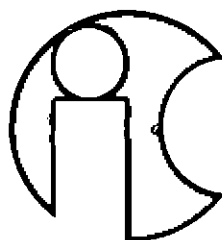




No. 11-037985-00000-0000

Fecha: 2011-03-29 10:47:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106**Industria y Comercio**

S U P E R I N T E N D E N C I A

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No.

11-37985

54. TÍTULO

FORMULACION ORAL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO

VALBY, DINAMARCA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

03-05-2011



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037985-00000-0000

Fecha: 2011-03-29 10:47:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: H. LUDBECK A/S
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Dinamarca.

Dirección: Ottliavej 9,
2500 Valby,
Dinamarca

Domicilio: Valby,
Dinamarca

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. René HOLM
Bakkeager 11,
4040 Jyllinge,
Dinamarca

3. Birgitte WILLUMSEN
Abildvang 70,
2700 Brønshøj,
Dinamarca

5 Christina Kurre OLSEN
Dyvelåsen 49,
2765 Smørum,
Dinamarca

7. Karina Krøjer SØBY
Skjoldenæsvej 8,
4174 Jystrup,
Dinamarca

2. Christine KAU
Bogfinkevej 21,
2630 Tåstrup,
Dinamarca

4. Klaus Peter HERTEL
Skjoldenæsvej 8,
4174 Jystrup,
Dinamarca

6. Lone BRUUN
Østre Frihedsvej 24,
2680 Solrød Strand,
Dinamarca

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/DK2009/050258 Fecha: 1 de octubre de 2009
Publicación Internacional No. WO 2010/037398 A1 Fecha: 8 de abril de 2010

6

Título (54)
FORMULACIÓN ORAL

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/4965

8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	DK DK	3 de octubre de 2008 7 de mayo de 2009	PA200801392 PA200900591

9

Comprobante de pago No.: 11-21146

Comprobante de pago No.: 11-23099

Comprobante de pago No.: 11-23100

Comprobante de pago No.: 11-23101

Fecha: 08 de marzo de 2011

Fecha: 14 de marzo de 2011

Fecha: 14 de marzo de 2011

Fecha: 14 de marzo de 2011

10

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.

☒ Comprobante de pago por 3 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$81.000.oo.

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

☒ Poderes, si fuere el caso.

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

☐ Declaraciones.

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

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

☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.

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

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

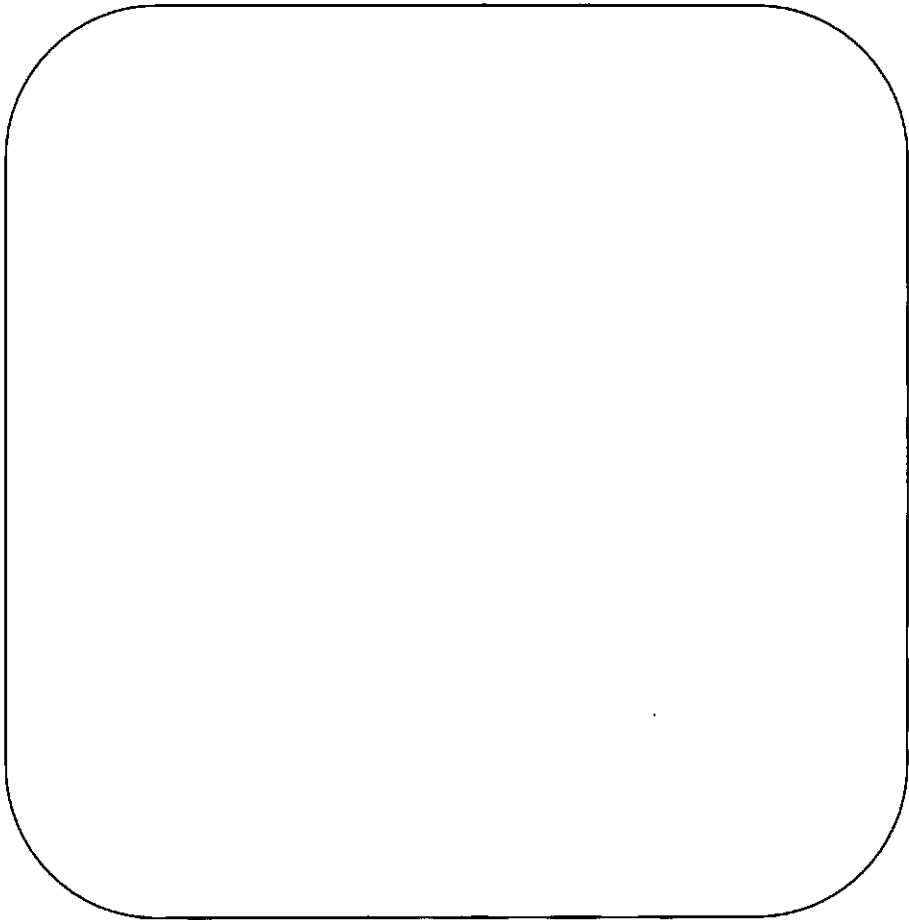
☐ Arte final 12x12

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

☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Páez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

ASA

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2010/037398 A1**

Descripción:

Páginas 27 en el idioma original

Páginas 28 en español

Reivindicaciones: Número (s) 13

Figuras: Número (s) 1

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

3. ☒ **Forma PCT/IB/306. Notificación de la inscripción de un cambio en el nombre de la Inventora **Cristina Kurre OLSEN**.**

4. ☒ **Extracto de publicación.**

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

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

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

H. LUNDBECK A/S

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

Copenhagen, DENMARK

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

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequel by the principal, the first or second alternate depending on the case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy

11 June 1998

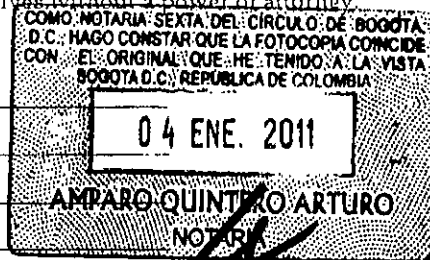
in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

Signature

John Meidahl Petersen

Patent Department

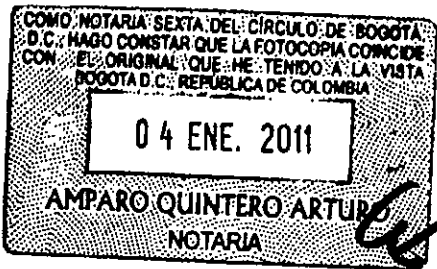


LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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



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

6

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

John Meidahl Petersen,

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

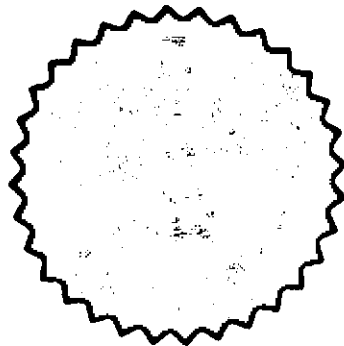
H. LUNBECK A/S,

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

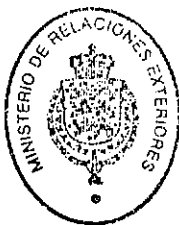
En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.

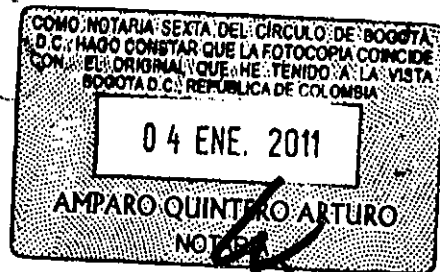


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 10 JUNIO 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P. A.

Enrique Bogaart
ENRIQUE BOGAART



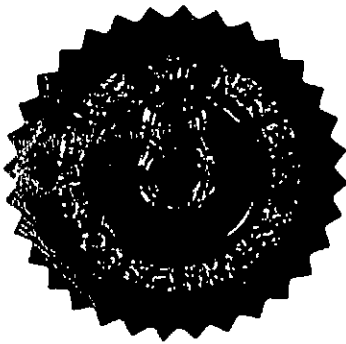


7

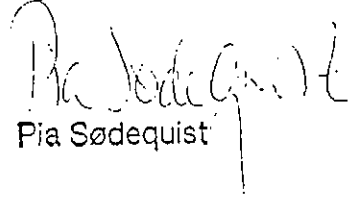
The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

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

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998


Pia Sødequist

THE TRUE SIGNATURE OF

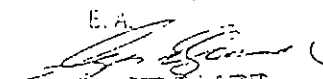
PIA SØDEQUIST

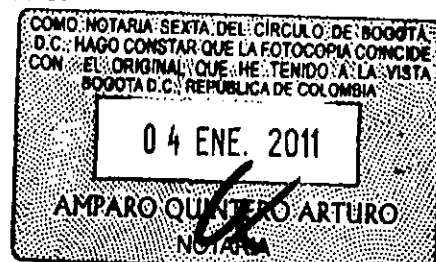
DIRECTOR

18 MAY 1998

FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

E.A.


ERIK HØJGAARD



8

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

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

C E R T I F I C A :

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

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

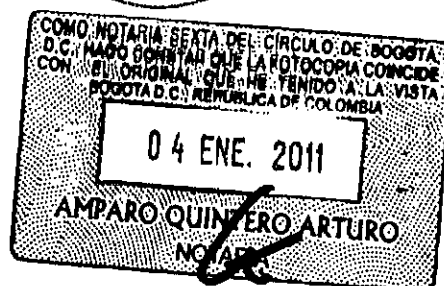
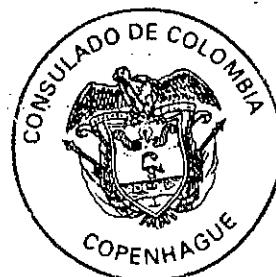
El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

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

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

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



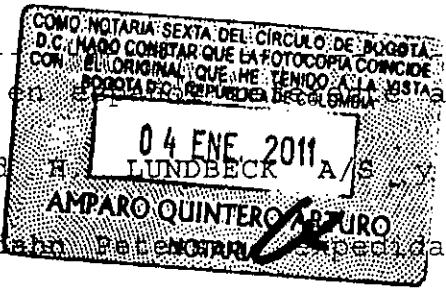
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034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

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

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

Documento escrito en inglés y español por medio del cual H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.
(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahl Petersen expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)



El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague,
Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el
19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

atestigua que

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

del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el
14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472
en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida
con responsabilidad limitada, existe legalmente como una
Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente
registrada y constituida bajo las disposiciones de la
Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.

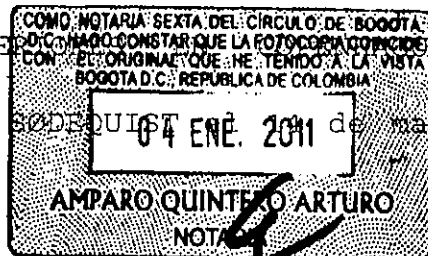
(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998

(firmado)

Pia Sødequist

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST de mayo
de 1998. (firmado) INGER ELGAARD



N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague,
Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard,
el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

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

COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

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

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

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
04 ENE. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CAVELIER
ABOGADOS

12

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

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

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

Señor Jefe de la
DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional N° 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

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

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

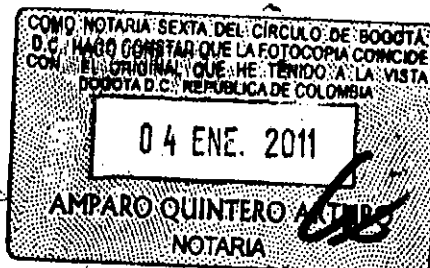
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C.

19 MAYO 1999

Ante Mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron) personalmente,

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C.

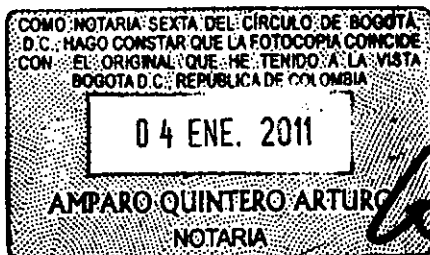
2877924
438019

y la(s) Libreta(s) Militar(es):

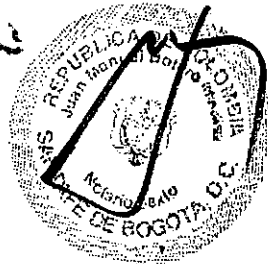
802 = 882
31929

Identificados en Bogotá y declarando que son libre de todo
deuda y que no tienen ninguna otra deuda, por lo que
se les otorga el presente documento.
En Bogotá, D. C., a los 19 días del mes de mayo de 1999.

[Signature]



[Signature]



CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el : 11/06/1998

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

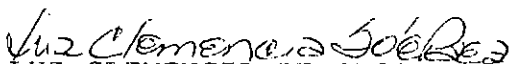


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

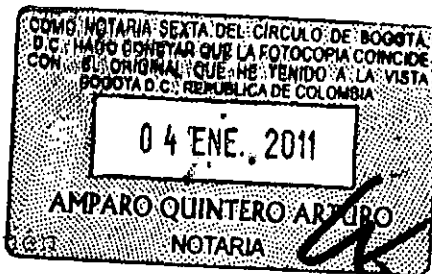
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C.
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO, **22 OCT 2009**
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparado(aron) *Emilio Ferrero*
Williamson y Luz Clemente
Suárez de Róz
 Quien(esa) exhibió(aron) la(s) C.C.
 CC 438019 TP 3429
 CC 35456344 TP 23555
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Ferrero
Luz Clemente Suárez de Róz



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
 D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
 CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
 BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
04 ENE. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

78



COO-03003-841167-7
0582 WO

ASSIGNMENT

WO

We,

René Holm
Bakkeager 11
DK-4040 Jyllinge
Denmark

Christine Kau
Bogfinkevej 21
DK-2630 Tåstrup
Denmark

Birgitte Willumsen
Abildvang 70
DK-2700 Brønshøj
Denmark

Klaus Peter Hertel
Skjoldenæsvej 8
DK-4174 Jystrup
Denmark;

Christina Kurre Olsen
Dyvelåsen 49
DK-2765 Smørum
Denmark;

Lone Bruun
Østre Frihedsvej 24
DK-2680 Solrød Strand
Denmark

Karina Krøjer Søby
Skjoldenæsvej 8
DK-4174 Jystrup
Denmark

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in International Patent Application No. PCT/DK2009/050258 filed on 1 October 2009 entitled

ORAL FORMULATION

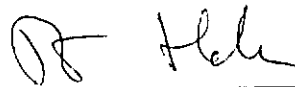
and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

Valby 09-sep-2010

Place & Date



René Holm

Valby 09-sep-2010

Place & Date

Christine Kau

Place & Date

Birgitte Willumsen

Place & Date

Klaus Peter Hertel

Place & Date

Christina Kurre Olsen

Place & Date

Lone Bruun

Place & Date

Karina Krøjer Søby

ASSIGNMENT**We,**

René Holm
Bakkeager 11
DK-4040 Jyllinge
Denmark

Christine Kau
Bogfinkevej 21
DK-2630 Tåstrup
Denmark

Birgitte Willumsen
Abildvang 70
DK-2700 Brønshøj
Denmark

Klaus Peter Hertel
Skjoldenæsvej 8
DK-4174 Jystrup
Denmark;

Christina Kurre Olsen
Dyvelåsen 49
DK-2765 Smørum
Denmark;

Lone Bruun
Østre Frihedsvej 24
DK-2680 Solrød Strand
Denmark

Karina Krøjer Søby
Skjoldenæsvej 8
DK-4174 Jystrup
Denmark

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in International Patent Application No. PCT/DK2009/050258 filed on 1 October 2009 entitled

ORAL FORMULATION

and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

Place & Date

René Holm

Tisching 16.08.2010

Place & Date

Christine Kau

Christine Kau

Place & Date

Birgitte Willumsen

Place & Date

Klaus Peter Hertel

Place & Date

Christina Kurre Olsen

Place & Date

Lone Bruun

Place & Date

Karina Krøjer Søby

ASSIGNMENT**We,**

René Holm
Bakkeager 11
DK-4040 Jyllinge
Denmark

Christine Kau
Bogfinkevej 21
DK-2630 Tåstrup
Denmark

Birgitte Willumsen
Abildvang 70
DK-2700 Brønshøj
Denmark

Klaus Peter Hertel
Skjoldenæsvej 8
DK-4174 Jystrup
Denmark;

Christina Kurre Olsen
Dyvelåsen 49
DK-2765 Smørum
Denmark;

Lone Bruun
Østre Frihedsvej 24
DK-2680 Solrød Strand
Denmark

Karina Krøjer Søby
Skjoldenæsvej 8
DK-4174 Jystrup
Denmark

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in International Patent Application No. PCT/DK2009/050258 filed on 1 October 2009 entitled

ORAL FORMULATION

and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

Place & Date

René Holm

Place & Date

Christine Kau

Valby 07-08-2010

Place & Date

Birgitte W. U.

