas, y similares. De preferencia, el trastorno es seleccionado de epilepsia (a pesar del tipo, causa subyacente u origen), temblor esencial o síndrome de las piernas inquietas, con mayor

15 preferencia, el trastorno es epilepsia (a pesar del tipo, causa subyacente u origen) o temblor esencial.

La **epileptogénesis** es un proceso de dos fases: la “epileptogénesis fase 1” es el inicio del proceso epileptogénico antes del primer ataque epiléptico o síntoma de un trastorno relacionado con un ataque análogo, y a menudo es el

20 resultado de algunos tipos de lesiones o trauma en el cerebro, es decir, apoplejía, enfermedad (por ejemplo, infección tal como meningitis), o trauma, tal como un golpe accidental en la cabeza o un procedimiento quirúrgico llevado a cabo en el cerebro. La “epileptogénesis fase 2” se refiere al proceso durante el cual el tejido cerebral que es ya susceptible a los ataques epilépticos o fenómeno relacionado

25 con los ataques de un trastorno relacionado con ataques análogos, se hace aún más susceptible al aumento de la frecuencia de los ataques y/o la gravedad y/o responde menos al tratamiento.

Como se usa en la presente descripción, el término “**trastorno relacionado con la glucosa**” se definirá como cualquier trastorno que se caracteriza por niveles elevados de glucosa. Los trastornos relacionados con la glucosa incluyen nivel elevado de glucosa, pre-diabetes, tolerancia deteriorada a la glucosa oral, pobre control glucémico, diabetes mellitus tipo II, síndrome X (también conocido como

5 síndrome metabólico), diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperglucemia y pérdida de masa muscular como resultado de la hiperglucemia (caquexia).

El tratamiento de los trastornos relacionados con la glucosa pueden comprender disminuir los niveles de glucosa, mejorar el control glucémico, disminuir la

10 resistencia a la insulina y/o prevenir el desarrollo de un trastorno relacionado con la glucosa (por ejemplo, prevenir a un paciente que padece de tolerancia deteriorada a la glucosa oral o niveles elevados de glucosa de desarrollar diabetes mellitus tipo II).

Como se usa en la presente descripción, el término “**trastorno relacionado con los lípidos**” se definirá como cualquier trastorno que se caracteriza

15 por niveles de lípidos anormales. Los trastornos relacionados con los lípidos incluyen niveles elevados de los triglicéridos, bajo colesterol HDL y dislipidemia, de preferencia, niveles elevados de los triglicéridos o niveles bajos de colesterol HDL. El tratamiento del trastorno relacionado con los lípidos puede comprender disminuir los triglicéridos, elevar el colesterol HDL y/o mejorar la relación triglicérido/HDL.

20 Como se usa en la presente descripción, el término “**migraña**” significará una afección clínica, debilitante y episódica crónica, que se diagnostica por la presencia de dolores de cabeza unilaterales pulsantes de moderados a severos que duran entre 4 y 72 h, los que incluyen la migraña sin aura y la migraña con aura.

Como se usa en la presente descripción, “**migraña sin aura**” significará al

25 menos cinco ataques que cumplen el siguiente criterio: (a) el ataque de dolor de cabeza dura 4-72 horas y el dolor de cabeza tiene al menos dos de las siguientes características: localización unilateral, cualidad pulsante, intensidad moderada o severa

27

con influencia directa en las actividades de la vida diaria, y agravamiento al subir escaleras o rutinas similares; y (b) durante el dolor de cabeza al menos uno de lo siguiente ocurre: náusea y/o vómitos, y fotofobia y fonofobia.

Como se usa en la presente descripción, “**migraña con aura**” significará
 5 al menos dos ataques acompañados por al menos 3 de las 4 características siguientes:
 (a) uno o más síntomas del aura completamente reversibles; (b) al menos un síntoma del aura se desarrolla gradualmente por encima de más de cuatro minutos o dos o más síntomas ocurren en sucesión; (c) sin síntomas del aura que demoran más de 60 minutos; (d) el dolor de cabeza ocurre antes de, simultáneamente con o después del
 10 aura, con un intervalo libre entre el aura y el dolor de cabeza de menor que aproximadamente 60 minutos.

Como se usa en la presente descripción, el término “**prevención**” incluirá la prevención de los ataques de migraña (dolores de cabeza), una disminución de la frecuencia de los ataques de migraña (dolores de cabeza), una disminución de la
 15 severidad de los ataques de migraña (dolores de cabeza) y/o una disminución en la duración de los ataques de migraña (dolores de cabeza).

Como se usa en la presente descripción, el término “**obesidad**” se definirá como un índice de masa corporal (BMI) mayor que o igual a aproximadamente 25, de preferencia un BMI mayor que o igual a aproximadamente 30. Así, como se usa
 20 en la presente descripción, el término “**obesidad**” incluirá los sujetos / pacientes con sobrepeso y clínicamente obesos.

Como se usa en la presente descripción, el término “**dolor**” se definirá para incluir el dolor neuropático e inflamatorio agudo, crónico (de preferencia, neuropatía diabética). Además, el dolor puede ser centralmente mediado,
 25 periféricamente mediado, provocado por lesión al tejido estructural, provocado por lesión al tejido blando o provocado por una enfermedad progresiva. Cualquier dolor relacionado con la lesión al tejido estructural, lesión al tejido blando o enfermedad

progresiva, centralmente mediado, periféricamente mediado puede ser agudo o crónico.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de otra forma, el dolor incluirá dolor inflamatorio, dolor centralmente mediado, dolor

5 periféricamente mediado, dolor visceral, dolor relacionado con la estructura, dolor por cáncer, dolor relacionado con la lesión al tejido blando, dolor relacionado con la enfermedad progresiva, dolor neuropático, dolor agudo por una lesión aguda, dolor agudo por un trauma, dolor agudo por una cirugía, dolor de cabeza, dolor dental, dolor de espalda (de preferencia, dolor de espalda baja), dolor crónico por afecciones

10 neuropáticas y dolor crónico por afecciones post-apoplejía.

En una modalidad la presente invención es un método para el tratamiento del dolor, en donde el dolor es dolor agudo. En otra modalidad la presente invención es un método para el tratamiento del dolor, en donde el dolor es dolor crónico. En otra modalidad la presente invención es un método para el tratamiento del

15 dolor, en donde el dolor es dolor neuropático con mayor preferencia neuropatía diabética. En aún otra modalidad la presente invención es un método para el tratamiento del dolor, en donde el dolor es dolor inflamatorio.

En una modalidad el dolor se selecciona del grupo que consiste de osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia, dolor de cabeza, dolor de muelas,

20 quemadura, insolación, mordedura de animal (tal como mordedura de perro, mordedura de gato, mordedura de serpiente, mordedura de araña, picadura de insectos, y similares), vejiga neurogénica, hipertrofia prostática benigna, cistitis intersticial, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picazón, eczema, faringitis, mucositis, enteritis, celulitis, causalgia, neuritis ciática, neuralgia de la articulación mandibular, neuritis

25 periférica, polineuritis, dolor de muñón, dolor de miembro fantasma, íleo postoperatorio, colecistitis, síndrome de dolor postmastectomía, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, distrofia simpático refleja, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica,

29

síndrome de boca ardiente, neuralgia postherpética, neuralgia trigeminal, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia trigeminal, neuritis óptica, neuritis postfebril, neuritis migratoria, neuritis segmental, neuritis de Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia del geniculado, neuralgia glosofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia esplenopalatina, neuralgia supraorbital, neuralgia vidiana, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, trabajo de parto, parto, dolores menstruales, cáncer, dolor de espalda, dolor de espalda baja y dolor del síndrome del túnel carpiano.