Birgitte Willumsen

Place & Date

Klaus Peter Hertel

Place & Date

Christina Kurre Olsen

Place & Date

Lone Bruun

Place & Date

Karina Krøjer Søby

ASSIGNMENT**We,**

René Holm
Bakkeager 11
DK-4040 Jyllinge
Denmark

Christine Kau
Bogfinkevej 21
DK-2630 Tåstrup
Denmark

Birgitte Willumsen
Abildvang 70
DK-2700 Brønshøj
Denmark

Klaus Peter Hertel
Skjoldenæsvej 8
DK-4174 Jystrup
Denmark;

Christina Kurre Olsen
Dyvelåsen 49
DK-2765 Smørum
Denmark;

Lone Bruun
Østre Frihedsvej 24
DK-2680 Solrød Strand
Denmark

Karina Krøjer Søby
Skjoldenæsvej 8
DK-4174 Jystrup
Denmark

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in International Patent Application No. PCT/DK2009/050258 filed on 1 October 2009 entitled

ORAL FORMULATION

and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

Place & Date

René Holm

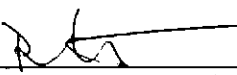
Place & Date

Christine Kau

Place & Date

Birgitte Willumsen

Vallby 9. Aug - 2010
Place & Date


Klaus Peter Hertel

Place & Date

Christina Kurre Olsen

Place & Date

Lone Bruun

Place & Date

Karina Krøjer Søby

ASSIGNMENT**We,**

René Holm
Bakkeager 11
DK-4040 Jyllinge
Denmark

Christine Kau
Bogfinkevej 21
DK-2630 Tåstrup
Denmark

Birgitte Willumsen
Abildvang 70
DK-2700 Brønshøj
Denmark

Klaus Peter Hertel
Skjoldenæsvej 8
DK-4174 Jystrup
Denmark;

Christina Kurre Olsen
Dyvelåsen 49
DK-2765 Smørum
Denmark;

Lone Bruun
Østre Frihedsvej 24
DK-2680 Solrød Strand
Denmark

Karina Krøjer Søby
Skjoldenæsvej 8
DK-4174 Jystrup
Denmark

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in International Patent Application No. PCT/DK2009/050258 filed on 1 October 2009 entitled

ORAL FORMULATION

and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

Place & Date

René Holm

Place & Date

Christine Kau

Place & Date

Birgitte Willumsen

Place & Date

Klaus Peter Hertel

CPH 9-AUG-2010

Place & Date


Christina Kurre Olsen

Place & Date

Lone Bruun

Place & Date

Karina Krøjer Søby

ASSIGNMENT

We,

René Holm
Bakkeager 11
DK-4040 Jyllinge
Denmark

Christine Kau
Bogfinkevej 21
DK-2630 Tåstrup
Denmark

Birgitte Willumsen
Abildvang 70
DK-2700 Brønshøj
Denmark

Klaus Peter Hertel
Skjoldenæsvej 8
DK-4174 Jystrup
Denmark;

Christina Kurre Olsen
Dyvelåsen 49
DK-2765 Smørum
Denmark;

Lone Bruun
Østre Frihedsvej 24
DK-2680 Solrød Strand
Denmark

Karina Krøjer Søby
Skjoldenæsvej 8
DK-4174 Jystrup
Denmark

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in International Patent Application No. PCT/DK2009/050258 filed on 1 October 2009 entitled

ORAL FORMULATION

and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

Place & Date

René Holm

Place & Date

Christine Kau

Place & Date

Birgitte Willumsen

Place & Date

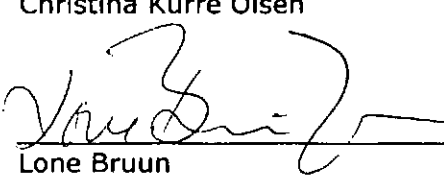
Klaus Peter Hertel

Place & Date

Christina Kurre Olsen

Vallby 05. Aug. 2010

Place & Date


Lone Bruun

Place & Date

Karina Krøjer Søby

ASSIGNMENT**We,**

René Holm
Bakkeager 11
DK-4040 Jyllinge
Denmark

Christine Kau
Bogfinkevej 21
DK-2630 Tåstrup
Denmark

Birgitte Willumsen
Abildvang 70
DK-2700 Brønshøj
Denmark

Klaus Peter Hertel
Skjoldenæsvej 8
DK-4174 Jystrup
Denmark;

Christina Kurre Olsen
Dyvelåsen 49
DK-2765 Smørum
Denmark;

Lone Bruun
Østre Frihedsvej 24
DK-2680 Solrød Strand
Denmark

Karina Krøjer Søby
Skjoldenæsvej 8
DK-4174 Jystrup
Denmark

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in International Patent Application No. PCT/DK2009/050258 filed on 1 October 2009 entitled

ORAL FORMULATION

and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

Place & Date

René Holm

Place & Date

Christine Kau

Place & Date

Birgitte Willumsen

Place & Date

Klaus Peter Hertel

Place & Date

Christina Kurre Olsen

Place & Date

Lone Bruun

Valby 10/8-2010

Place & Date

Karina Krøjer Søby



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Danmark

Country: Denmark

Dette offentlige dokument / This public document

2. er underskrevet af / has been signed by

N.E. Christensen

3. i egenskab af / acting in the capacity of

Notar / Notary Public

4. er forsynet med segl/stempel af / bears the seal/stamp of

Københavns Retskreds / Copenhagen County Court

Attesteret / Certified

5. i København

at Copenhagen

6. den 16. december 2010

the 16 December 2010

7. af Udenrigsministeriet

by the Ministry of Foreign Affairs of Denmark

8. Nr. / N° DNK-00184788

9. Segl/stempel / Seal/stamp:

10. Underskrift / Signature:


Connie Nordberg



(fragmento de sello que se comparte con otras hojas)

0582 WO

CESION

Nosotros

René Holm

Bakkeager 11

DK-4040 Jyllinge

Dinamarca

Christine Kau

Bogfinkevej 21

DK-2630 Tåstrup

Dinamarca

Brigitte Willumsen

Abildvang 70

DK-2700 Brønshøj

Dinamarca

Klaus Peter Hertel

Skjoldenæsvej 8

DK4174 Jystrup

Dinamarca

Christina Kurre Olsen

Dyvelåsen 49

DK-2765 Smørum

Dinamarca

Lone Bruun

Østre Frihedsvej 24

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL
 ENGLISH - FRENCH - SPANISH
 ANGLAIS - FRANÇAIS - ESPAGNOL

Resolución
 1694/8
 Ministerio

DK-2680 Solrød Strand

Dinamarca

Karina Krøjer Søby

Skjoldenæsvej 8

DK-4174 Jystruo

Dinamarca

Como los inventores, por medio de la presente acordamos ceder, y por medio de la presente asignamos, transferimos y distribuimos a

H. LUNDBECK A/S

9, Ottiliavej

DK-2500 Valby

DINAMRCA

(De aquí en adelante designado como el cesionario), sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de los derechos, títulos e intereses en y para todos los temas inventados por nosotros y divulgados en la Aplicación de Patente Internacional No. PCT/DK2009/050258 presentada el 1 de octubre de 2009 y titulada

FORMULACION ORAL

Y en y para cualquier y todas solicitudes divisionales de esta; y en y para todas las solicitudes de patente correspondientes y todas las Convenciones y Tratados de Derechos de cualquier clase en todos los países alrededor del mundo, para dicha materia.

(Página en Blanco)

(Fragmento de Sello)

Sello

Fiel copia certificada

15 de diciembre de 2010

(Texto de Danés)

Firmado en el Original

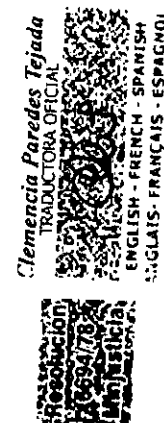
N.E. Christensen

(Fragmento de Sello)

Además, nosotros acordamos que comunicaremos a dicho cesionario o sus representantes, cualquier hecho conocido por nosotros respecto a dicha invención y a testificar en cualquier proceso legal, firmar todos los papeles legales, ejecutar todos los papeles de cesión necesarios para causar cualquier y todas la patentes en dicha invención para ser publicada a dicho cesionario, hacer todos los juramentos legítimos y en general hacer todo lo necesario o deseable para ayudad a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y hacer respetar apropiadamente la protección para dicha invención.

Esta cesión no involucra pago por una consideración que exceda DKK 10.000

Lugar y fecha	René Holm
Lugar y fecha	Christine Kau
Lugar y fecha	Brigitte Willumsen
Lugar y fecha	Klaus Peter Hertel
Lugar y fecha	Christina Kurre Olsen
Lugar y fecha	Lone Bruun



32

Valby 10/8 2010

(Firma Ilegible)

Lugar y fecha

Karina Krøjer Søby

(Fragmento de sello)

APOSTILLA

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

1, País: Dinamarca

2, Este documento público ha sido firmado por N.E. Christensen

3, Actuando en capacidad de Notario Público

4, Lleva el sello/estampilla de Corte del Condado de Copenhagen

Certificado

5, En Copenhagen

6, Este miércoles 16 de diciembre de 2010

7, por: Ministerio de Asuntos Exteriores de Dinamarca

8, Número DNK-00184788

9, Sello/Estampilla

10, Firma

Sello del Ministerio de

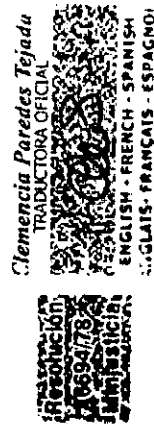
(Firma Ilegible)

Asuntos Exteriores

Connie Nordberg

(Fragmento de sello)

(Página en Blanco)



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 April 2010 (08.04.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/037398 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/4965 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) A61P 25/32 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01) A61P 25/34 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) A61P 25/36 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)

DK-2765 Smørum (DK). BRUUN, Lone [DK/DK]; Østre Frihedsvej 24, DK-2680 Solrød Strand (DK). SØBY, Karina Krøjer [DK/DK]; Skjoldenæsvej 8, DK-4174 Jysstrup (DK).

(21) International Application Number:

PCT/DK2009/050258

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

(22) International Filing Date:

1 October 2009 (01.10.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

PA200801392 3 October 2008 (03.10.2008) DK
61/102,377 3 October 2008 (03.10.2008) US
PA200900591 7 May 2009 (07.05.2009) DK
61/176,392 7 May 2009 (07.05.2009) 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.

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HOLM, René [DK/DK]; Bakkeager 11, DK-404 Jyllinge (DK). KAU, Christine [DK/DK]; Boglinkevej 21, DK-2630 Tåstrup (DK). WILLUMSEN, Birgitte [DK/DK]; Abildvang 70, DK-2700 Brønshøj (DK). HERTEL, Klaus Peter [DK/DK]; Skjoldenæsvej 8, DK-4174 Jysstrup (DK). OLSEN, Kristina Kurre [DK/DK]; Dyvelåsen 49,

(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, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: ORAL FORMULATION

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition intended for oral administration comprising low doses of 4-((1R,3S)-6-chloro-3-phenylindan-1-yl)-1,2,2-trimethylpiperazine and to a composition comprising the compound.



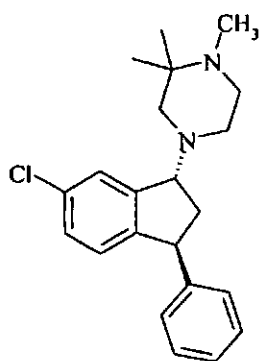
WO 2010/037398 A1

ORAL FORMULATION

The present invention relates to a pharmaceutical composition intended for oral administration comprising low doses of 4-((1*R*,3*S*)-6-chloro-3-phenylindan-1-yl)-1,2,2-trimethylpiperazine. Moreover the invention relates to an improved binder in a composition comprising 4-((1*R*,3*S*)-6-chloro-3-phenylindan-1-yl)-1,2,2-trimethylpiperazine.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The compound which is the subject of the present invention (4-((1*R*,3*S*)-6-chloro-3-phenylindan-1-yl)-1,2,2-trimethylpiperazine) has the formula (I)



(I)

International patent publication No WO 2005/016900 discloses the compound of formula I (Compound I) as a free base and its corresponding succinate and malonate salts. The compound is reported to have high affinity for dopamine D1 and D2 receptors (antagonist), for the 5-HT₂ receptor (antagonist) and for α₁ adrenoceptors. In WO 2005/016900 the compound is suggested to be useful for treatment of several diseases in the central nervous system, including psychosis, in particular schizophrenia (positive, negative, and/or depressive symptoms) or other diseases involving psychotic symptoms, such as, *e.g.*, Schizophrenia, Schizophreniform Disorder, Schizoaffective Disorder, Delusional Disorder, Brief Psychotic Disorder, Shared Psychotic Disorder as well other psychotic disorders or diseases associated with psychotic symptoms, *e.g.* mania in bipolar disorder.

SPECT and PET In Vivo, Schizophr Bull. 2008 Feb 26. [Epub in advance of print].). In the same PET study, it was found that the compound of formula I induces a D1 receptor occupancy increase from 32 to 69% in putamen when increasing the dose from 2 to 10mg/day given daily for 18 days. Such high level
5 of D1 occupancy is not generally seen with current used antipsychotic drugs (Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry. 1992; 49(7):538-44.). Thus,
10 the compound of formula I exhibits a unique ratio of D1 to D2 receptor occupancy at low daily doses.

Based on the above, it is expected that the compound of formula I have clinically significant therapeutic effects in patients with schizophrenia at doses (from
15 4mg/day to 14mg/day) that induce only a low level of D2 receptor occupancy. This might well be a consequence of the high D1 receptor occupancy and the unique ratio of D1 versus D2 receptor occupancy displayed by the compound of formula I. A low D2 receptor occupancy at therapeutically effective doses will be beneficial in terms of reduced tendency to induce troublesome side effects
20 mediated by D2 receptor blockade, including extrapyramidal side effects and hyperprolactinemia.

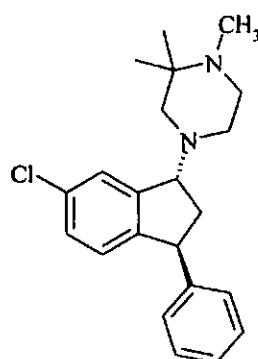
The compound of formula I in a therapeutically effective amount of from 4-14 mg calculated as the free base is administered orally, and may be presented in any
25 form suitable for such administration, *e.g.* in the form of tablets, capsules, powders, syrups or solutions. In one embodiment, a salt of the compound of formula I is administered in the form of a solid pharmaceutical entity, suitably as a tablet or a capsule.

37

Methods for the preparation of solid pharmaceutical compositions or preparations are well known in the art. Thus, tablets may be prepared by mixing the active ingredient with conventional adjuvants, fillers and diluents and subsequently compressing the mixture in a suitable tableting machine. Examples of adjuvants, fillers and diluents comprise cornstarch, lactose, talcum, magnesium stearate, gelatine, gums, and the like. Typical fillers are selected from lactose, mannitol, sorbitol, cellulose and microcrystalline cellulose. Any other adjuvant or additive such as colourings, aroma, preservatives, etc, may also be used provided that they are compatible with the active ingredient.

10

As already indicated, the compound 4-((1*R*,3*S*)-6-chloro-3-phenylindan-1-yl)-1,2,2-trimethylpiperazine has the general formula (I)



(I)

as used throughout the present description the term "compound of formula I" is intended to designate any form of the compound, such as the free base, pharmaceutically acceptable salts thereof, eg. pharmaceutically acceptable acid addition salts, such as succinate and malonate salts, hydrates or solvates of the free base or salts thereof, as well as anhydrous forms, amorphous forms, or crystalline forms.

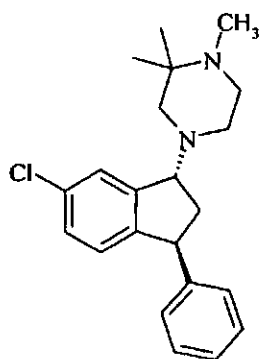
20

The compound of formula I to be comprised in the composition of the present invention also comprises salts thereof, typically, pharmaceutically acceptable salts. Such salts include pharmaceutical acceptable acid addition salts. Acid

addition salts include salts of inorganic acids as well as organic acids. Representative examples of suitable inorganic acids include hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, phosphoric, sulfuric, sulfamic, nitric acids and the like. Representative examples of suitable organic acids include formic, acetic, 5 trichloroacetic, trifluoroacetic, propionic, benzoic, cinnamic, citric, fumaric, glycolic, itaconic, lactic, methanesulfonic, maleic, malic, malonic, mandelic, oxalic, picric, pyruvic, salicylic, succinic, methane sulfonic, ethanesulfonic, tartaric, ascorbic, pamoic, bismethylene salicylic, ethanedisulfonic, gluconic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, EDTA, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, 10 benzenesulfonic, p-toluenesulfonic acids, theophylline acetic acids, as well as the 8-halothephyllines, for example 8-bromothephylline and the like.

Further, the compound of formula I may exist in unsolvated form, as well as in solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol 15 and the like. In general, solvated forms are considered to be equivalent to unsolvated forms for the purposes of this invention.

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising the 20 compound of formula (I)



(I)

in a therapeutically effective amount of from 4-14 mg calculated as the free base.

In a further embodiment, the composition comprising the compound of formula I is for treatment of cognitive dysfunction, schizophrenia, Schizophreniform Disorder, Schizoaffective Disorder, Delusional Disorder, Brief Psychotic Disorder, Shared Psychotic Disorder, mania in bipolar disorder, anxiety disorders, 5 depression, maintenance of bipolar disorders, sleep disturbances, migraine, neuroleptic-induced parkinsonism, or cocaine abuse, nicotine abuse, or alcohol abuse. Typical use of the composition of the invention is in the treatment of schizophrenia, such as positive symptoms of schizophrenia, or cognitive dysfunction in schizophrenia.

10

In a further aspect the present invention relates to use of a compound of formula (I) for the preparation of a medicament for treatment of cognitive dysfunction, schizophrenia, Schizophreniform Disorder, Schizoaffective Disorder, Delusional Disorder, Brief Psychotic Disorder, Shared Psychotic Disorder, mania in bipolar 15 disorder, anxiety disorders, depression, maintenance of bipolar disorders, sleep disturbances, migraine, neuroleptic-induced parkinsonism, or cocaine abuse, nicotine abuse, or alcohol abuse, wherein the compound of formula I is present in a therapeutically effective amount of from 4-14 mg calculated as the free base.

20 In a further aspect the present invention also relates to a method of treating cognitive dysfunction, schizophrenia, Schizophreniform Disorder, Schizoaffective Disorder, Delusional Disorder, Brief Psychotic Disorder, Shared Psychotic Disorder, mania in bipolar disorder, anxiety disorders, depression, maintenance of bipolar disorders, sleep disturbances, migraine, neuroleptic-induced parkinsonism, 25 or cocaine abuse, nicotine abuse, or alcohol abuse, comprising administering a therapeutically effective amount of from 4-14 mg calculated as the free base of the compound of formula I to a patient in need thereof.

In an embodiment of the composition, the use, or the method of treatment of the 30 invention, the compound of formula I is formulated for oral administration, such

40

as a tablet or capsule, typically a tablet. The composition, such as a tablet, is typically for oral administration once daily.

In a further embodiment of the composition, the use, or the method of treatment,
5 the compound of formula I is in the form of a succinate or malonate salt.
Typically, the succinate salt.

In further embodiments of the composition, use, or method of treatment, the amount of the compound of formula (I) is from 4-12 mg.

10 In further embodiments of the composition, use, or method of treatment, the amount of the compound of formula (I) is from 5-14 mg.

In further embodiments of the composition, use, or method of treatment, the amount of the compound of formula (I) is from 4-6 mg, such as 5 mg.

In further embodiments of the composition, use, or method of treatment, the
15 amount of the compound of formula (I) is from 6-8 mg, such as 7 mg.

In further embodiments of the composition, use, or method of treatment, the amount of the compound of formula (I) is from 8-10 mg.

In further embodiments of the composition, use, or method of treatment, the amount of the compound of formula (I) is from 10-12 mg.

20 In further embodiments of the composition, use, or method of treatment, the amount of the compound of formula (I) is from 12-14 mg, such as 14 mg.

In further embodiments of the composition, use, or method of treatment, the amount of the compound of formula (I) is from 5-7 mg.

In further embodiments of the composition, use, or method of treatment, the
25 amount of the compound of formula (I) is from 7-9 mg.

In further embodiments of the composition, use, or method of treatment, the amount of the compound of formula (I) is from 9-11 mg, such as 10 mg

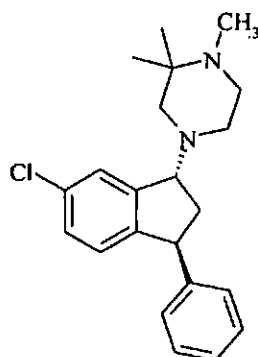
In further embodiments of the composition, use, or method of treatment, the amount of the compound of formula (I) is from 11-13 mg.

51

When the invention relates to the use or the method of treatment then the dose indicated above of from 4-14 mg, such as 5 mg, 7 mg, 10 mg, or 14 mg, is on a daily basis.

In a further embodiment of the composition, the use, or the method of treatment, the composition further comprises povidone, such as Kollidone 30 (CAS-No. 94800-10-9), or copovidone, such as Kollidone VA64 (CAS-No. 25086-89-9), as a binder. The binder is typically present in a concentration range of from 2-10% (w/w), such as 2-4%, 4-6%, 6-8%, 8-10%, 2-8%, 4-8%, 4-10%, or 6-10% (w/w).

10 In a further aspect the present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I)



(I)

and povidone or copovidone as binder. Typically the binder is Kollidone VA64.

15 In an embodiment the binder is present in a concentration range of from 2-10% (w/w). Typically in a concentration range of from 2-4%, 4-6%, 6-8%, or 8-10% (w/w). When the binder is povidone or copovidone typical fillers are selected from calcium hydrogen phosphate lactose, mannitol, sorbitol, cellulose and microcrystalline cellulose, and preferably lactose, mannitol, sorbitol, cellulose and
20 microcrystalline cellulose, such as lactose. In an embodiment the filler, such as anyone of the above, is in a concentration range of from 15-50% (w/w). Typically, the filler, such as anyone of lactose, mannitol, sorbitol, cellulose and

4/21

microcrystalline cellulose, is in a concentration range of from 15-25 %, 20-50%, 30-45% (w/w).

In a further embodiment of the composition the compound of formula (I) is in the form of the succinate salt.

5

Experimental

The safety and efficacy of the compound of formula I in schizophrenic patient will be investigated by standard measures of efficacy (including the Positive and Negative Syndrome Scale [PANSS] and the Clinical Global Impressions scale [CGI]) and safety. After a screening period, eligible patients will be randomised in a 2:1 ratio to blinded treatment with either the compound of formula I (e.g. at doses of 5, 7, 10 and 14mg/day) or placebo for 8 weeks. The study includes 5 parts with increasing doses of the compound of formula I and a decision to initiate the next dose level will be based on safety and tolerability assessment based on the previous part of the study. The efficacy and the safety of the compound of formula I will be evaluated in comparison to the pooled placebo group from all parts of the study.

Efficacy on cognitive deficits in schizophrenia

The compound of formula I has been shown to possess cognition enhancing properties in preclinical models of cognitive dysfunctions. It is believed that the 5-HT₆ receptor affinity of the compound of formula I is involved in the precognitive effects of the compound. Furthermore, it is believed that such precognitive effect of the compound of formula I will be evident at a low level of D₂ receptor occupancy, which is beneficial in terms of the side-effect profile.

The effect of the compound of formula I on cognitive deficits in schizophrenic patients will be assessed in a clinical trial where eligible patients will be randomised in a 1:1 ratio to blinded treatment with flexible doses of either the

13

compound of formula I (5 to 7mg/day) or olanzapine (10 to 15mg/day) for 12 weeks. The efficacy of the compound of formula I on cognitive symptoms will be assessed using the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) scale (Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The
5 Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. Schizophr Res. 2004;68(2-3):283-97.i. Schizophr Res. 2004;68(2-3):283-97.).

**Example 1 Preparation of immediate release film-coated tablet intended for
10 oral administration I**

Pharmaceutical Development

A study of the compatibility of the excipients and compound of formula I demonstrated that the components used in the tablet formulation were compatible with the compound. Based on this, a traditional wet granulation, tableting and
15 film-coating process was developed using standard methods and excipients.

Description of Drug product

The compound of formula I is formulated as immediate release film-coated tablet intended for oral administration. Tablets containing compound of formula I in this
20 example are made in two strengths, 5 and 7 mg. The product containing compound of formula I is a white film-coated tablet encapsulated in a brownish red hard capsule. Other strengths, such as 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, or 14 mg, may be prepared in the same manner.

25

44

Composition

The compositions of the tablets 5 mg and 7 mg are given below in Table 1.

Table 1. Composition of tablets 5 mg and 7 mg

Name of Ingredient	Quantity per Unit		Function	Reference to Standard ¹
	5 mg	7 mg		
DRUG SUBSTANCE				
<i>compound of formula I succinate</i>	6.665 mg	9.331 mg	Active ingredient	In-house spec.
<i>corresponding to compound of formula I</i>	5 mg	7 mg		
EXCIPIENTS				
<i>Tablet core:</i>				
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous	37.990 mg	36.213 mg	Filler	Ph.Eur.
Maize starch	18.995 mg	18.106 mg	Filler	Ph.Eur.
Copovidone	3.35 mg	3.35 mg	Binder	Ph.Eur.
Water, purified ²	q.s.	q.s.	Granulation liquid	Ph.Eur.
Cellulose, microcrystalline	25 mg	25 mg	Filler	Ph.Eur.
Croscarmellose sodium	3 mg	3 mg	Disintegrant	Ph.Eur.
Talc	4 mg	4 mg	Lubricant	Ph.Eur.
Magnesium stearate	1 mg	1 mg	Lubricant	Ph.Eur.
Weight of each tablet core	100 mg	100 mg		
<i>Film-coating:</i>				
<i>Opadry Y-1-7000 white</i>				
<i>consisting of:</i>				

45

Name of Ingredient	Quantity per Unit		Function	Reference to Standard ¹
	5 mg	7 mg		
Hypromellose (5 mPa.s.)	1.563 mg	1.563 mg	Film former	Ph.Eur.
Macrogol 400	0.156 mg	0.156 mg	Plasticizer	Ph.Eur.
Titanium dioxide (E171)	0.781 mg	0.781 mg	Pigment	Ph.Eur.
Water, purified ²	q.s.	q.s.	Solvent	Ph.Eur.
Weight of each film-coated tablet	102.5 mg	102.5 mg		
Magnesium stearate	q.s.	q.s.	Lubricant	Ph.Eur.

¹ The current pharmacopoeia is used² Volatile material

The batch compositions for a representative batch size of 10,000 tablets are presented in Table 2.

5

Table 2. Batch composition for film-coated tablets (Batch size 10,000 tablets)

<i>Strength</i>	<i>5 mg</i>		<i>7 mg</i>	
<i>Ingredients</i>	<i>Quantity (g)</i>	<i>% w/w (per tablet core)</i>	<i>Quantity (g)</i>	<i>% w/w (per tablet core)</i>
Tablet core:				
compound of formula I succinate	66.65	6.665	93.31	9.331
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous	379.90	37.990	362.13	36.213
Maize starch	189.95	18.995	181.06	18.106

48

<i>Strength</i>	<i>5 mg</i>		<i>7 mg</i>	
Copovidone	33.5	3.35	33.5	3.35
Water, purified ¹	q.s.	-	q.s.	-
Cellulose, microcrystalline	250	25	250	25
Croscarmellose sodium	30	3	30	3
Talc	40	4	40	4
Magnesium stearate	10	1	10	1
<i>Weight of tablet core</i>	<i>100 mg</i>		<i>100 mg</i>	
Film coating:				
<i>Opadry Y-1-7000 white</i>	25	2.5	25	2.5
<i>Water, purified¹</i>	q.s.	-	q.s.	-
<i>Weight of film-coated tablet</i>	<i>102.5 mg</i>		<i>102.5 mg</i>	

Description of Manufacturing Process and Process Controls

The method of granulation is a traditional wet granulation process using copovidone (Kollidone VA64) as a dry binder and water as granulation liquid. In the 10-litre PMA1 high shear mixer the process is as follows for a 2 kg batch:

- Mix compound of formula I succinate, anhydrous calcium hydrogen phosphate, maize starch and copovidone for 2 minutes at 500 rpm.
- Add purified water to initiate agglomeration.
- Granulate at 800 rpm for approximately 4 minutes, so a suitable granule size is achieved.
- Sieve the wet granules.
- Dry the granules in a tray dryer at 50°C, until the product has a relative humidity (RH) of 25-55%RH.
- Sieve the dried granules.

43

Mix the granules with microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and talc in a mixer.

Ad magnesium stearate to the mixer and mix.