El dolor agudo incluye el dolor provocado por lesión aguda, trauma, enfermedad o cirugía (por ejemplo, operación a pecho abierto (que incluye la cirugía para derivación coronaria a corazón abierto)). El dolor agudo también incluye, y no se limita a, dolor de cabeza, dolor postoperatorio, dolor por cálculo renal, dolor de la vesícula biliar, dolor por cálculo biliar, dolor obstétrico, dolor reumatológico, dolor dental o dolor provocado por lesiones contempladas en la medicina deportiva, síndrome del túnel carpiano, quemaduras, tensiones y distensiones musculoesqueléticas, tensión músculo-tendinosa, síndrome de dolor cervicobraquial, dispepsia, úlcera gástrica, úlcera duodenal, dismenorrea o endometriosis.

El dolor crónico incluye dolor provocado por una afección inflamatoria, osteoartritis, artritis reumatoide o como secuela de una enfermedad, trauma o lesión aguda. El dolor crónico también incluye, y no se limita a, dolor de cabeza, dolor de la espalda superior o dolor de la espalda baja (seleccionados de dolor de espalda resultante de una enfermedad de la columna primaria, regional o sistemática (seleccionada de radiculopatía)), dolor de los huesos (seleccionado de dolores de huesos debidos a osteoartritis, osteoporosis, metastásis óseas o razones desconocidas dolor pélvico, dolor asociado con lesiones de la médula espinal, dolor en el pecho

cardíaco, dolor en el pecho no cardíaco, dolor central post-apoplejía, dolor miofascial, dolor por cáncer, dolor por SIDA, dolor por células falsiformes, dolor geriátrico o dolor provocado por dolor de cabeza, migraña, neuralgia trigeminal, síndrome de la articulación temporomandibular, síndrome de fibromialgia, osteoartritis, artritis reumatoide, gota, fibrositis o síndrome de la salida torácica.

El dolor neuropático incluye el dolor resultante de trastornos o afecciones debilitantes o crónicas. Los trastornos o afecciones debilitantes o crónicas que pueden conducir al dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, neuropatía periférica diabética dolorosa, neuralgia postherpética, neuralgia trigeminal, dolor postapoplejía, dolor asociado con la esclerosis múltiple, dolor asociado con las neuropatías como en la mononeuritis y neuropatía idiopática o postraumática, dolor neuropático asociado con VIH, dolor neuropático asociado con el cáncer, dolor neuropático asociado con el túnel carpiano, dolor asociado con lesiones de la médula espinal, síndrome de dolor regional complejo, dolor neuropático asociado con la fibromialgia, dolor lumbar y cervical, distrofia simpático refleja, síndrome del miembro fantasma y otros síndromes de dolor asociados con afecciones debilitantes y crónicas.

Como se usa en la presente descripción, el término “**tratamiento del abuso de sustancias**” incluirá el tratamiento del abuso de sustancias o adicción, que incluyen, pero no se limitan a, tratamiento de ansias, abandono, y otros síntomas de la adicción o abuso. Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de otra forma el término “**sustancia**” cuando se refiere a sustancias de abuso y/o adicción incluirá cualquier sustancia legal o ilegal a la cual el sujeto o paciente puede desarrollar una adicción. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcohol, cocaína, heroína, metanfetamina, cetamina, éxtasis, nicotina, oxicodona / oxicodona, codeína, morfina, y similares.

31

Como se usa en la presente descripción, el término “**neuroprotección**” significará las neuronas protectoras en el cerebro, sistema nervioso central o sistema nervioso periférico (de preferencia en el cerebro o médula espinal) de la muerte y/o daño. De preferencia, las neuronas se protegen de la muerte o daño provocado por la
 5 tensión oxidativa, por ejemplo, radicales oxígeno.

“**Los trastornos neurodegenerativos agudos**” incluidos dentro de los métodos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, varios tipos de trastornos neurodegenerativos agudos asociados con muerte o daño neuronal que incluyen la insuficiencia cerebrovascular, trauma focal del cerebro, daño difuso del
 10 cerebro, y lesión de la médula espinal, esto es, isquemia o infarto cerebral que incluyen oclusión embólica y oclusión trombótica, reperfusión a continuación de una isquemia aguda, lesión hipóxica-isquémica perinatal, paro cardíaco, así como hemorragia intracraneal de cualquier tipo (que incluye, pero no se limita a, epidural, subdural, subaracnoide e intracerebral), y lesiones intracraneales e intravertebrales
 15 (que incluyen, pero no se limitan a, contusión, penetración, cizalla, compresión y laceración), y síndrome del bebé sacudido. De preferencia, el trastorno neurodegenerativo agudo es un resultado de la apoplejía, lesión isquémica aguda, lesión en la cabeza o lesión espinal.

“**Los trastornos neurodegenerativos crónicos**” incluidos dentro de los
 20 métodos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad difusa de cuerpos de Lewy, parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Richardson), degeneración multisistema (síndrome de Shy-Drager), afecciones epilépticas crónicas asociadas con la neurodegeneración, enfermedades neuro motoras que incluyen esclerosis lateral
 25 amiotrófica, ataxias degenerativas, degeneración cortical basal, complejo ALS–Parkinson–Demencia de Guam, panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, sinucleinopatías (que incluyen atrofia de

32

múltiples sistemas), afasia progresiva primaria, degeneración estriatonigral, enfermedad de Machado-Joseph / ataxia espinocerebelar tipo 3 y degeneraciones olivopontocerebelar, enfermedad de Gilles De La Tourette, parálisis bulbar y pseudobulbar, atrofia muscular espinal y espinobulbar (enfermedad de Kennedy),

5 esclerosis múltiple, esclerosis lateral primaria, paraplejía espástica familiar, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander, enfermedad de Tay-Sach, enfermedad de Sandhoff, enfermedad espástica familiar, enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander, paraparesis espástica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day), y enfermedades priónicas

10 (que incluyen, pero no se limitan a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, Kuru e insomnio familiar fatal). De preferencia, el trastorno crónico neurodegenerativo es seleccionado de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple o parálisis cerebral.

Otros trastornos que manifiestan muerte o daño neuronal y como tal se

15 pretenden que se incluyan dentro de los métodos de la presente invención incluyen demencias, sin considerar la etiología subyacente, que incluyen demencia relacionada con la edad y otras demencias y afecciones con pérdida de la memoria que incluyen demencia asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedad difusa que afecta la materia blanca (enfermedad de Binswanger), demencia de origen

20 endocrino o metabólico, demencia de trauma craneal y daño difuso al cerebro, demencia pugilística y demencia del lóbulo frontal.

También se incluyen en la presente invención los métodos de neuroprotección (es decir, los métodos para la prevención de muerte y/o daño neuronal) a continuación de una lesión al cerebro, sistema nervioso central o

25 sistema nervioso periférico, en donde la lesión resulta de exposición a sustancias química, tóxicos, agentes infecciosos, radiación y/o lesión traumática. De preferencia, los métodos de la presente invención se dirigen a prevenir la muerte o

daño neuronal a continuación de traumas o lesiones al cerebro, cabeza y/o médula espinal, sin considerar la causa.