Compress the granulate into tablets on a tablet compressing machine.

- 5 Film-coat the tablet cores in a film coater, using the process parameters given in table 3.

Table 3. Equipment and process conditions for the coating process.

Equipment	Load (g)	Spray rate (g/min)	Inlet air flow (m ³ /h)	Inlet air temp. (°C)	Outlet air temp. (°C)
Compu Lab 15''	1360-1500	10	500	60	58

- 10 A flow diagram of the manufacturing process and process controls is shown in figure 1.

Unexpected effects of binder in the tablet formulation

In order to optimise the agglomeration process, two different tablet formulations

- 15 was produced and their effect on the chemical stability of compound of formula I was evaluated. The composition of these tablets are given in table 4, and the manufacturing process, was similar to the one described above:

Table 4. Batch composition of film-coated tablets with 2 different binders (Batch size 10,000 tablets)

20

Strength	2.5 mg	
Ingredients	% w/w (per tablet core)	% w/w (per tablet core)
Tablet core:		

458

<i>Strength</i>	<i>2.5 mg</i>	
compound of formula I succinate	2.67	2.67
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous	40.66	40.66
Maize starch	20.33	20.33
Copovidone	3.3	0.0
Maltodextrin	0.00	3.35
Water, purified ¹	-	-
Cellulose, microcrystalline	26.0	26.0
Croscarmellose sodium	3.0	3.0
Talc	3.0	3.0
Magnesium stearate	1.0	1.0
<i>Weight of tablet core</i>	<i>125 mg</i>	

5 The use of copovidone as binder leads to tablets with better pharmaceutical technical properties, e.g. the cabability of producing harder tablets with low loss on friability without compromising the disintegration time, as demonstrated in table 5:

10 Table 5. Comparision of pharmaceutical technical data for tablets containing compound of formula I succinate with the composition given in table 4

Copovidone			Maltodextrin		
Applied compression force (N)	Friability (% w/w)	Disintegration time	Applied compression force (N)	Friability (%)	

49

86	0.14	44 sec	36	0.69	43sec
108	0.16	1min 14 sec	47	0.51	1min 13sec
120	0.18	1min 52sec	51	0.43	1min 42sec
130	0.22	2min 09sec	59	0.23	1min 59sec

Furthermore, the difference in binder lead to surprising stability differences as demonstrated in table 6

5 Table 6. Decomposition of compound of formula I succinate, in formulations where maltodextrin and copovidon are used as binder, composition of tablets given in table 4.

Treatment	Total decomposition (%) of compound of formula I	
	Copovidone	Maltodextrin
Initial analysis	<0.05	<0.05
After autoclavation	0.91	1.1
80°C for 48 hours	0.99	2.0
80°C for 120 hours	1.4	3.7
40°C/75%RH for 3 weeks	<0.05	<0.05
60°C for 3 weeks	0.95	1.41

10 **Example 2 Preparation of immediate release film-coated tablet intended for oral administration II**

Pharmaceutical Development

15 A study of the compatibility of the excipients and Compound I demonstrated that the components used in the tablet formulation were compatible with the compound. Based on this, a traditional wet granulation, tableting and film-coating process was developed using standard methods and excipients.

Description of Drug product

Compound I is formulated as immediate release film-coated tablet intended for oral administration. Tablets containing compound of formula I in this example are made in two strengths, 2.5 and 5 mg. The product containing
 5 compound of formula I is a white film-coated tablet encapsulated in a brownish red hard capsule. Other strengths, such as 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, or 14 mg, may be prepared in the same manner.

Composition

10 The compositions of the tablets 2.5 mg and 5 mg are given below in Table
 7.

Table 7 Composition of tablets 2.5 mg and 5 mg (calcium phosphate form.)

Name of Ingredient	Quantity per Unit		Function	Reference to Standard ¹
	2.5 mg	5 mg		
DRUG SUBSTANCE				
<i>Compound I, succinate</i>	3.333 mg	6.667 mg	Active ingredient	In-house spec.
Corresponding to Compound I	2.5 mg	5 mg		
EXCIPIENTS				
<i>Tablet core:</i>				
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous	40.000 mg	80.000 mg	Filler	Ph.Eur.
Maize starch	20.000 mg	40.000 mg	Filler	Ph.Eur.
Copovidone	5.00 mg	10.00 mg	Binder	Ph.Eur.
Water, purified ²	q.s.	q.s.	Granulation liquid	Ph.Eur.
Cellulose, microcrystalline	26.17 mg	52.34 mg	Filler	Ph.Eur.
Croscarmellose sodium	3 mg	6 mg	Disintegrant	Ph.Eur.

51

Name of Ingredient	Quantity per Unit		Function	Reference to Standard ¹
	2.5 mg	5 mg		
Talc	1.5 mg	3 mg	Lubricant	Ph.Eur.
Magnesium stearate	1 mg	2 mg	Lubricant	Ph.Eur.
Weight of each tablet core	100 mg	200 mg		
<i>Film-coating:</i> <i>Opadry Y-1-7000 white</i> <i>consisting of:</i>				
Hypromellose (5 mPa.s.)	1.563 mg	3.126 mg	Film former	Ph.Eur.
Macrogol 400	0.156 mg	0.312 mg	Plasticizer	Ph.Eur.
Titanium dioxide (E171)	0.781 mg	1.562 mg	Pigment	Ph.Eur.
Water, purified ²	q.s.	q.s.	Solvent	Ph.Eur.
Weight of each film-coated tablet	102.5 mg	205 mg		
Magnesium stearate	q.s.	q.s.	Lubricant	Ph.Eur.

¹ The current pharmacopoeia is used

² Volatile material

The batch compositions for a representative batch size of 10,000 tablets are presented in Table 8.

Table 8. Batch composition for film-coated tablets (Batch size 10,000 tablets)

<i>Strength</i>	<i>2.5 mg</i>		<i>5 mg</i>	
<i>Ingredients</i>	<i>Quantity</i>	<i>% w/w (per</i>	<i>Quantity</i>	<i>% w/w (per</i>
	<i>(g)</i>	<i>tablet core)</i>	<i>(g)</i>	<i>tablet core)</i>

52

<i>Strength</i>	<i>2.5 mg</i>		<i>5 mg</i>	
Tablet core:				
Compound of formula I succinate	33.33	3.333	66.67	3.333
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous	400.00	40.000	800.00	40.000
Maize starch	200.00	20.000	400.00	20.000
Copovidone	50.0	5.00	100.0	5.00
Water, purified ¹	q.s.	-	q.s.	-
Cellulose, microcrystalline	261.7	26.17	523.4	26.17
Croscarmellose sodium	30	3	60	3
Talc	15	1.5	30	1.5
Magnesium stearate	10	1	20	1
<i>Weight of tablet core</i>	<i>100 mg</i>		<i>200 mg</i>	
Film coating:				
Opadry Y-1-7000 white	25	2.5	50	2.5
Water, purified ¹	q.s.	-	q.s.	-
<i>Weight of film-coated tablet</i>	<i>102.5 mg</i>		<i>205 mg</i>	

Manufacturing process and process controls is as in Example 1.
 A flow diagram of the manufacturing process and process controls is shown in figure 1.

5 Unexpected effects of binder in the tablet formulation II

In order to optimise the agglomeration process, one tablet formulation (2.5 mg) for each binder was produced and the effect of binder on the chemical stability of Compound I was evaluated. The composition of these tablets is given in table 9, and the manufacturing process, was similar to the one described above.

53

Table 9. Batch composition of film-coated tablets with 7 different binders (Batch size 10,000 tablets)

<i>Strength</i>	<i>2.5 mg</i>			
<i>Ingredients</i>	<i>% w/w (per tablet core)</i>	<i>% w/w (per tablet core)</i>	<i>% w/w (per tablet core)</i>	<i>% w/w (per tablet core)</i>
<i>Formulation no.:</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Tablet core:				
Compound of formula I succinate	3.33	3.33	3.33	3.33
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous	40.66	40.66	40.66	40.66
Maize starch	20.33	20.33	20.33	20.33
Pregelatinized starch	5.0	0.0	0.0	0.0
Hypromellose	0.0	5.0	0.0	0.0
Povidone	0.0	0.0	5.0	0.0
Methylcellulose	0.0	0.0	0.0	5.0
Water, purified ¹	-	-	-	-
Cellulose, microcrystalline	25.2	25.2	25.2	25.2
Croscarmellose sodium	3.0	3.0	3.0	3.0
Talc	1.5	1.5	1.5	1.5
Magnesium stearate	1.0	1.0	1.0	1.0
<i>Weight of tablet core</i>	<i>100 mg</i>			

5 Table 9 cont. Batch composition of film-coated tablets with 7 different binders (Batch size 10,000 tablets)

<i>Strength</i>	<i>2.5 mg</i>		
<i>Ingredients</i>	<i>% w/w (per tablet)</i>	<i>% w/w (per tablet)</i>	<i>% w/w (per tablet)</i>

54

	<i>core)</i>	<i>core)</i>	<i>core)</i>
<i>Formulation no.:</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
Tablet core:			
compound of formula I succinate	3.33	3.33	2.67
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous	40.66	40.00	40.66
Maize starch	20.33	20.00	20.33
Sucrose	5.0	0.0	0.0
Copovidone	0.0	5.0	0.0
Maltodextrine	0.0	0.0	3.35
Water, purified ¹	-	-	-
Cellulose, microcrystalline	25.2	26.2	26.0
Croscarmellose sodium	3.0	3.0	3.0
Talc	1.5	1.5	3.0
Magnesium stearate	1.0	1.0	1.0
<i>Weight of tablet core</i>	<i>100 mg</i>	<i>100 mg</i>	<i>125 mg</i>

The use of copovidone as binder (Formulation No. 6) leads to tablets with good pharmaceutical technical properties, e.g. a relative long disintegration time permitting the tablets to be swallowed as whole tablets (as demonstrated in table 5 10) and acceptable stability data (as demonstrated in table 11):

SS

Table 10. Comparision of pharmaceutical technical data for tablets containing compound of formula I succinate with the composition given in table 9.

Pharm. Technical data	Weight of the tablet core	Hardness	Friability (16 min)	Disintegration (sec.)
<i>Form. 1</i>	100 mg	46 N	0.5%	11
<i>Form. 2</i>	100 mg	50 N	0.6%	22
<i>Form. 3</i>	100 mg	48 N	0.5%	35
<i>Form. 4</i>	100 mg	53 N	-	39
<i>Form. 5</i>	100 mg	63 N	-	45
<i>Form. 6</i>	100 mg	37 N	0.5%	112
<i>Form. 7</i>	125 mg	36 N	0.7%	43

Some differences in the stability of the products containing different binders can
 5 be seen in table 11 (next page).

Table 11 Decomposition of compound of formulation 1 to 6 - different binders are used, composition of tablets given in table 9



Treatment	Total decomposition (%) of API					
	Form. 1	Form. 2	Form. 3	Form. 4	Form. 5	Form. 6
Initial analysis	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Autoclavation	0.43	0.44	0.94	0.51	0.99	0.53
80°C for 48 hours (open)	2.6	3.2	9.7	3.4	1.4	5.4
80°C for 48 hours (closed)	5.3	1.7	5.2	2.0	1.9	5.9
80°C for 144 hours (open)	5.0	6.8	20.0	6.6	2.6	12.7
80°C for 144 hours (closed)	2.7	4.5	9.0	3.8	5.1	2.9
40°C/75% RH for 1 week	0.17	0.18	0.25	0.25	0.17	0.32
40°C/75% RH for 3 weeks	0.18	0.28	0.34	0.30	0.25	0.31
40°C/75% RH for 6 weeks	0.25	0.30	0.43	0.35	0.35	0.41
40°C/75% RH for 10 weeks	0.30	0.36	0.70	0.38	0.54	0.66
40°C/75% RH for 12 weeks	0.33	0.36	0.80	0.41	0.60	0.75
60°C for 1 week	0.59	0.55	1.1	0.61	0.28	0.69
60°C for 3 weeks	1.6	1.5	3.5	1.6	0.48	1.8
60°C for 6 weeks	2.4	2.4	6.2	2.5	0.88	2.9
60°C for 10 weeks	3.5	3.6	9.6	3.9	1.2	4.6
60°C for 12 weeks	3.7	3.8	10.3	4.2	1.4	5.0

ND = Not detected

Table 11 cont., Decomposition of compound of formulation 7, in formulation where maltodextrin is used as binder, composition of tablets given in table 9

Treatment	
Binder	Maltodextrin (form. 7)
Initial analysis	<0.05
After autoclavation	1.1
80°C for 48 hours	2.0

57

80°C for 120 hours	3.7
40°C/75%RH for 3 weeks	<0.05
60°C for 3 weeks	1.41

Example 3 Preparation of immediate release film-coated tablet intended for oral administration III

5

Pharmaceutical Development

A study of the compatibility of the excipients and Compound I demonstrated that the components used in the tablet formulation were compatible with the compound. Based on this, a traditional wet granulation, tableting and film-coating process was developed using standard methods and excipients.

10

Description of Drug product

Compound I is formulated as immediate release film-coated tablet intended for oral administration. Tablets containing compound of formula I in this example are made in two strengths, 2.5 and 5 mg. The product containing compound of formula I is a white film-coated tablet encapsulated in a brownish red hard capsule. Other strengths, such as 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, or 14 mg, may be prepared in the same manner.

15

20 Composition

The compositions of the tablets 2.5 mg and 5 mg are given below in Table 12 and Table 13. Manufacturing process and process controls is as in Example 1. A flow diagram of the manufacturing process and process controls is shown in figure 1.

25

58

Table 12 Composition of tablets 2.5 mg and 5 mg (calcium phosphate formulation)

Name of Ingredient	Quantity per Unit		Function	Reference to Standard ¹
	2.5 mg	5 mg		
DRUG SUBSTANCE				
<i>Compound I, succinate</i>	3.333 mg	6.667 mg	Active ingredient	In-house spec.
Corresponding to Compound I	2.5 mg	5 mg		
EXCIPIENTS				
<i>Tablet core:</i>				
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous	40.000 mg	40.000 mg	Filler	Ph.Eur.
Maize starch	20.000 mg	20.000 mg	Filler	Ph.Eur.
Copovidone	5.00 mg	5.00 mg	Binder	Ph.Eur.
Water, purified ²	q.s.	q.s.	Granulation liquid	Ph.Eur.
Cellulose, microcrystalline	26.17 mg	22.83 mg	Filler	Ph.Eur.
Croscarmellose sodium	3 mg	3 mg	Disintegrant	Ph.Eur.
Talc	1.5 mg	1,5 mg	Lubricant	Ph.Eur.
Magnesium stearate	1 mg	1 mg	Lubricant	Ph.Eur.
Weight of each tablet core	100 mg	100 mg		
<i>Film-coating:</i>				
<i>Opadry Y-1-7000 white</i>				
<i>consisting of:</i>				
Hypromellose (5 mPa.s.)	1.563 mg	1.563 mg	Film former	Ph.Eur.
Macrogol 400	0.156 mg	0.156 mg	Plasticizer	Ph.Eur.
Titanium dioxide (E171)	0.781 mg	0.781 mg	Pigment	Ph.Eur.

7. The composition of any one of claims 1-6 for treatment of cognitive dysfunction, schizophrenia, Schizophreniform Disorder, Schizoaffective Disorder, Delusional Disorder, Brief Psychotic Disorder, Shared Psychotic Disorder, mania in bipolar disorder, anxiety disorders, depression, maintenance of bipolar disorders, sleep disturbances, migraine, neuroleptic-induced parkinsonism, or cocaine abuse, nicotine abuse, or alcohol abuse.

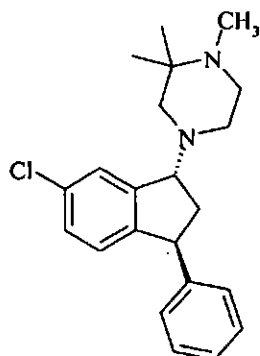
8. Use of a compound of formula (I) for the preparation of a medicament for treatment of cognitive dysfunction, schizophrenia, Schizophreniform Disorder, Schizoaffective Disorder, Delusional Disorder, Brief Psychotic Disorder, Shared Psychotic Disorder, mania in bipolar disorder, anxiety disorders, depression, maintenance of bipolar disorders, sleep disturbances, migraine, neuroleptic-induced parkinsonism, or cocaine abuse, nicotine abuse, or alcohol abuse, wherein the compound of formula I is present in a therapeutically effective amount of from 4-14 mg calculated as the free base.

9. A method of treating cognitive dysfunction, schizophrenia, Schizophreniform Disorder, Schizoaffective Disorder, Delusional Disorder, Brief Psychotic Disorder, Shared Psychotic Disorder, mania in bipolar disorder, anxiety disorders, depression, maintenance of bipolar disorders, sleep disturbances, migraine, neuroleptic-induced parkinsonism, or cocaine abuse, nicotine abuse, or alcohol abuse, comprising administering a therapeutically effective amount of from 4-14 mg calculated as the free base of the compound of formula I to a patient in need thereof.

25

30

10. A pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I)



(I)

and povidone or copovidone as binder.

5

11. The composition of claim 10 wherein the binder is present in a concentration range of from 2-10% (w/w), such as 2-4%, 4-6%, 6-8%, or 8-10%.

12. The composition of any one of claims 10-11 wherein the binder is Kollidone

10 VA64.

13. The composition of any one of claims 10-12 wherein the compound of formula (I) is in the form of the succinate salt.

64

Flow Diagram of the Manufacturing Process of Film-coated Tablets

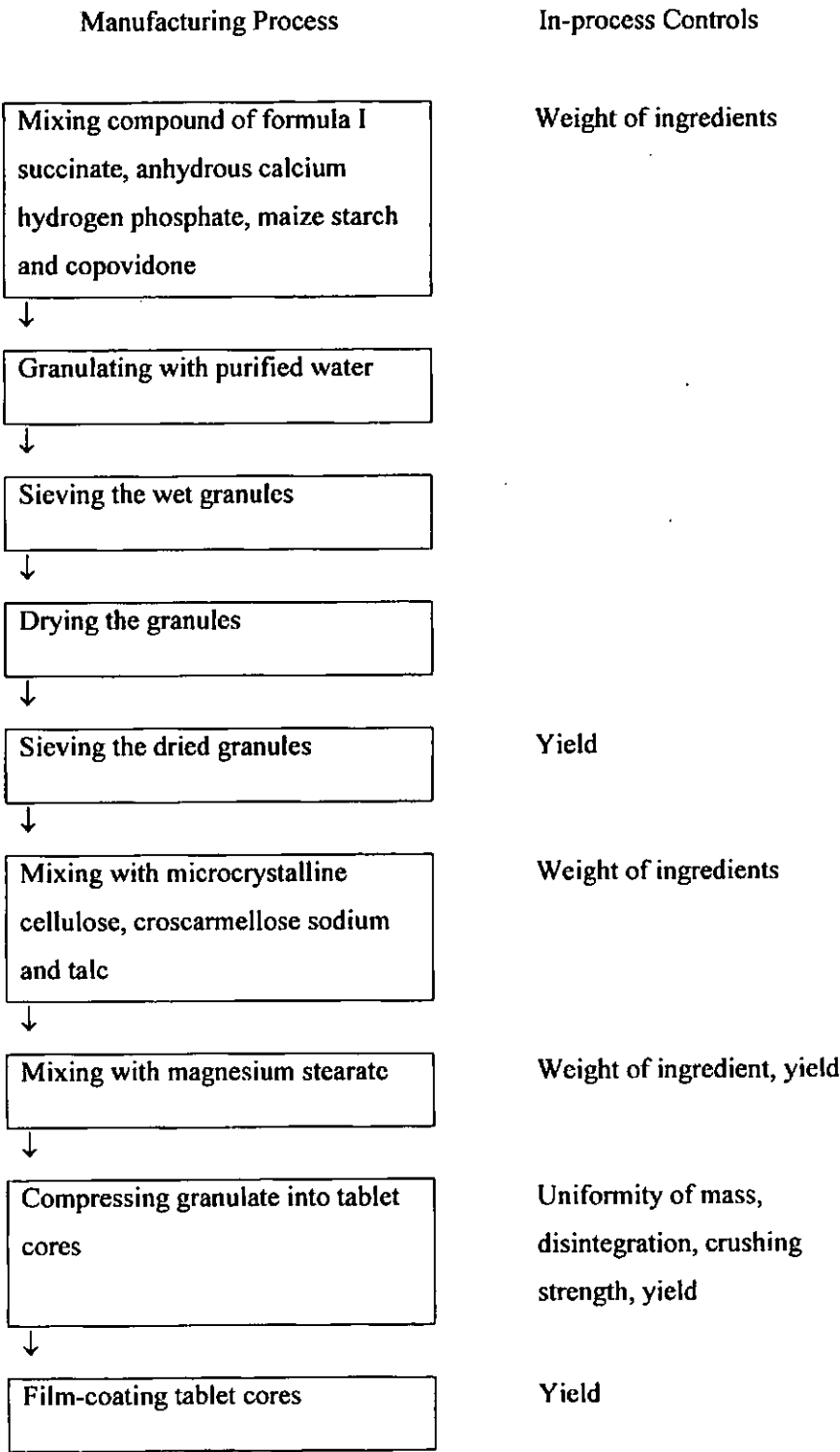


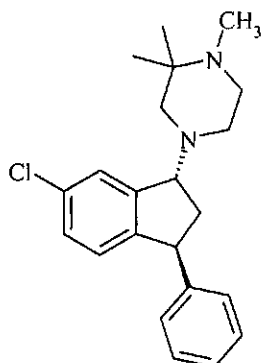
Fig. 1

FORMULACIÓN ORAL

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica destinada a la administración oral que comprende bajas dosis de 4-((1*R*,3*S*)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina. Así mismo, la invención se relaciona con un aglutinante mejorado en una composición que comprende 4-((1*R*,3*S*)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto que es objeto de la presente invención (4-((1*R*,3*S*)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina) tiene la fórmula (I)



(I)

La publicación de patente internacional N° WO 2005/016900 describe el compuesto de fórmula I (Compuesto I) como una base libre y sus sales de succinato y malonato correspondientes. Se informa que el compuesto tiene una alta afinidad para receptores D1 y D2 de dopamina (antagonista), para el receptor 5-HT₂ (antagonista) y para adrenoreceptores α_1 . En WO 2005/016900, se sugiere que el compuesto es útil para el tratamiento de varias enfermedades en el sistema nervioso central, incluidas psicosis, en particular, esquizofrenia (síntomas positivos, negativos y/o depresivos) u otras enfermedades que implican síntomas psicóticos, como, ej., Esquizofrenia, Trastorno Esquizofreniforme, Trastorno Esquizoafectivo, Trastorno Delirante, Trastorno Psicótico Breve, Trastorno Psicótico Compartido, así como otros trastornos psicóticos o enfermedades asociadas con síntomas psicóticos, ej. manía en el trastorno bipolar. La WO 2005/016900 también sugiere que el uso del compuesto de fórmula I para el tratamiento de trastornos de ansiedad, trastornos

afectivos incluidas la depresión, tratamiento de trastornos bipolares, alteraciones del sueño, migraña, parkinsonismo inducido por fármaco de neurolépticos, así como abuso de cocaína, abuso de nicotina, abuso de alcohol y otros trastornos de abuso. Otras publicaciones que describen el compuesto de fórmula I y compuestos relacionados, que tienen el perfil farmacológico anterior son EP 638 073; Bøgesø K.P. et al. *J. Med. Chem.*, 1995, 38, páginas 4380–4392; y Bøgesø K.P. "*Drug Hunting, the Medicinal Chemistry of 1–Piperazino–3–phenylindanes and Related Compounds*", 1998, ISBN 87–88085–10–4 (cf. ej. compuesto 69 en tabla 3, p 47 y en tabla 9A, p 101).

10

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

El compuesto de fórmula I es un compuesto antipsicótico putativo con afinidad para ambos receptores D1 y D2 de dopamina. Los experimentos preclínicos en ratas usando el modelo de respuesta de evasión de condición (CAR, por sus siglas en inglés) (Procedimiento Experimental previamente descrito en: Hertel P, Olsen CK, Arnt J. *Repeated administration of the neurotensin analogue NT69L induces tolerance to its suppressant effect on conditioned avoidance behaviour. Eur J Pharmacol.* 2002;439(1–3):107–11.) han indicado que el compuesto de fórmula I posee actividad antipsicótica a niveles muy bajos de ocupación de receptor D2.

20 En un estudio de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) en sujetos sanos usando ^{11}C –SCH23390 y ^{11}C –racloprida como rastreadores de receptores D1 y D2, se halló que el compuesto de fórmula I induce a la ocupación del receptor D2 desde 11 a 43% en el putamen cuando se aumenta la dosis de 2 a 10mg/día proporcionados diariamente durante 18 días. Dicho nivel de ocupación del receptor D2 es bajo en comparación con el de los fármacos antipsicóticos actuales usados, que en general requieren una ocupación del receptor D2 de aproximadamente 50% o que exceda dicho porcentaje para ser terapéuticamente efectivo (Stone JM, Davis JM, Leucht S, Pilowsky LS. *Cortical Dopamine D2/D3 Receptors Are a Common Site of Action for Antipsychotic Drugs; An Original Patient Data Meta-analysis of the SPECT and PET In Vivo, Schizophr Bull.* 2008 Feb 26. [Publicación electrónica en adelanto a impresión].). En el mismo estudio PET, se

25

30

halló que el compuesto de fórmula I induce al aumento de la ocupación del receptor D1 de 32 a 69% en putamen cuando se aumenta la dosis de 2 a 10mg/día proporcionados diariamente durante 18 días. Un nivel de ocupación de D1 tan alto, generalmente, no se ve con el uso de los fármacos antipsicóticos actuales (Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. *Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry.* 1992; 49(7):538–44.). Por lo tanto, el compuesto de fórmula I exhibe una relación única de ocupación de receptor D1 con respecto a D2 en bajas dosis diarias.

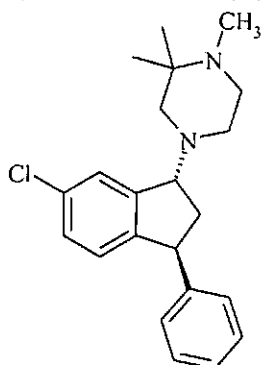
En base a lo anterior, se espera que el compuesto de fórmula I tenga efectos terapéuticos clínicamente significativos en pacientes con esquizofrenia en dosis (desde 4mg/día a 14mg/día) que inducen solo un bajo nivel de ocupación de receptor D2. Esto bien puede ser una consecuencia de la alta ocupación del receptor D1 y la relación única de D1 respecto del receptor D2 que se muestra por el compuesto de fórmula I. Una ocupación de receptor D2 baja en dosis terapéuticamente efectivas será beneficiosa en término de una tendencia reducida a inducir efectos colaterales problemáticos mediados por el bloqueo del receptor D2, incluidos los efectos colaterales extrapiramidales e hiperprolactinemia.

El compuesto de fórmula I en una cantidad terapéuticamente efectiva desde 4–14 mg calculada como la base libre se administra oralmente, y puede presentarse en cualquier forma adecuada para dicha administración, ej. en la forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes o soluciones. En una realización, una sal del compuesto de fórmula I se administra en la forma de una entidad farmacéuticamente sólida, adecuada como un comprimido o una cápsula.

Los métodos para la preparación de composiciones farmacéuticas sólidas o preparaciones son muy conocidos en la técnica. Por lo tanto, los comprimidos pueden prepararse mediante la mezcla del ingrediente activo con adyuvantes, rellenos y diluyentes convencionales y la compresión posterior de la mezcla en una maquina compresora adecuada. Los ejemplos de adyuvantes, rellenos y diluyentes comprende maicena, lactosa, talco, estearato de magnesio, gelatina, gomas, y

similares. Los rellenos típicos son seleccionados de lactosa, manitol, sorbitol, celulosa y celulosa microcristalina. Cualquier otro adyuvante o agregado, como colorantes, aromas, conservantes, etcétera, también pueden usarse siempre que sean compatibles con el ingrediente activo.

- 5 Como ya se ha indicado, el compuesto 4-((1*R*,3*S*)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina tiene la fórmula general (I)



(I)

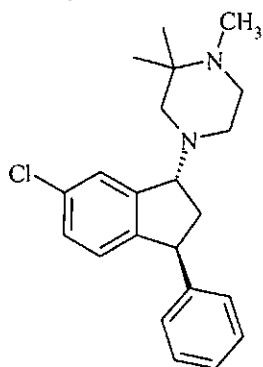
como se utiliza a través de la presente descripción la frase "compuesto de fórmula I" se propone designar a cualquier forma del compuesto, como la base libre, sales farmacéuticamente aceptables del mismo, ej. sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, como sales de succinato y malonato, hidratos o solvatos de la base libre o sales de los mismos, así como formas de anhídrido, formas amorfas, o formas cristalinas.

El compuesto de fórmula I que estará comprendido en la composición de la presente invención también comprende sales del mismo, típicamente, sales farmacéuticamente aceptables. Dichas sales incluyen sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como ácido orgánicos. Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido hidrocórico, hidrobromico, hidroyodico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metansulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxalico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metan sulfónico, etansulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilen salicílico, etandisulfónico, glucónico, citracónico, aspartico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico, ácidos p-

toluensulfónicos, ácidos acéticos de teofilina, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo, 8-bromoteofilina y similares.

Asimismo, el compuesto de fórmula I puede existir en una forma no solvatada, así como en formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables, como
5 agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas son consideradas equivalentes a las formas no solvatadas a los fines de la presente invención.

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I)



(I)

10 en una cantidad terapéuticamente efectiva de 4–14 mg calculada como la base libre.

En otra realización, la composición que comprende el compuesto de fórmula I es para el tratamiento de disfunción cognitiva, esquizofrenia, Trastorno Esquizofreniforme, Trastorno Esquizaafectivo, Trastorno Delirante, Trastorno
15 Psicótico Breve, Trastorno Psicótico Compartido, manía en trastorno bipolar, trastornos de ansiedad, depresión, mantenimiento de trastornos bipolares, alteraciones del sueño, migraña, parkinsonismo inducido por neurolépticos, o abuso de cocaína, abuso de nicotina, o abuso de alcohol. El uso típico de la composición de la invención está en el tratamiento de esquizofrenia, como síntomas positivos de
20 esquizofrenia, o disfunción cognitiva en esquizofrenia.