El término “**sujeto**”, como se utiliza en la presente, se refiere a un
5 animal, preferentemente, un mamífero, con la mayor preferencia, un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferentemente, el sujeto ha experimentado y/o exhibido, por lo menos, un síntoma de enfermedad o trastorno a ser tratado y/o prevenido.

El término “**cantidad terapéuticamente efectiva**”, como se utiliza en la
10 presente, significa que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o humano que es buscado por el investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye aliviar los síntomas de la enfermedad o trastorno que se trata.

Como se utiliza en la presente, el término “**composición**” abarca un
15 producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulta directa o indirectamente de combinaciones de ingredientes, especificados en las cantidades especificadas.

Una persona con experiencia en la materia, reconocerá que, en donde
20 no se especifique lo contrario, el o los pasos de reacción se realizan en condiciones adecuadas, de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado.

Una persona con experiencia en la materia reconocerá que en donde
el paso de reacción de la presente invención puede realizarse en una variedad de
25 solventes o sistemas solventes, tal paso de reacción también puede realizarse en una mezcla de solventes o sistemas solventes adecuados.

Una persona con experiencia en la materia reconocerá que, en la especificación y reivindicaciones incluidas en la presente, en donde un reactivo o una clase/tipo de reactivo (por ejemplo, base, solvente, etc.) se menciona en más de una etapa de un proceso, los reactivos individuales se seleccionan independientemente para cada paso de reacción y los reactivos pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por ejemplo, en donde dos pasos de un proceso enumeran base orgánica o inorgánica como reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para el primer paso puede ser igual o diferente a la base orgánica o inorgánica del segundo paso.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en la presente no se califican con el término “**aproximadamente**”. Se entiende que cuando se utiliza el término “aproximadamente”, de forma explícita o no, las cantidades dadas en la presente se refieren al valor real dado y también se refiere a la aproximación a tal valor dado que se podría inferir razonablemente en base a la experiencia ordinaria en la materia que incluye aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en la presente se enumeran como un intervalo desde aproximadamente la cantidad X a aproximadamente la cantidad Y. Se entiende que en donde se enumera un intervalo, el intervalo no se limita a los límites superiores e inferiores enumerados, sino que incluye al intervalo completo de aproximadamente la cantidad X hasta aproximadamente la cantidad Y, o cualquier intervalo dentro él.

La forma cristalina (IS-VI) se puede caracterizar por su patrón de difracción de rayos X en polvo (pXRD). El XRD en polvo se midió para una muestra representativa de la forma cristalina (IS-VI), como se muestra en la Figura 1. La muestra

35

se analizó usando un difractómetro de rayos x X'PERT PRO MPD de Philips con un soporte de retrocarga de 16 mm; usando el detector X-Celerator. La muestra se escaneó de 3 a 35° 2θ en un tamaño de etapa de 0,0165° 2θ y un tiempo por etapa de 10,16 segundos. La velocidad efectiva de exploración fue 0,2067 °/s; con ajustes del voltaje y corriente del instrumento de 45 kV y 40 mA. La muestra se analizó por medio del uso de la rendija de divergencia en modo automático y se empleó un corte del haz en la posición completamente abajo.

La forma cristalina (IS-VI) se puede caracterizar por su patrón de difracción de rayos X en polvo, el cual comprendió los picos enumerados en le

10 Tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Picos de pXRD, forma cristalina (IS-VI)

Pos.[° 2θ.]	FWHM[°2θ.]	d-spacing[nm (Å)]	Rel.Int.[%]
6,54	0,07	1,351 (13,51)	8
13,07	0,08	0,678 (6,78)	100
16,50	0,10	0,537 (5,37)	7
18,53	0,13	0,479 (4,79)	20
19,64	0,10	0,452 (4,52)	49
19,91	0,08	0,446 (4,46)	13
20,17	0,10	0,440 (4,40)	6
21,15	0,13	0,420 (4,20)	18
22,09	0,10	0,402 (4,02)	12
22,52	0,12	0,395 (3,95)	8
23,51	0,10	0,379 (3,79)	9
26,28	0,08	0,339 (3,39)	6
27,56	0,15	0,324 (3,24)	7
28,20	0,12	0,317 (3,17)	8
33,60	0,07	0,267 (2,67)	6

De preferencia, la forma cristalina (IS-VI) se caracteriza por su patrón pXRD el cual comprende los picos que tienen una intensidad relativa mayor que o igual a aproximadamente 10 %, como se enumeran en la Tabla 2 a continuación.

15

36

Tabla 2. Picos de pXRD, forma cristalina (IS-VI)

Pos.[° 2θ.]	FWHM[°2θ.]	d-spacing[nm (Å)]	Rel.Int.[%]
13,07	0,08	0,678 (6,78)	100
18,53	0,13	0,479 (4,79)	20
19,64	0,10	0,452 (4,52)	49
19,91	0,08	0,446 (4,46)	13
21,15	0,13	0,420 (4,20)	18
22,09	0,10	0,402 (4,02)	12

La DSC (calorimetría de barrido diferencial) se midió para una muestra representativa de la forma cristalina (IS-VI), como se muestra en la Figura 2. El análisis por DSC de la muestra se realizó usando un calorímetro de barrido diferencial DSC Q1000 de TA Instruments. La muestra se analizó como se recibió en una cubeta para muestras de aluminio abierta de TA Instruments y se calentó según programa desde la temperatura ambiente hasta 120 °C a 10 °C/min bajo purga con nitrógeno. La forma cristalina (IS-VI) exhibió una temperatura de fusión inicial de 100,4 °C, una temperatura de fusión pico de 101,5 °C y un calor de fusión de 96,2 J/g.

El TGA (análisis termogravimétrico) se midió para una muestra representativa de la forma cristalina (IS-VI), como se muestra en la Figura 3. La pérdida de peso para la muestra se obtuvo usando un calorímetro termogravimétrico TGA Q5000IR de TA Instruments. La muestra se analizó como se recibió y se calentó según el programa desde la temperatura ambiente hasta 120 °C a 10 °C/min bajo purga con nitrógeno. No se observó pérdida de peso por TGA de la temperatura ambiente hasta e incluyendo la fusión de la muestra, lo que indica, por lo tanto, que esa forma cristalina (IS-VI) no es un hidrato.

Una muestra representativa de la forma cristalina (IS-VI) se sometió a condiciones de humedad cíclica por DVS (sorción dinámica de vapor) para determinar la higroscopicidad, como se muestra en la Figura 4. La muestra se analizó usando un

37

sistema de sorción dinámica de vapor del sistema de medición de superficie DVS-1.

La muestra se analizó en todo el ciclo en modo de etapa a 25 °C de 0-90 %HR en incrementos de 10 %HR. Las condiciones de equilibrio establecidas fueron: dm/dt de 0,0007 %/min, dm/dt ventana de 5 minutos, y etapas mínimas y máximas de 15 y 360 minutos. Los datos se recogieron en intervalos de 1 minuto. El nitrógeno se usó como el gas portador. Los resultados de las mediciones DVS indican que la forma cristalina (IS-VI) no es higroscópica

Los resultados anteriores indican que la forma cristalina (IS-VI) del compuesto de la Fórmula (IS) exhibe estabilidad a la temperatura y la humedad, lo que la hace particularmente adecuada para la formulación en formas sólidas de dosificación farmacéuticas.