En otro aspecto la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de disfunción cognitiva, esquizofrenia, Trastorno Esquizofreniforme, Trastorno Esquizaafectivo, Trastorno Delirante, Trastorno Psicótico Breve, Trastorno
25 Psicótico Compartido, manía en trastorno bipolar, trastornos de ansiedad, depresión, mantenimiento de trastornos bipolares, alteraciones del sueño, migraña,



parkinsonismo inducido por neurolépticos, o abuso de cocaína, abuso de nicotina, o abuso de alcohol, en donde le compuesto de fórmula I está presente en una cantidad terapéuticamente efectiva desde 4–14 mg calculada como la base libre.

En otro aspecto la invención se relaciona con un método de tratamiento de
5 disfunción cognitiva, esquizofrenia, Trastorno Esquizofreniforme, Trastorno Esquizoafectivo, Trastorno Delirante, Trastorno Psicótico Breve, Trastorno Psicótico Compartido, manía en trastorno bipolar, trastornos de ansiedad, depresión, mantenimiento de trastornos bipolares, alteraciones del sueño, migraña, parkinsonismo inducido por neurolépticos, o abuso de cocaína, abuso de nicotina, o
10 abuso de alcohol, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de 4–14 mg calculada como la base libre del compuesto de fórmula I a un paciente que lo necesite.

En una realización de la composición, el uso, o el método de tratamiento de la invención, el compuesto de fórmula I se formula para la administración oral, como un
15 comprimido o cápsula, típicamente, un comprimido. La composición, como un comprimido, es típicamente para la administración oral una vez al día.

En otra realización de la composición, el uso, o el método de tratamiento, el compuesto de fórmula I está en la forma de sal de succinato o malonato. Típicamente, la sal de succinato.

20 En otras realizaciones de la composición, uso, o método de tratamiento, la cantidad del compuesto de fórmula (I) es de 4–12 mg.

En otras realizaciones de la composición, uso, o método de tratamiento, la cantidad del compuesto de fórmula (I) es de 5–14 mg.

En otras realizaciones de la composición, uso, o método de tratamiento, la
25 cantidad del compuesto de fórmula (I) es de 4–6 mg, por ejemplo 5 mg.

En otras realizaciones de la composición, uso, o método de tratamiento, la cantidad del compuesto de fórmula (I) es de 6–8 mg, por ejemplo 7 mg.

En otras realizaciones de la composición, uso, o método de tratamiento, la cantidad del compuesto de fórmula (I) es de 8–10 mg.

30 En otras realizaciones de la composición, uso, o método de tratamiento, la cantidad del compuesto de fórmula (I) es de 10–12 mg.

71

En otras realizaciones de la composición, uso, o método de tratamiento, la cantidad del compuesto de fórmula (I) es de 12–14 mg, por ejemplo 14 mg.

En otras realizaciones de la composición, uso, o método de tratamiento, la cantidad del compuesto de fórmula (I) es de 5–7 mg.

5 En otras realizaciones de la composición, uso, o método de tratamiento, la cantidad del compuesto de fórmula (I) es de 7-9 mg.

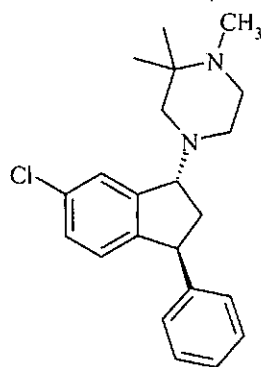
En otras realizaciones de la composición, uso, o método de tratamiento, la cantidad del compuesto de fórmula (I) es de 9–11 mg, por ejemplo 10 mg.

En otras realizaciones de la composición, uso, o método de tratamiento, la
10 cantidad del compuesto de fórmula (I) es de 11–13 mg.

Quando la invención se relaciona con el uso o el método de tratamiento, la dosis indicada anteriormente de 4–14 mg, por ejemplo 5 mg, 7 mg, 10 mg, o 14 mg, es diaria.

En otra realización de la composición, el uso, o el método de tratamiento, la
composición además comprende povidona, como Kollidon 30 (CAS-N° 94800-10-
9), o copovidona, como Kollidon VA64 (CAS-N° 25086-89-9), como un aglutinante.
El aglutinante está típicamente presente en una concentración que varía de 2-10%
(p/p), como 2-4%, 4-6%, 6-8%, 8-10%, 2-8%, 4-8%, 4-10%, o 6-10% (p/p).

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con una composición
20 farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I)



(1)

y povidona o copovidona como aglutinante. Típicamente el aglutinante es Kollidon VA64.

En una realización, el aglutinante está presente en un rango de concentración de 2–10% (p/p). Típicamente en un rango de concentración de 2–4%, 4–6%, 6–8%, o 8–10% (p/p). Cuando el aglutinante es povidona o copovidona los rellenos típicos

son seleccionados de hidrógeno de fosfato de calcio lactosa, manitol, sorbitol, celulosa y celulosa microcristalina, y preferentemente lactosa, manitol, sorbitol, celulosa y celulosa microcristalina, como lactosa. En una realización el relleno, como cualquiera de los anteriores, se encuentra en un rango de concentración de 15–50% (p/p). Típicamente, el relleno, como cualquiera de lactosa, manitol, sorbitol, celulosa y celulosa microcristalina, está en un rango de concentración de 15–25 %, 20–50%, 30–45% (p/p).

En otra realización de la composición, el compuesto de fórmula (I) está en la forma de una sal de succinato.

10

Experimentos

La seguridad y eficacia del compuesto de fórmula I en un paciente esquizofrénico será investigada mediante las medidas estándar de eficacia (incluidas la Escala de Síndrome Positivo Negativo [PANSS, por sus siglas en inglés] y la escala de Impresiones Globales Clínicas [CGI, por sus siglas en inglés]) y seguridad. Luego de un periodo de selección, los pacientes aptos serán distribuidos aleatoriamente en una relación 2:1 respecto del tratamiento de doble ciego con cualquier compuesto de la fórmula I (ej. en dosis de 5, 7, 10 y 14mg/día) o placebo durante 8 semanas. El estudio incluye 5 partes con dosis en incremento del compuesto de fórmula I y una decisión de iniciar el siguiente nivel de dosis en base a la evaluación de seguridad y tolerancias de conformidad con la parte previa del estudio. La eficacia y la seguridad del compuesto de fórmula I serán evaluadas en comparación con el grupo de placebo de todas las partes del estudio.

25 Eficacia en déficits cognitivos en esquizofrenia

Se ha mostrado que el compuesto de fórmula I posee propiedades de mejoramiento de la cognición en modelos preclínicos de disfunciones cognitivas. Se cree que la afinidad del receptor 5-HT₆ del compuesto de fórmula I está implicada en los efectos precognitivos del compuesto. Asimismo, se cree que dicho efecto

precognitivo del compuesto de fórmula I será evidente a un bajo nivel de ocupación de receptor D2, que es beneficioso en términos de perfil de efectos colaterales.

El efecto del compuesto de fórmula I en los déficits cognitivos en pacientes esquizofrénicos se evaluará en un ensayo clínico donde los pacientes aptos se distribuirán aleatoriamente en un relación 1:1 respecto del tratamiento de doble ciego con dosis flexibles del compuesto de fórmula I (5 a 7mg/día) u olanzapina (10 a 15mg/día) durante 12 semanas. La eficacia del compuesto de fórmula I en síntomas cognitivos se evaluará usando la escala de la Evaluación Breve de Cognición en Esquizofrenia (BACS, por sus siglas en inglés) (Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. *The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. Schizophr Res.* 2004;68(2–3):283–97.i. *Schizophr Res.* 2004;68(2–3):283–97.).

Ejemplo 1 Preparación de comprimido con recubrimiento de liberación inmediata para la administración oral I

Desarrollo Farmacéutico

Un estudio de compatibilidad de los excipientes y el compuesto de fórmula I demostró que los componentes usados en la formulación de comprimidos eran compatibles con el compuesto. En base a esto, una granulación húmeda tradicional, proceso de compresión y recubrimiento se desarrolló usando los métodos estándar y excipientes.

Descripción del producto de fármaco

El compuesto de fórmula I se formula como un comprimido con recubrimiento de liberación inmediata para la administración oral. Los comprimidos que contienen el compuesto de fórmula I en este ejemplo están hechos de dos potencias, 5 y 7 mg. El producto que contiene el compuesto de fórmula I es un comprimido con recubrimiento blanco encapsulado en una cápsula dura de color rojo amarronado. Otras potencias, como 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 mg, pueden prepararse de la misma manera.

74

Composición

Las composiciones de los comprimidos de 5 mg y 7 mg se proporcionan a continuación en la Tabla 1.

JS

Tabla 1. Composición de comprimidos de 5 mg y 7 mg

Nombre de Ingrediente	Cantidad por Unidad		Función	Referencia a Estándar ¹
	5 mg	7 mg		
SUSTANCIA DE FÁRMACO				
Compuesto de fórmula I	6,665 mg	9,331 mg	Ingrediente activo	In-house spec.
Correspondiente al compuesto de fórmula I	5 mg	7 mg		
EXCIPIENTES				
Núcleo del comprimido:				
Hidrógeno de fosfato de calcio, anhidro	37,990 mg	36,213 mg	Relleno	Ph.Eur.
Almidón de maíz	18,995 mg	18,106 mg	Relleno	Ph.Eur.
Copovidona	3,35 mg	3,35 mg	Aglutinante	Ph.Eur.
Agua, purificada ²	q.s.	q.s.	Líquido de granulación	Ph.Eur.
Celulosa, microcristalina	25 mg	25 mg	Relleno	Ph.Eur.
Croscarmelosa de sodio	3 mg	3 mg	Desintegrante	Ph.Eur.
Talco	4 mg	4 mg	Lubricante	Ph.Eur.
Estearato de magnesio	1 mg	1 mg	Lubricante	Ph.Eur.
Peso de cada núcleo del comprimido	100 mg	100 mg		
Recubrimiento:				
Opadry Y-1-7000 blanco que consiste de:				
Hipromelosa (5 mPa.s.)	1,563 mg	1,563 mg	Formador de película	Ph.Eur.
Macrogol 400	0,156 mg	0,156 mg	Plastificantes	Ph.Eur.
Dióxido de titanio (E171)	0,781 mg	0,781 mg	Pigmento	Ph.Eur.
Agua, purificada ²	q.s.	q.s.	Solvente	Ph.Eur.
Peso de cada comprimido con	102,5 mg	102,5 mg		

76

Nombre de Ingrediente	Cantidad por Unidad		Función	Referencia a Estándar ¹
	5 mg	7 mg		
recubrimiento				
Estearato de Magnesio	q.s.	q.s.	Lubricante	Ph.Eur.

¹ Se utiliza la farmacopea actual

² Material volátil

Las composiciones del lote para un tamaño de lote representativo de 10.000 comprimidos se presentan en la Tabla 2.

5 Tabla 2. Composición del lote para comprimidos con recubrimiento (Tamaño de lote: 10.000 comprimidos)

Potencia	5 mg		7 mg	
Ingredientes	Cantidad (g)	% p/p (por núcleo de comprimido)	Cantidad (g)	% p/o (por núcleo de comprimido)
Núcleo de comprimido:				
Compuesto de fórmula I succinato	66,65	6,665	93,31	9,331
Hidrógeno fosfato de calcio, anhidro	379,90	37,990	362,13	36,213
Almidón de maíz	189,95	18,995	181,06	18,106
Copovidona	33,5	3,35	33,5	3,35
Agua, purificada ¹	q.s.	–	q.s.	–
Celulosa, microcristalina	250	25	250	25
Croscarmelosa de sodio	30	3	30	3
Talco	40	4	40	4
Estearato de Magnesio	10	1	10	1
Peso del comprimido del núcleo	100 mg		100 mg	
Recubrimiento:				
Opadry Y–1–7000 blanco	25	2,5	25	2,5

77

Potencia	5 mg		7 mg	
Agua, purificada ¹	q.s.	–	q.s.	–
Peso del comprimido con recubrimiento	102,5 mg		102,5 mg	

Descripción de Proceso de Fabricación y Controles del Proceso

El método de granulación es un proceso de granulación húmedo tradicional usando copovidona (Kollidon VA64) como un aglutinante seco y agua como líquido de granulación. En el mezclador de alto cizallamiento de 10 litros PMA1, el proceso es siguiente para un lote de a 2 kg:

Mezclar el compuesto de fórmula I succinato, hidrógeno fosfato de calcio anhidro, almidón de maíz y copovidona durante 2 minutos a 500 rpm.

Agregar agua purificada para iniciar la aglomeración.

Granular a 800 rpm durante aproximadamente 4 minutos, de manera que se alcance un tamaño de gránulo adecuado.

Cribar los gránulos húmedos.

Secar los gránulos en un secador de bandeja a 50°C, hasta que el producto tenga una humedad relativa (RH, por sus siglas en inglés) de 25–55%RH.

Cribar lo gránulos secos.

Mezclar los gránulos con celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y talco en un mezclador.

Agregar estearato de magnesio al mezclador y mezclar.

Comprimir el granulado en comprimidos en una máquina compresora.

Recubrir los núcleos de comprimido en un recubridor de película, usando los parámetros de proceso proporcionados en la tabla 3.

Tabla 3. Condiciones de equipamiento y proceso para el proceso de recubrimiento.

Equipamiento	Carga (g)	Tasa de atomización (g/min)	Entrada de flujo de aire (m³/h)	Temp. De entrada de aire (°C)	Temp. de salida de aire (°C)
--------------	-----------	-----------------------------	---------------------------------	-------------------------------	------------------------------

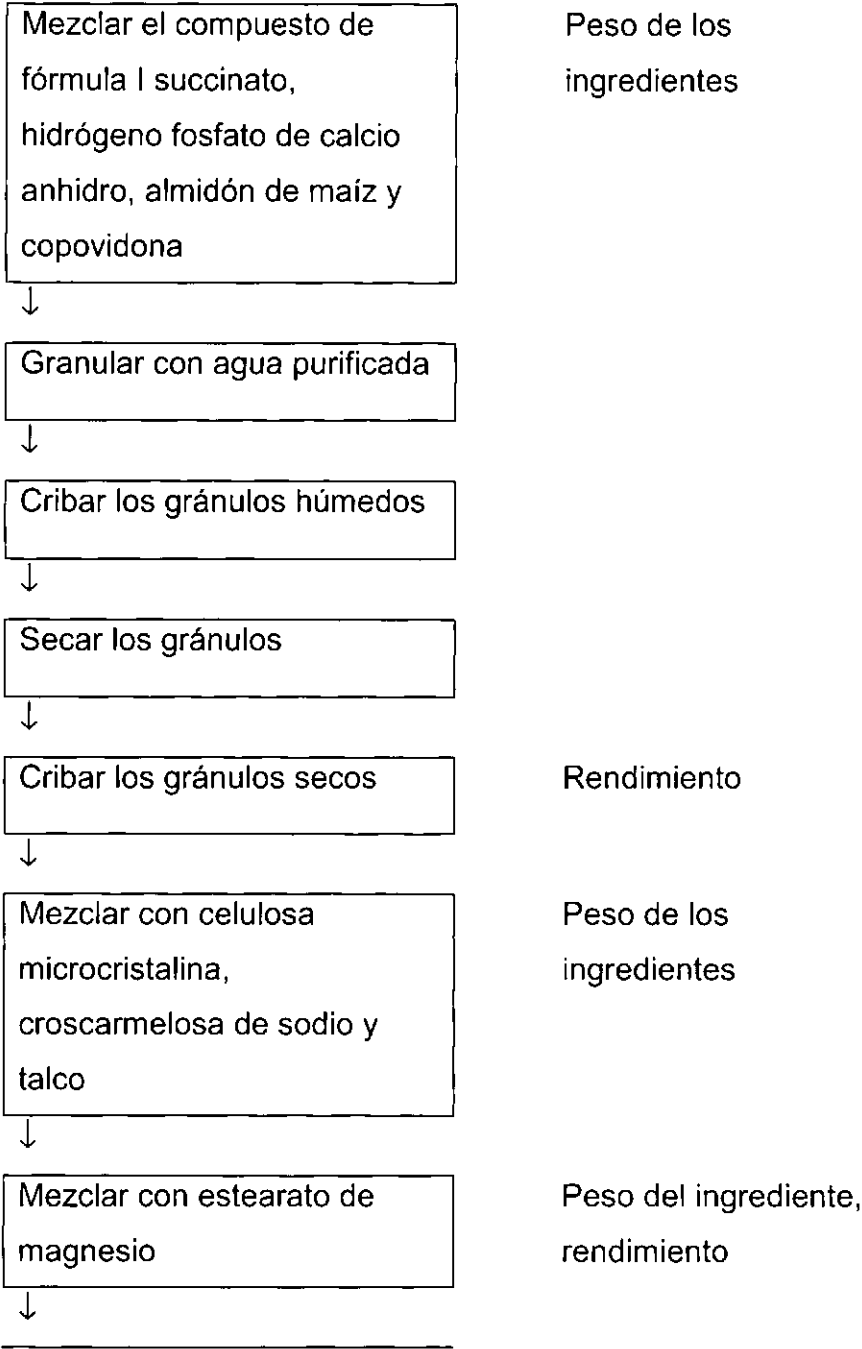
Compu Lab 15"	1360– 1500	10	500	60	58
------------------	---------------	----	-----	----	----

Un diagrama de flujo del proceso de fabricación y controles del proceso se muestra en la figura 1.