La presente invención además comprende las composiciones farmacéuticas que contienen la forma cristalina (IS-VI) con un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en la presente como ingrediente activo se pueden preparar mezclando completamente el compuesto o los compuestos con un portador farmacéutico, de acuerdo con técnicas farmacéuticas convencionales para preparar compuestos. El portador puede tener una gran variedad de formas, según la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, portadores adecuados y aditivos, se incluye agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como polvos, cápsulas y tabletas, los portadores adecuados y aditivos incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegradores y similares. Las preparaciones orales sólidas

38

también se pueden recubrir con sustancias tales como azúcares o recubrirse entéricamente para modular el sitio principal de absorción. Para administración parenteral, el portador generalmente consiste de agua estéril y otros ingredientes se pueden agregar para aumentar la solubilidad o la conservación. Las

5 suspensiones o soluciones inyectables también se pueden preparar utilizando portadores acuosos junto con aditivos adecuados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención se mezcla a fondo uno o más compuestos de la presente invención como ingrediente activo con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas farmacéuticas

10 convencionales para preparar compuestos; tal portador puede tomar una gran variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral, así como intramuscular. Al preparar las composiciones en forma de dosis oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. De esta forma, para preparaciones orales líquidas, tales como,

15 por ejemplo, suspensiones, elixires y suspensiones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y lo similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, tabletas, cápsulas de gel y tabletas, los vehículos y aditivos incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granuladores

20 aglutinantes, lubricantes, agentes desintegradores, y similares. Debido a su fácil administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma unitaria de dosis oral más ventajosa, en tal caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden ser revestidas con azúcar o tener una capa entérica y ser revestidas mediante técnicas normales. Para parenterales, el vehículo usualmente

25 comprenderá agua estéril, pero pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos tales como ayudar a la solubilidad o para la conservación. Se pueden preparar también suspensiones inyectables, en tal caso se pueden emplear vehículos

líquidos, agentes de suspensión apropiados, y similares. Las composiciones farmacéuticas de la presente, contendrán, por unidad de dosis, por ejemplo, tableta, cápsula, polvo, inyección, cucharadita, y similares, una cantidad del ingrediente activo necesario para suministrar una dosis efectiva tal como se describió anteriormente. Las

5 composiciones farmacéuticas en la presente contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, tableta, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y lo similar, de aproximadamente 0,1-1000 mg o cualquier intervalo en él y puede administrarse a una dosis de aproximadamente 0,01-300 mg/kg/día, o cualquier intervalo de él, preferentemente, de aproximadamente 0,5-50 mg/kg/día, o cualquier intervalo de él.

10 Las dosis, sin embargo, pueden ser variadas dependiendo del requerimiento de los pacientes, la severidad de la condición que va a ser tratada y el compuesto que se va a emplear. El uso de cualquier administración diaria o dosificación post-periódica puede emplearse.

Preferentemente, estas composiciones tienen la forma de unidades de dosificación tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o 15 suspensiones parenterales estériles, aerosol medido o rociadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración parenteral oral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición se puede presentar en una forma adecuada para su 20 administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, se puede adaptar una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, para proveer una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes convencionales para preparar tabletas, tal 25 como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla

no

homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos. Cuando se dice que estas composiciones de formulación son homogéneas, se entiende que el ingrediente activo está disperso uniformemente en toda la composición, de tal manera que la composición puede ser subdividida

5 fácilmente en formas dosificadas igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosis unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención. Las tabletas o píldoras de la nueva composición pueden recubrirse o de otra forma prepararse para
10 proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosis interna y uno de dosis externa, el último en forma de un sobre por sobre el anterior. Los dos componentes se pueden separar una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interior pase
15 intacto por el duodeno o se retrase su liberación. Se puede utilizar una variedad de material para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen un número de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que se pueden incorporar las composiciones
20 novedosas de la presente invención son por administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas o aceitosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de nuez de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o
25 suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas naturales y sintéticas tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilo-pirrolidona o gelatina.

u1

Los métodos de tratamiento descritos en la presente invención también pueden llevarse a cabo usando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos definidos en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre

5 aproximadamente 0,01 mg y 1000 mg del compuesto, o cualquier intervalo de éste; preferentemente, aproximadamente 10 a 500 mg del compuesto, y puede sustituirse por cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los portadores incluyen excipientes necesarios y farmacéuticamente inertes que comprenden, pero no se limitan a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes,

10 saborizantes, endulzantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, tabletas, comprimidos, cápsulas (que incluyen, individualmente, una formulación de liberación inmediata, liberación gradual y liberación sostenida), gránulos y polvos, y las formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires,

15 emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones emulsiones y suspensiones estériles.

De forma ventajosa, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria, o la dosis total diaria puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces por día. Además, los compuestos de

20 la presente invención se pueden administrar de forma intranasal vía uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o vía de parches transdérmicos para la piel, conocidos por aquellas personas con conocimiento común en la materia. Para administrarse en la forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de dosis, por supuesto, será continua en lugar de intermitente

25 durante el régimen de dosificación.

Por ejemplo, para administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente de droga activa puede combinarse con un portador inerte oral,

42

farmacéuticamente aceptable, no tóxico y adecuado, tal como etanol, glicerina, agua, y similares. Más aún, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes desintegradores y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitarse a, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, endulzante de maíz, gomas naturales o sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los desintegradores incluyen, pero no se limitan a, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma xantana, y similares.

10 Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión saborizados adecuados, tales como gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, tragacanto, acacia, metil-celulosa, y similares. Para administración parenteral son convenientes las suspensiones y soluciones estériles. Cuando se desea administración intravenosa se emplean preparaciones isotónicas que generalmente
15 contienen conservadores adecuados.

Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, un compuesto con la Fórmula (I) como el ingrediente activo se mezcla a fondo con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas farmacéuticas convencionales para preparar compuestos, tal portador puede tomar una amplia variedad de formas
20 dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo, oral o parenteral). Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la materia. Las descripciones de algunos portadores farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society of
25 Great Britain.

Se han descrito métodos para formular composiciones farmacéuticas en varias publicaciones tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, segunda

43

edición, revisada y ampliada, Volúmenes 1-3, editado por Lieberman y otros;

Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volúmenes 1-2, editado por

Avis y otros; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volúmenes 1-2,

editado por Lieberman y otros; publicado por Marcel Dekker, Inc.

5

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones antes mencionadas y de acuerdo a los regímenes de dosificación establecidos en la técnica cuando se requiera tratar la ansiedad y trastornos relacionados; depresión bipolar y manía; depresión; epilepsia y

10 trastornos relacionados; epileptogénesis; trastornos relacionados con la glucosa; trastornos relacionados con los lípidos; migraña; obesidad; dolor; abuso de sustancias o neuroprotección.

La dosis diaria de los productos puede variar en un amplio intervalo de 1,0 a 5,000 mg por adulto humano, por día, o en cualquier intervalo comprendido en

15 éste. Para administración oral, preferentemente, las composiciones se proporcionan en la forma de tabletas que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis del paciente a tratar. Una cantidad efectiva de un fármaco se administra comúnmente a un nivel de dosis de aproximadamente 0,1. mg/kg a

20 aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier intervalo de éste. Preferentemente, los intervalos son de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporales por día, o cualquier intervalo de éste. Con mayor preferencia, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier intervalo de éste. Los compuestos se pueden administrar en un

25 régimen de 1 a 4 veces por día.

Las dosis óptimas a ser administradas pueden determinarse fácilmente por aquellos con experiencia en la materia y variará con el compuesto particular utilizado, el modo de administración, la resistencia de la preparación, el modo de

44

administración y el avance de la condición de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular a tratar, que incluyen edad, peso, dieta y hora de administración del paciente, resultarán en la necesidad de ajustar la dosis.

Una persona con experiencia en la materia, reconocerá que, tanto las
5 pruebas *in vivo* e *in vitro*, usando modelos celulares y/o animales adecuados conocidos y generalmente aceptados, son predictivas de la capacidad de un compuesto de prueba para tratar o prevenir un trastorno diario.

Una persona con experiencia en la materia reconocerá, además, que
las pruebas clínicas humanas, que incluyen pruebas de eficacia, intervalo de dosis,
10 primero en humanos, en pacientes sanos y/o aquellos que sufren de un trastorno dado, se pueden completar de acuerdo a métodos conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión
15 de la invención y no se pretende que sean limitantes, ni deben interpretarse como limitantes de cualquier manera de la invención que se expone en las siguientes reivindicaciones.

Ejemplo 1. Forma cristalina (IS-VI)

20 Un matraz de reacción de 4 cuellos de 5 l equipado con un agitador superior, embudo de adición, manta de calentamiento, unidad de control de temperatura y salida de nitrógeno se cargó con (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (300 g, 1,08 moles) y 50 % IPA-heptano (1500 ml; 7,36 moles). La suspensión acuosa resultante se calentó hasta 75 °C. Se
25 observó que algunos sólidos quedaron en la mezcla. La mezcla se filtró en caliente bajo vacío ligero por medio del uso de un matraz de filtración caliente y papel de filtro. El matraz se lavó con 50 % IPA-Heptano (~200 ml). Después de la filtración en caliente la temperatura de la mezcla de reacción fue de 62 °C. Después del

MS

enfriamiento hasta 46 °C, durante 20 min, no se observó precipitación. Después del enfriamiento hasta 30 °C, no se notó precipitación. La mezcla resultante se calentó hasta 40 °C, y después se añadió heptano (175 ml; 1,19 moles) durante 30 minutos. Después de la adición del heptano, se observó que se desarrolló un sólido. Se detuvo la adición de heptano cuando los sólidos crecieron rápidamente con un incremento significativo en la temperatura (+4 °C). Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente durante 1 h, los sólidos se filtraron y lavaron con 10 % IPA-Heptano (100 ml). Después de la filtración y el secado, el compuesto del título se aisló como un sólido blanco.

10 El XRD en polvo indicó que la forma cristalina (IS-VI) se aisló.

Ejemplo 2. Forma cristalina (IS-VI)

(2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida

(9,3 kg), carbón activado (0,3 kg), isopropanol (15,5 kg) y n-heptano (15,4 kg) se cargaron en un reactor. La mezcla resultante se calentó hasta el reflujo y se filtró en caliente. El filtro se lavó con una mezcla caliente de isopropanol (1,7 kg) y n-heptano (1,7 kg). El filtrado se enfrió hasta 50-54 °C y se sembró con la forma del polimorfo deseado (0,02 kg). La mezcla resultante se agitó a 50-54 °C por 30 min. Después se añadió n-Heptano (14,4 kg) a la mezcla a 50-54 °C, durante 20 minutos. La mezcla resultante se enfrió hasta 0-5 °C durante 1 hora, después se agitó a esta temperatura por 2 horas. La mezcla resultante se filtró, la torta del filtro se lavó con n-heptano y se secó al vacío a 50-60 °C para producir el compuesto del título en la forma polimórfica deseada (determinada por XRD en polvo).

25 Ejemplo 3. Formulación oral - Ejemplo predictivo

Como una modalidad específica de una composición oral, 100 mg de la forma cristalina preparada como en el Ejemplo 1 o en el Ejemplo 2, se formula con

46

lactosa finamente dividida en cantidad suficiente para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel duro de tamaño O.

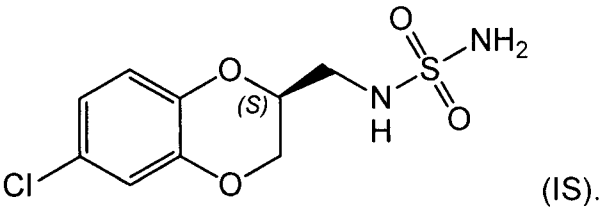
Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención con ejemplos provistos para fines de ilustración, se entenderá que la

- 5 práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones o modificaciones usuales que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

Reivindicaciones:

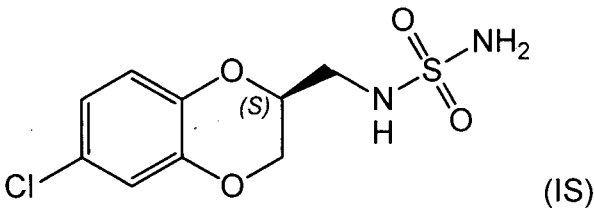
1. Forma cristalina (IS-VI) de un compuesto de la Fórmula (IS)

5



2. Una forma cristalina de un compuesto de la Fórmula (IS)

10



en donde los siguientes picos de difracción de rayos X en polvo:

Pos.[° 2θ.]	d-spacing[nm(Å)]
13,07	0,678 (6,78)
18,53	0,479 (4,79)
19,64	0,452 (4,52)
19,91	0,446 (4,46)
21,15	0,420 (4,20)
22,09	0,402 (4,02)

15

3. Una forma cristalina como en la reivindicación 2, que comprende los siguientes picos de difracción de rayos X en polvo:

Pos.[° 2θ.]	d-spacing[nm (Å)]
6,54	1,351 (13,51)
13,07	0,678 (6,78)
16,50	0,537 (5,37)
18,53	0,479 (4,79)
19,64	0,452 (4,52)

u8

19,91	0,446 (4,46)
20,17	0,440 (4,40)
21,15	0,420 (4,20)
22,09	0,402 (4,02)
22,52	0,395 (3,95)
23,51	0,379 (3,79)
26,28	0,339 (3,39)
27,56	0,324 (3,24)
28,20	3,17
33,60	2,67

4. Una composición farmacéutica, que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una forma cristalina como en la reivindicación 1.

5. Una composición farmacéutica que se prepara al mezclar una forma cristalina como en la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

6. Un proceso para preparar una composición farmacéutica, el proceso comprende mezclar una forma cristalina como en la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

7. Un método de tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste de ansiedad y trastornos relacionados; depresión bipolar y manía; depresión; epilepsia y trastornos relacionados; epileptogénesis; trastornos relacionados con la glucosa; trastornos relacionados con los lípidos; migraña; obesidad; dolor y abuso de sustancias; o un método de neuroprotección; el método comprende administrar a un sujeto necesitado de éste una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina como en la reivindicación 1.

8. Un método como en la reivindicación 7, en donde el desorden se selecciona del grupo que consiste de depresión; epilepsia y trastornos relacionados; y trastornos relacionados con la glucosa.

5 9. Un método de tratar un desorden seleccionado del grupo que consiste de ansiedad y trastornos relacionados; depresión bipolar y manía; depresión; epilepsia y trastornos relacionados; epileptogénesis; trastornos relacionados con la glucosa; trastornos relacionados con los lípidos; migraña; obesidad; dolor and abuso de sustancias; o un método de neuroprotección; el método comprende administrar a
10 un sujeto necesitado de éste una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de la reivindicación 4.

10. Un método como en la reivindicación 9, en donde el desorden se selecciona del grupo que consiste de depresión; epilepsia y trastornos relacionados; y
15 trastornos relacionados con la glucosa.