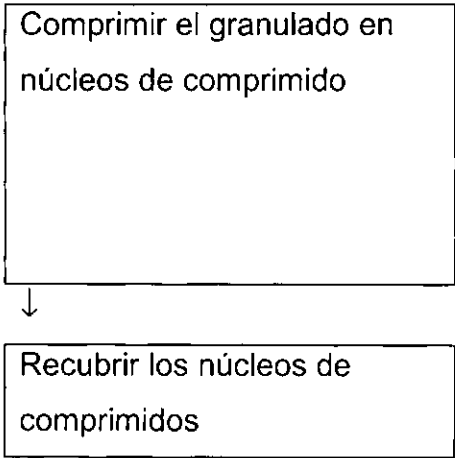
Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de fabricación de comprimidos con
5 recubrimiento

Proceso de Fabricación Controles dentro del proceso

10



39



Uniformidad de masa,
desintegración,
resistencia a la
compresión,
rendimiento

Rendimiento

Efectos inesperados del aglutinante en la formulación de comprimidos

A los fines de optimizar el proceso de aglomeración, se produjeron dos formulaciones de comprimido diferentes y se evaluó su efecto en la estabilidad química del compuesto de fórmula I. La composición de estos comprimidos se proporciona en la tabla 4, y el proceso de fabricación fue similar al descripto anteriormente:

Tabla 4. Composición de lote de comprimidos con recubrimiento con 2 aglutinantes diferentes (Tamaño del lote: 10.000 comprimidos)

Potencia	2,5 mg	
Ingredientes	% p/p (por núcleo de comprimido)	% p/p (por núcleo de comprimido)
Núcleo de comprimido:		
Compuesto de fórmula I succinato	2,67	2,67
Hidrógeno fosfato de calcio, anhidro	40,66	40,66
Almidón de maíz	20,33	20,33
Copovidona	3,3	0,0
Maltodextrina	0,00	3,35
Agua, purificada ¹	–	–
Celulosa, microcristalina	26,0	26,0
Croscarmelosa de sodio	3,0	3,0
Talco	3,0	3,0
Estearato de magnesio	1,0	1,0

80

Potencia	2,5 mg
Peso del núcleo de comprimido	125 mg

El uso de copovidona como aglutinante proporciona a los comprimidos mejores propiedades técnicas farmacéuticas, ej. la capacidad de producir comprimidos más duros con baja pérdida en la friabilidad sin comprometer el tiempo de desintegración, como se demostró en la tabla 5:

Tabla 5. Comparación de datos técnicos farmacéuticos para comprimidos que contienen el compuesto de fórmula I succinato con la composición proporcionada en la tabla 4

Copovidona			Maltodextrina		
Fuerza de compresión aplicada (N)	Friabilidad (% p/p)	Tiempo de desintegración	Fuerza de compresión aplicada (N)	Friabilidad (%)	
86	0,14	44 seg	36	0,69	43seg
108	0,16	1min 14 seg	47	0,51	1min 13seg
120	0,18	1min 52seg	51	0,43	1min 42seg
130	0,22	2min 09seg	59	0,23	1min 59seg

Asimismo, la diferencia en el aglutinante conduce a sorprendentes diferencias de estabilidad como se demuestra en la tabla 6

Tabla 6. Descomposición del compuesto de fórmula I succinato, en formulaciones donde la maltodextrina y copovidona se usan como aglutinante, la composición de los comprimidos se proporciona en la tabla 4.

87

Tratamiento	Descomposición total (%) del compuesto de fórmula I	
	Copovidona	Maltodextrina
Análisis inicial	<0,05	<0,05
Luego de autoclave	0,91	1,1
80°C durante 48 horas	0,99	2,0
80°C durante 120 horas	1,4	3,7
40°C/75%RH durante 3 semanas	<0,05	<0,05
60°C durante 3 semanas	0,95	1,41

Ejemplo 2 Preparación de comprimido con recubrimiento de liberación inmediata para la administración oral II

Desarrollo Farmacéutico

5 Un estudio de la compatibilidad de los excipientes y el Compuesto I demostró que los componentes usados en la formulación de comprimido fueron compatibles con el compuesto. De conformidad con esto, una granulación húmeda tradicional, se desarrolló el proceso de compresión y recubrimiento usando métodos estándar y excipientes.

10 Descripción del producto del fármaco

 El Compuesto I se formula como un comprimido con recubrimiento de liberación inmediata para la administración oral. Los comprimidos que contienen el compuesto de fórmula I en este ejemplo se hacen con dos potencias, 2,5 y 5 mg. El producto que contiene el compuesto de fórmula I es un comprimido con
15 recubrimiento blanco en una cápsula de color rojo amorronado. Otras potencias, como 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 mg, pueden prepararse del mismo modo.

Composición

 Las composiciones de los comprimidos de 2,5 mg y 5 mg se proporcionan a continuación en la Tabla 7.

Tabla 7. Composición de comprimidos de 2,5 mg y 5 mg (forma de fosfato de calcio.)

Nombre del Ingrediente	Cantidad por unidad		Función	Referencia a Estándar ¹
	2,5 mg	5 mg		
SUSTANCIA DE FÁRMACO				
<i>Compuesto I, succinato</i>	3,333 mg	6,667 mg	Ingrediente activo	<i>In-house spec.</i>
Correspondiente al Compuesto I	2,5 mg	5 mg		
EXCIPIENTES				
<i>Núcleo del comprimido:</i>				
Hidrógeno fosfato de calcio, anhidro	40,000 mg	80,000 mg	Relleno	<i>Ph.Eur.</i>
Almidón de maíz	20,000 mg	40,000 mg	Relleno	<i>Ph.Eur.</i>
Copovidona	5,00 mg	10,00 mg	Aglutinante	<i>Ph.Eur.</i>
Agua, purificada ²	q.s.	q.s.	Líquido de granulación	<i>Ph.Eur.</i>
Celulosa, microcristalina	26,17 mg	52,34 mg	Relleno	<i>Ph.Eur.</i>
Croscarmelosa de sodio	3 mg	6 mg	Desintegrante	<i>Ph.Eur.</i>
Talco	1,5 mg	3 mg	Lubricante	<i>Ph.Eur.</i>
Estearato de magnesio	1 mg	2 mg	Lubricante	<i>Ph.Eur.</i>
Peso de cada núcleo de comprimido	100 mg	200 mg		
<i>Recubrimiento:</i>				
<i>Opadry Y-1-7000 blanco que consiste de:</i>				
Hipromelosa (5 mPa.s.)	1,563 mg	3,126 mg	Formador de recubrimiento	<i>Ph.Eur.</i>
Macrogol 400	0,156 mg	0,312 mg	Plastificante	<i>Ph.Eur.</i>
Dióxido de Titanio (E171)	0,781 mg	1,562 mg	Pigmento	<i>Ph.Eur.</i>
Agua, purificada ²	q.s.	q.s.	Solvente	<i>Ph.Eur.</i>

83

Nombre del Ingrediente	Cantidad por unidad		Función	Referencia a Estándar ¹
	2,5 mg	5 mg		
Peso de cada comprimido con recubrimiento	102,5 mg	205 mg		
Estearato de magnesio	q.s.	q.s.	Lubricante	Ph.Eur.

¹ Se usa la farmacopea actual

² Material Volátil

Las composiciones de lote para un lote de un tamaño de lote representativo de 10.000 comprimidos se presentan en la Tabla 8.

5

Tabla 8. Composición de lote para comprimidos con recubrimiento (Tamaño de lote: 10.000 comprimidos)

Potencia	2,5 mg		5 mg	
Ingredientes	Cantidad (g)	% p/p (por núcleo de comprimido)	Cantidad (g)	% p/p (por núcleo de comprimido)
Núcleo de comprimido:				
Compuesto de fórmula I succinato	33,33	3,333	66,67	3,333
Hidrógeno fosfato de calcio, anhidro	400,00	40,000	800,00	40,000
Almidón de maíz	200,00	20,000	400,00	20,000
Copovidona	50,0	5,00	100,0	5,00
Agua, purificada ¹	q.s.	–	q.s.	–
Celulosa, microcristalina	261,7	26,17	523,4	26,17
Croscarmelosa de sodio	30	3	60	3
Talco	15	1,5	30	1,5
Estearato de magnesio	10	1	20	1

87

Potencia	2,5 mg		5 mg	
Peso del núcleo de comprimido	100 mg		200 mg	
Recubrimiento:				
Opadry Y-1-7000 blanco	25	2,5	50	2,5
Agua, purificada ¹	q.s.	–	q.s.	–
Peso del comprimido con recubrimiento	102,5 mg		205 mg	

Proceso de fabricación y controles de proceso como en el Ejemplo 1.

Un diagrama de flujo del proceso de fabricación y los controles del proceso se muestran en la figura 1.

5 Efectos inesperados del aglutinante en la formulación de comprimido II

A los fines de optimizar el proceso de aglomeración, se produjo una formulación de comprimido (2,5 mg) para cada aglutinante y se evaluó el efecto del aglutinante en la estabilidad química del Compuesto I. La composición de estos comprimidos se proporciona en la tabla 9, y el proceso de fabricación, fue similar al descrito anteriormente.

Tabla 9. Composición de lote de comprimidos con recubrimiento con 7 aglutinantes diferentes (Tamaño del lote: 10.000 comprimidos)

Potencia	2,5 mg			
Ingredientes	% p/p (por núcleo de comprimido)	% p/p (por núcleo de comprimido)	% p/p (por núcleo de comprimido)	% p/p (por núcleo de comprimido)
Formulación n.º:	1	2	3	4
Núcleo de comprimido:				
Compuesto de fórmula I succinato	3,33	3,33	3,33	3,33

85

Potencia	2,5 mg			
Hidrógeno fosfato de calcio, anhidro	40,66	40,66	40,66	40,66
Almidón de maíz	20,33	20,33	20,33	20,33
Almidón pregelatinizado	5,0	0,0	0,0	0,0
Hipromelosa	0,0	5,0	0,0	0,0
Povidona	0,0	0,0	5,0	0,0
Metilcelulosa	0,0	0,0	0,0	5,0
Agua, purificada ¹	–	–	–	–
Celulosa, microcristalina	25,2	25,2	25,2	25,2
Croscarmelosa de sodio	3,0	3,0	3,0	3,0
Talco	1,5	1,5	1,5	1,5
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0	1,0
Peso del núcleo del comprimido	100 mg			

Tabla 9 cont. Composición del lote de comprimidos con recubrimiento con 7 aglutinantes diferentes (Tamaño del lote: 10.000 comprimidos)

Potencia	2,5 mg		
Ingredientes	% p/p (por núcleo de comprimido)	% p/p (por núcleo de comprimido)	% p/p (por núcleo de comprimido)
Formulación n.º:	5	6	7
Núcleo de comprimido:			
Compuesto de fórmula I succinato	3,33	3,33	2,67
Hidrógeno fosfato de calcio, anhidro	40,66	40,00	40,66

86

Almidón de maíz	20,33	20,00	20,33
Sucrosa	5,0	0,0	0,0
Copovidona	0,0	5,0	0,0
Maltodextrina	0,0	0,0	3,35
Agua, purificada ¹	–	–	–
Celulosa, microcristalina	25,2	26,2	26,0
Croscarmelosa de Sodio	3,0	3,0	3,0
Talco	1,5	1,5	3,0
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0
<i>Peso del núcleo del comprimido</i>	<i>100 mg</i>	<i>100 mg</i>	<i>125 mg</i>

El uso de copovidona como aglutinante (Formulación N.º 6) proporciona a los comprimidos buenas propiedades técnicas farmacéuticas, ej. un tiempo de desintegración relativamente largo que permite a los comprimidos que se tragan como comprimidos completos (como se demuestra en la tabla 10) y datos de estabilidad aceptable (como se demuestra en la tabla 11):

Tabla 10. Comparación de datos técnicos farmacéuticos para comprimidos que contienen el compuesto de fórmula I succinato con la composición proporcionada en la tabla 9.

Datos técnicos farm.	Peso del núcleo del comprimido	Dureza	Friabilidad (16 min)	Desintegración (seg.)
<i>Form. 1</i>	100 mg	46 N	0,5%	11
<i>Form. 2</i>	100 mg	50 N	0,6%	22
<i>Form. 3</i>	100 mg	48 N	0,5%	35
<i>Form. 4</i>	100 mg	53 N	–	39
<i>Form. 5</i>	100 mg	63 N	–	45
<i>Form. 6</i>	100 mg	37 N	0,5%	112

87

Form. 7	125 mg	36 N	0,7%	43
---------	--------	------	------	----

Algunas diferencias en la estabilidad de productos que contienen diferentes aglutinantes pueden verse en la tabla 11 (página siguiente).

5 Tabla 11. Descomposición del compuesto de la formulación 1 a 6 – se usan diferentes aglutinantes, la composición de comprimidos se proporciona en la tabla 9.