11. El uso de una forma cristalina como en la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar: (a) ansiedad y trastornos relacionados; (b) depresión bipolar (c) manía (d) depresión; (e) epilepsia y trastornos relacionados; (f) epileptogénesis; (g) trastornos relacionados con la glucosa; (h) trastornos relacionados
20 con los lípidos; (i) migraña; (j) obesidad; (k) dolor; (l) abuso de sustancias y (m) para la neuroprotección, en un sujeto necesitado de éste.

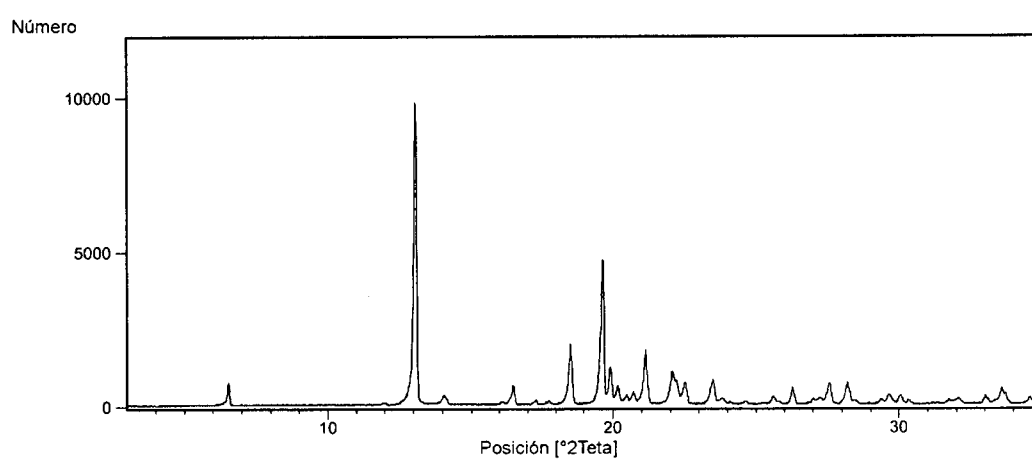


Figura 1: Patrón pXRD para mezcla representativa de forma cristalina (IS-VI)

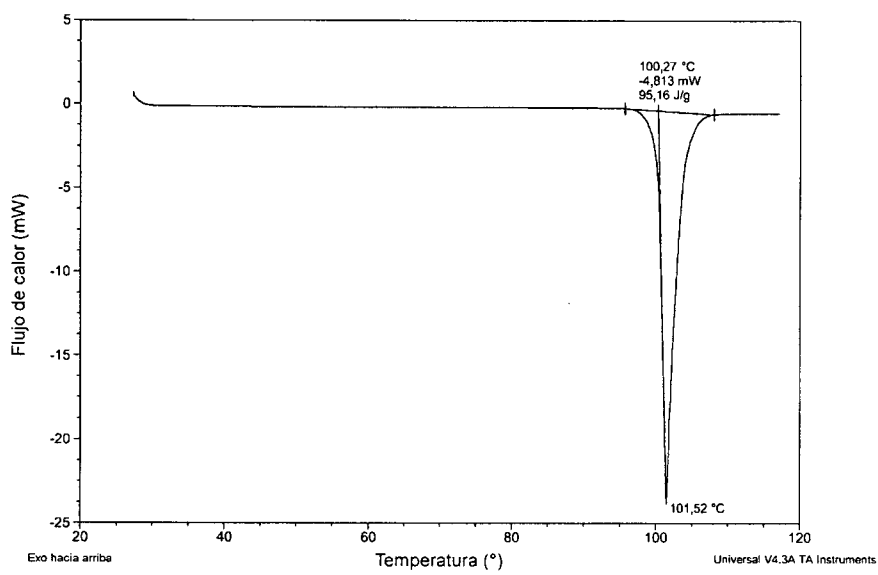


Figura 2: DSC para mezcla representativa de forma cristalina (IS-VI)

52

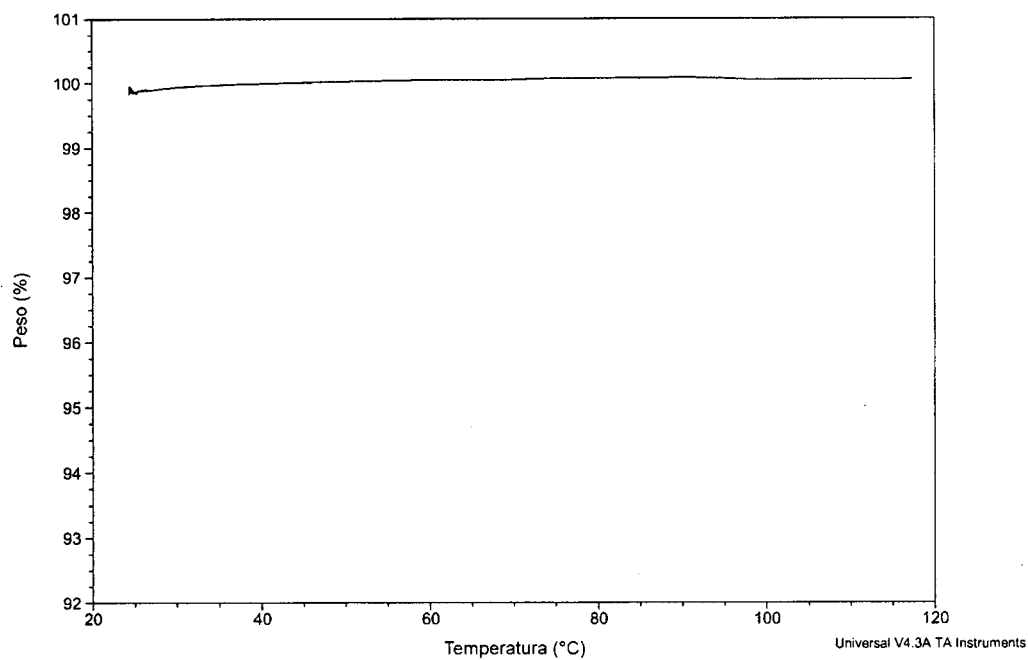


Figura 3: Escaneo TGA para mezcla representativa de forma cristalina (IS-VI)

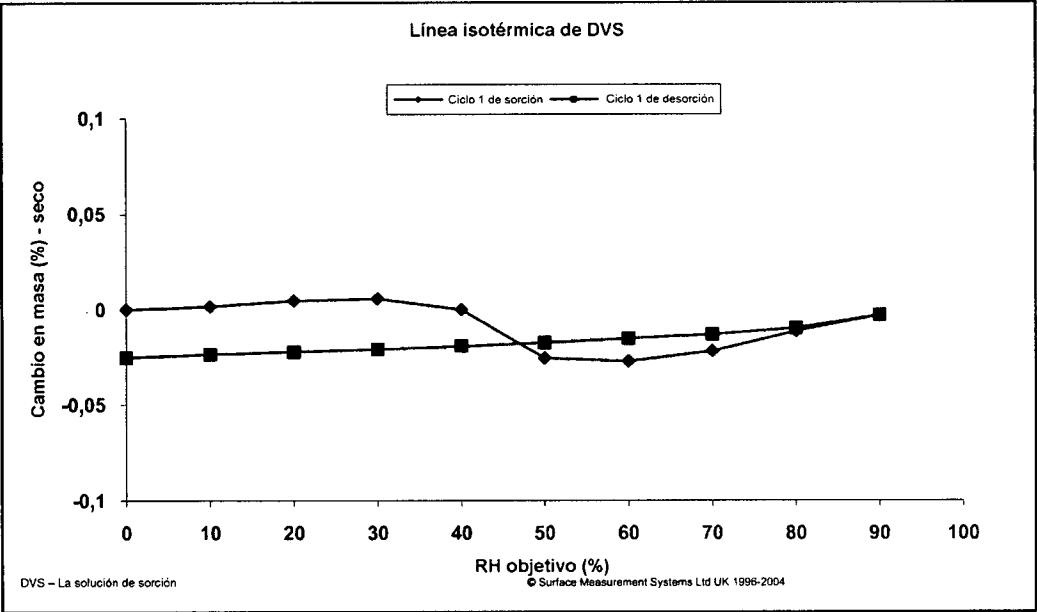


Figura 4: DVS para mezcla representativa de forma cristalina (IS-VI)

(43) International Publication Date
21 January 2010 (21.01.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/008776 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 31/357 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
C07D 319/16 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2009/048026

(22) International Filing Date:

19 June 2009 (19.06.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/074,783 23 June 2008 (23.06.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MEHRMAN, Steven, J. [US/US]; 1468 Sunflower Court, Quakertown, PA 18951 (US). WU, Wenju [US/US]; 922 Merritt Drive, Apt. H, Hillsborough, NJ 08844 (US).

(74) Agents: JOHNSON, Phillip, S. et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: DISPOSABLE PATCH AND REUSABLE SENSOR ASSEMBLY FOR USE IN MEDICAL DEVICE LOCALIZATION AND MAPPING SYSTEMS

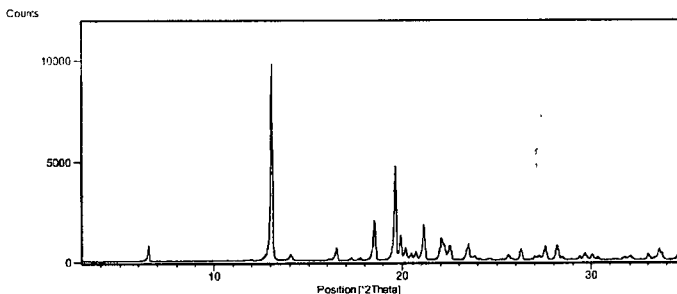


Figure 1: pXRD Pattern for Representative Sample of Crystalline Form (IS-VI)

(57) Abstract: A patch and sensor assembly for use in an EP mapping system has two portions: a reusable portion and a disposable portion. The reusable portion houses the biosensors used in magnetic based location and mapping systems and the electrical lead necessary to communicate between the biosensor and the mapping system. The reusable portion may also contain a portion of the electrode necessary to receive electrical signals from the body of the patient. The disposable portion of the patch and sensor assembly contains an adhesive covered flexible patch having at least a portion of the electrode used to receive electrical signals from the body of the patient and may contain the electrical lead necessary to communicate such an electrical signal to the mapping system. The disposable portion contains a receptacle adapted to receive and mechanically secure the reusable portion to the disposable portion of the assembly. Such a patch and sensor assembly is useful in hybrid magnetic and impedance based location and mapping systems such as those used in electrophysiology.

WO 2010/008776 A2

55

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

JOHNSON, Philip, S.
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 15 July 2009 (15.07.2009)	
Applicant's or agent's file reference PRD2980WOPCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2009/048026	International filing date (day/month/year) 19 June 2009 (19.06.2009)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 23 June 2008 (23.06.2008)
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA NV et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
23 June 2008 (23.06.2008)	61/074,783	US	09 July 2009 (09.07.2009)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Beate Giffo-Schmitt e-mail PT03.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 03
---	---

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (October 2005)

1/D4JIM3SF0

56

PATENT COOPERATION TREATY

From the RECEIVING OFFICE

PCT

To:

PHILIP S. JOHNSON
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NEW JERSEY 08933

INVITATION RELATING TO CERTAIN PARTS OF
THE INTERNATIONAL APPLICATION THAT
ARE, OR APPEAR TO BE, MISSING

(PCT Rule 20.5(a))

Date of mailing (day/month/year) 20 Jul 2010		
Applicant's or agent's file reference PRD2980WOPCT	REPLY DUE within TWO MONTHS from the above date of mailing. See also item 4 below.	
International application No. PCT/US2009/048026	Date of receipt (day/month/year) 19 Jun 2009	Priority date (day/month/year) 23 Jun 2008
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA NV		

1. This receiving Office has found that:

- a. ☐ parts of the description are, or appear to be, missing (*specify pages*):
- b. ☐ a part of a claim or a part of the claims are, or appear to be, missing (*specify pages*):
- c. ☒ parts or all of the drawings are, or appear to be, missing (*specify pages*): Figures 5-11
- d. ☐ reference to drawings which appear to be missing is made on pages

2. The applicant is hereby invited, within the time limit indicated above, at the applicant's option:

- ☒ (i) to complete the purported international application by furnishing the missing part(s); or
- ☒ (ii) to confirm in accordance with Rule 20.6(a) that the part was incorporated by reference under Rule 4.18 (see Annex for details);

and to make observations, if any.

3. Where missing drawings are not furnished to this receiving Office within the time limit indicated above, any reference to such drawings in the international application will be considered non-existent (Article 14(3)).

4. Attention:

- ☒ Where the applicant furnishes to this receiving Office, after the date on which all of the requirements of Article 11(1) were fulfilled (and an international filing date has been accorded) but within the time limit indicated above, the missing part so as to complete the international application, this receiving Office will correct the international filing date to the date on which it received that part (Rule 20.5(c)).
- ☐ The time limit for responding to this invitation expires later than 12 months from the filing date of the earliest application the priority of which is claimed. In the case referred to in paragraph 2.(i), any missing part received by this receiving Office after the expiration of this 12-month period may result not only in the international filing date being corrected but also in that priority claim being considered void for the purposes of the procedure under the PCT (Rule 26bis.2(b)), except if the international application was filed within 14 months from the filing date of the earliest application whose priority is claimed (Rule 26bis.2(c)(iii)).

Name and mailing address of the receiving Office Mail Stop PCT, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer Richard R Cole Telephone No. 5712723281
---	---

57

Continuation of item 2:

Where the applicant wishes to confirm in accordance with Rule 20.6(a) that the missing part was incorporated by reference under Rule 4.18, the applicant shall furnish, within two months from the date of mailing of this invitation (Rule 20.7(a)(i)), the following:

1. ☒ Written notice confirming that the missing part was incorporated by reference in the international application under Rule 4.18 (*no special Form required*).
2. ☒ Sheet or sheets embodying the part concerned as contained in the earlier application, which applicant desires to be part of the international application, in the following language (Rule 12.1 *bis*):
 - a. ☒ language of filing of the international application, that is, in English
 - b. ☐ language of translation under Rule 12.3(a), that is, in _____
 - c. ☐ language of translation under Rule 12.4(a), that is, in _____
3. ☐ Where the applicant has not already complied with Rules 17.1(a), (b) or (b-*bis*) in relation to the priority document, a copy of the earlier application as filed.
4. ☐ Translation of the earlier application into the following language (Rule 20.6(a)(iii):
 - a. ☐ language of filing of the international application, that is, into _____
 - b. ☐ language of translation under Rule 12.3(a), that is, into _____
 - c. ☐ language of translation under Rule 12.4(a), that is, into _____
5. ☒ Indication(s) where the missing part is contained in the earlier application and, where applicable any translation referred to under item (2), where the missing part is only a part of the description, claims or drawings.

If this receiving Office finds that the requirements of Rules 4.18 and 20.6 have been complied with and that the missing part was completely contained in the earlier application, that part will be considered to have been contained in the purported international application on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by this receiving Office.

**BEFORE THE UNITED STATES PATENT OFFICE AS RECEIVING OFFICE FOR THE
PCT**

Applicant: JANSSEN PHARMACEUTICA NV
International Application No.: PCT/US2009/048026
International Filing Date: 19 JUNE 2009
Confirmation No.: 9376
For: CRYSTALLINE FORM OF (2S)-(-)-N-(6-CHLORO-2,3-DIHYDRO-
BENZO[1,4]DIOXIN-2-YLMETHYL)-SULFAMIDE

I hereby certify that this correspondence is being transmitted via
the Office electronic filing system in accordance with 37 CFR 1.6(a)(4).

12 August 2010
(Date of Transmission)

Donna M. Sposato/Donna M. Sposato/
(name and signature of declarant)

12 August 2010
(Date of Signature)

Mail Stop PCT
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450
Attn: Richard R. Cole

**RESPONSE TO INVITATION TO CERTAIN PARTS OF THE INTERNATIONAL APPLICATION
THAT ARE, OR APPEAR TO BE, MISSING**

Dear Sir:

In connection with the International Patent Application identified above, Applicant has received a RESPONSE TO INVITATION TO CERTAIN PARTS OF THE INTERNATIONAL APPLICATION THAT ARE, OR APPEAR TO BE, MISSING (PCT Rule 20.5(a)) which was mailed 20 July 2010.

In response to the invitation, Applicant hereby submits the following documents to complete the purported international application and application confirms that in accordance with Rule 20.6(a), the parts were incorporated by reference under Rule 4.18 and 12.1bis as the subject matter disclosed in the priority document:

- 1) Specification – please insert the attached pages 1 through 22 (see PRD2980WOPCTPages1-22) and renumber the original pages of the specification 1 through 16 as pages 23 through 38 (see PRD2980WOPCTCurrentSpec-RenumberedPages23-38).
- 2) Claims – please insert the attached pages 39 through 41, claims 1 to 11 (see PRD2980WOPCTNewClaimsPages39-41) and renumber the original pages of the claims 17 through 24 as pages 42 through 49 (see PRD2980WOPCTCurrentClaims-RenumberedPages42-49). Please also renumber the claims on pages 42 through 49 as claims 12 through 55 as shown on the attachment.
- 3) Abstract – Applicant requests that the current abstract be replaced entirely with the attached abstract entitled PRD2980WOPCTNewAbstract (page 50).

59

In response to 1.c. of the subject Invitation, kindly note that the drawings as originally submitted are consistent with the "BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES" on page 3 of the new insert to the specification and of page 3 of the priority document. Therefore, no drawings are missing from the originally submitted drawings.

For your convenience, please find the specification as amended according to the aforementioned changes/additions to the previous filed application.

The Commissioner is hereby authorized to charge any fees which may be required, or credit any overpayment to Deposit Account Number 10-0750/PRD2980WOPCT/HW.

Should there be any questions regarding the above, please contact the undersigned attorney at the telephone number listed.

Respectfully submitted,

/Hal Brent Woodrow/
Hal B. Woodrow
Registration No. 32,501

Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
(732) 524-2976
(732) 524-2808 (facsimile)
Dated: 12 Aug 2010

ANTE LA OFICINA DE PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS COMO LA
OFICINA DE RECEPCIÓN PARA EL PCT

Solicitante: JANSSEN PHARMACEUTICA NV
Solicitud Internacional No.: PCT/US2009/048026
Fecha de Presentación Internacional: 19 JUNIO 2009
Confirmación No.: 9376
Para: FORMA CRISTALINA DE (2S)-(-)-N-(6-CLORO-2,3-
DIHIDROBENZO[1,4]DIOXIN-2-ILMETIL)-SULFAMIDA

Yo por la presente certifico que esta correspondencia se
trasmite a través del sistema de presentación electrónico de
la Oficina de acuerdo con 37 CRF 1.6(a)(4).

12 de agosto de 2010
(Fecha de Transmisión)

Donna M. Sposato/Donna M. Sposato/
(nombre y firma del declarante)

12 de agosto de 2010
(Fecha de Firma)

Casilla de Correo PCT
Comisionado para Patentes
P.O. Box 1450
Alexandria. VA 22313-1450
Attn: Richard R. Cole

RESPUESTA A LA INVITACIÓN A CIERTAS PARTES DE LA SOLICITUD
INTERNACIONAL QUE FALTAN, O PARECEN QUE FALTAN

61

Estimado Señor:

En relación con la Solicitud de Patente Internacional identificada anteriormente, el Solicitante ha recibido RESPUESTA A LA INVITACIÓN A CIERTAS PARTES DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL QUE FALTAN, O PARECE QUE FALTAN (Regla PCT 20.5(a)) que se envían por correo el 20 de julio de 2010.

En respuesta a la invitación, el Solicitante por medio de esta presenta los siguientes documentos para completar la solicitud internacional supuesta y la solicitud confirma que de acuerdo con la Regla 20.6(a), las partes se incorporan como referencia según la Regla 4.18 y 12.1bis como la materia objeto descrita en el documento de prioridad:

- 1) Especificación - por favor inserte las páginas adjuntas 1 a 22 (ver PRD2980WOPCT Páginas 1 a 22) y reenumerar las páginas originales de la especificación 1 a 16 como las páginas 23 a 38 (ver PRD2980WOPCTCurrentSpec-Renumbered Páginas 23 a 38).
- 2) Reivindicaciones - por favor inserte las páginas adjuntas 39 a 41, reivindicaciones 1 a 11 (ver PRD2980WOPCTNewClaims Páginas 39 a 41) y reenumerar las páginas originales de las reivindicaciones 17 a 24 como páginas 42 a 49 (ver PRD2980WOPCTCurrentClaims- páginas reenumeradas 42 a 49). Por favor también reenumerar las reivindicaciones en las páginas 42 a 49 como las reivindicaciones 12 a 55 como se muestra en el adjunto.
- 3) Resumen - El solicitante requiere que el resumen actual se remplace completamente con el resumen adjunto titulado PRD2980WOPCTNewAbstract (página 50).

62

En respuesta al l.c. de la invitación objeto les ruego tomar nota de que los dibujos como se presentaron originalmente son consistentes con la "BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS" en la página 3 de la nueva inserción a la especificación y de la página 3 del documento de prioridad. Por lo tanto, ninguno de los dibujos falta de los dibujos presentados originalmente.

Para su conveniencia, por favor encuentre la especificación como corregida de acuerdo con los cambios/adiciones mencionados anteriormente a la solicitud presentada previamente.

El comisionado por la presente está autorizado a cargar cualesquier tarifas que puedan requerir, o dar crédito a cualquier sobre pago al Número de Cuenta de Depósito 10-0750/PRD2980WOPCT/HW.

Si hay alguna pregunta con respecto a lo anterior, por favor contacte al abogado abajo firmante en el número de teléfono mencionado.

Respetuosamente,

/Hal Brent Woodrow/
Hal B. Woodrow
Registro No. 32.501

Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick. NJ 08933
(732) 524-2976
(732) 524-2808 (facsimile)
Fechado: 12 de agosto 2010

63

64

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-163416- -00000-0000

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

Fecha: 2010-12-28 15:38:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

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

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

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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