Tratamiento	Descomposición total (%) de API					
	Form. 1	Form. 2	Form. 3	Form. 4	Form. 5	Form. 6
Análisis inicial	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Autoclave	0,43	0,44	0,94	0,51	0,99	0,53
80°C durante 48 horas (abierto)	2,6	3,2	9,7	3,4	1,4	5,4
80°C durante 48 horas (cerrado)	5,3	1,7	5,2	2,0	1,9	5,9
80°C durante 144 horas (abierto)	5,0	6,8	20,0	6,6	2,6	12,7
80°C durante 144 horas (cerrado)	2,7	4,5	9,0	3,8	5,1	2,9
40°C/75% RH durante 1 semana	0,17	0,18	0,25	0,25	0,17	0,32
40°C/75% RH durante 3 semanas	0,18	0,28	0,34	0,30	0,25	0,31
40°C/75% RH durante 6 semanas	0,25	0,30	0,43	0,35	0,35	0,41
40°C/75% RH durante 10 semanas	0,30	0,36	0,70	0,38	0,54	0,66
40°C/75% RH durante 12 semanas	0,33	0,36	0,80	0,41	0,60	0,75
60°C durante 1 semana	0,59	0,55	1,1	0,61	0,28	0,69
60°C durante 3 semanas	1,6	1,5	3,5	1,6	0,48	1,8
60°C durante 6 semanas	2,4	2,4	6,2	2,5	0,88	2,9
60°C durante 10 semanas	3,5	3,6	9,6	3,9	1,2	4,6
60°C durante 12 semanas	3,7	3,8	10,3	4,2	1,4	5,0

ND = No detectado

Tabla 11 cont. Descomposición del compuesto de la formulación 7, en la

89

formulación donde maltodextrina se usa como aglutinante, la composición de comprimidos se proporciona en la tabla 9

Tratamiento	
Aglutinante	Maltodextrina (form. 7)
Análisis inicial	<0,05
Luego de autoclave	1,1
80°C durante 48 horas	2,0
80°C durante 120 horas	3,7
40°C/75%RH durante 3 semanas	<0,05
60°C durante 3 semanas	1,41

5 **Ejemplo 3 Preparación de comprimido con recubrimiento de liberación inmediata para la administración oral III**

Desarrollo Farmacéutico

Un estudio de la compatibilidad de los excipientes y el Compuesto I demostró que los componentes usados en la formulación de comprimido eran compatibles con el compuesto. De conformidad con esto, una granulación húmeda tradicional, se desarrolló un proceso de compresión y recubrimiento usando los métodos estándar y excipientes.

Descripción del producto de Fármaco

El compuesto I se formula como un comprimido con recubrimiento de liberación inmediata para la administración oral. Los comprimidos que contienen el compuesto de fórmula I en este ejemplo están hechos de dos potencias, 2,5 y 5 mg. El producto que contiene el compuesto de fórmula I es un comprimido con recubrimiento blanco encapsulado en una cápsula de color rojo amorronado. Otras potencias, como 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 mg, pueden prepararse de la misma manera.

Composición

Las composiciones de los comprimidos de 2,5 mg y 5 mg se proporcionan a continuación en la Tabla 12 y la Tabla 13.

90

El proceso de fabricación y controles de proceso son como en el Ejemplo 1.
Un diagrama de flujo del proceso de fabricación y controles de proceso se muestra en la figura 1.

5 Tabla 12. Composición de comprimidos de 2,5 mg y 5 mg (formulación de fosfato de calcio)

Nombre del Ingrediente	Cantidad por Unidad		Función	Referencia Estándar ¹
	2,5 mg	5 mg		
SUSTANCIA DE FÁRMACO				
Compuesto I, succinato	3,333 mg	6,667 mg	Ingrediente activo	In-house spec.
Correspondiente al Compuesto I	2,5 mg	5 mg		
EXCIPIENTES				
Núcleo del comprimido:				
Hidrógeno fosfato de calcio, anhidro	40,000 mg	40,000 mg	Relleno	Ph.Eur.
Almidón de maíz	20,000 mg	20,000 mg	Relleno	Ph.Eur.
Copovidona	5,00 mg	5,00 mg	Aglutinante	Ph.Eur.
Agua, purificada ²	q.s.	q.s.	Líquido de granulación	Ph.Eur.
Celulosa, microcristalina	26,17 mg	22,83 mg	Relleno	Ph.Eur.
Croscarmelosa de sodio	3 mg	3 mg	Desintegrante	Ph.Eur.
Talco	1,5 mg	1,5 mg	Lubricante	Ph.Eur.
Estearato de magnesio	1 mg	1 mg	Lubricante	Ph.Eur.
Peso de cada núcleo de comprimido	100 mg	100 mg		
Recubrimiento:				
Opadry Y-1-7000 blanco que consiste de:				
Hipromelosa (5 mPa.s.)	1,563 mg	1,563 mg	Formador de recubrimiento	Ph.Eur.

95

Nombre del Ingrediente	Cantidad por Unidad		Función	Referencia Estándar ¹
	2,5 mg	5 mg		
Macrogol 400	0,156 mg	0,156 mg	Plastificante	Ph.Eur.
Dióxido de titanio (E171)	0,781 mg	0,781 mg	Pigmento	Ph.Eur.
Agua, purificada ²	q.s.	q.s.	Solvente	Ph.Eur.
Peso de cada comprimido con recubrimiento	102,5 mg	102,5 mg		
Estearato de Magnesio	q.s.	q.s.	Lubricante	Ph.Eur.

¹ Se utiliza la farmacopea actual

² Material Volátil

5

Tabla 13. Composición de comprimidos de 2,5 mg y 5 mg (formulación de lactosa)

Nombre del Ingrediente	Cantidad por unidad		Función	Referencia a Estándar ¹
	2,5 mg	5 mg		
SUSTANCIA DE FÁRMACO				
Compuesto I, succinato	3,333 mg	6,667 mg	Ingrediente activo	In-house spec.
Correspondiente al Compuesto I	2,5 mg	5 mg		
EXCIPIENTES				
Núcleo del comprimido:				
Lactosa	39,330 mg	39,330 mg	Relleno	Ph.Eur.
Almidón de maíz	15,000 mg	15,000 mg	Relleno	Ph.Eur.
Copovidona	3,35 mg	3,35 mg	Aglutinante	Ph.Eur.
Agua, purificada ²	q.s.	q.s.	Líquido de granulación	Ph.Eur.

92

Nombre del Ingrediente	Cantidad por unidad		Función	Referencia a Estándar ¹
	2,5 mg	5 mg		
Celulosa, microcristalina	34,99 mg	31,65 mg	Relleno	Ph.Eur.
Croscarmelosa de Sodio	3 mg	3 mg	Desintegrante	Ph.Eur.
Estearato de magnesio	1 mg	1 mg	Lubricante	Ph.Eur.
Peso de cada núcleo de comprimido	100 mg	100 mg		
<i>Recubrimiento:</i>				
<i>Opadry Y-1-7000 blanco que consiste de:</i>				
Hipromelosa (5 mPa.s.)	1,563 mg	1,563 mg	Formador de recubrimiento	Ph.Eur.
Macrogol 400	0,156 mg	0,156 mg	Plastificante	Ph.Eur.
Dióxido de titanio (E171)	0,781 mg	0,781 mg	Pigmento	Ph.Eur.
Agua, purificada ²	q.s.	q.s.	Solvente	Ph.Eur.
Peso de cada comprimido con recubrimiento	102,5 mg	102,5 mg		
Estearato de magnesio	q.s.	q.s.	Lubricante	Ph.Eur.

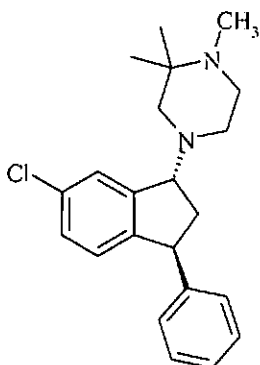
¹ Se utiliza la farmacopea actual

² Material Volátil

REIVINDICACIONES

Nosotros reivindicamos:

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I)



(I)

en una cantidad terapéuticamente efectiva de 4–14 mg calculada como la base libre.

10

2. La composición de la reivindicación 1 que está formulada para la administración oral, como un comprimido o una cápsula.

3. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1–2 en donde el
15 compuesto de fórmula (I) está en la forma de una sal de succinato o malonato.

4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1–3 en donde la cantidad del compuesto de la fórmula (I) es 4–12 mg, 5–14 mg, 4–6 mg, 6–8 mg, 8–10 mg, 10–12 mg, 12–14 mg, 5–7 mg, 7–9 mg, 9–11 mg, 11–13 mg, 5 mg, 7 mg, 10
20 mg, o 14 mg.

5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1–4 en donde dicha composición es para la administración oral una vez al día.

6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1–5 en donde dicha
25 composición además comprende copovidona, como Kollidon VA64, como un aglutinante.

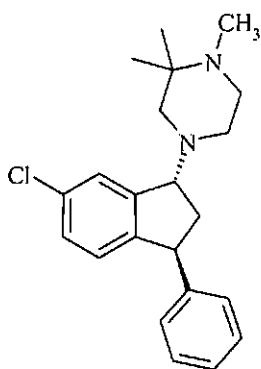
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1–6 para el tratamiento de disfunción cognitiva, esquizofrenia, Trastorno Esquizofreniforme, Trastorno Esquizaafectivo, Trastorno Delirante, Trastorno Psicótico Breve, Trastorno Psicótico Compartido, manía en trastorno bipolar, trastornos de ansiedad, depresión, mantenimiento de trastornos bipolares, alteraciones del sueño, migraña, parkinsonismo inducido por neurolépticos, o abuso de cocaína, abuso de nicotina, o abuso de alcohol.

8. Uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de disfunción cognitiva, esquizofrenia, Trastorno Esquizofreniforme, Trastorno Esquizaafectivo, Trastorno Delirante, Trastorno Psicótico Breve, Trastorno Psicótico Compartido, manía en trastorno bipolar, trastornos de ansiedad, depresión, mantenimiento de trastornos bipolares, alteraciones del sueño, migraña, parkinsonismo inducido por neurolépticos, o abuso de cocaína, abuso de nicotina, o abuso de alcohol, en donde el compuesto de fórmula I está presente en una cantidad terapéuticamente efectiva desde 4–14 mg calculada como la base libre.

9. Un método de tratamiento de disfunción cognitiva, esquizofrenia, Trastorno Esquizofreniforme, Trastorno Esquizaafectivo, Trastorno Delirante, Trastorno Psicótico Breve, Trastorno Psicótico Compartido, manía en trastorno bipolar, trastornos de ansiedad, depresión, mantenimiento de trastornos bipolares, alteraciones del sueño, migraña, parkinsonismo inducido por neurolépticos, o abuso de cocaína, abuso de nicotina, o abuso de alcohol, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva desde 4–14 mg calculada como la base libre del compuesto de la fórmula I a un paciente que lo necesite.

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I)

95



(I)

y povidona o copovidona como aglutinante.

11. La composición de la reivindicación 10 en donde el aglutinante está
5 presente en un rango de concentración de 2–10% (p/p), como 2–4%, 4–6%, 6–8%, o
8–10%.

12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 10–11 en donde el
aglutinante es Kollidon VA64.

10

13. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 10–12 en donde el
compuesto de fórmula (I) está en la forma de la sal de succinato.

15

p. de: H. LUNDBECK A/S



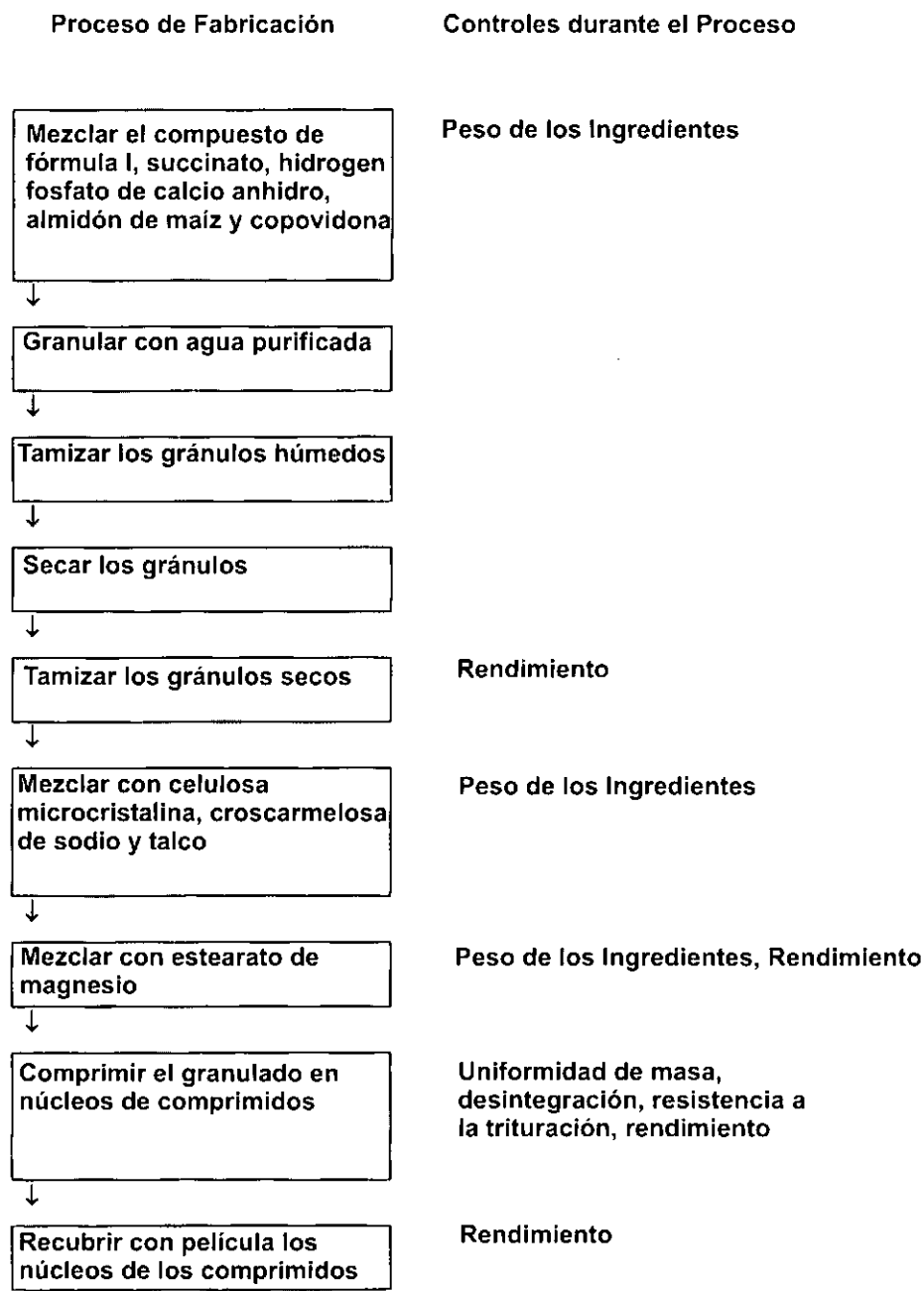
RESUMEN

La invención se relaciona con una composición farmacéutica destinada a la administración oral que comprende bajas dosis de 4-((1*R*,3*S*)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina y a una composición que comprende el compuesto.

5

97

Diagrama de Flujo del Proceso de Fabricación de Comprimidos Recubiertos con Película



98

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2009/050258

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/4965 A61P25/18 A61P25/22 A61P25/24 A61P25/16 A61P25/30 A61P25/32 A61P25/34 A61P25/36 A61K47/32					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, WPI Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	WO 2005/016900 A (LUNDBECK & CO AS H [DK]; LOPEZ DE DIEGO HEIDI [DK]; NIELSEN OLE [DK];) 24 February 2005 (2005-02-24) cited in the application abstract; claims 1-17 page 19, line 20 - page 21, line 17				1-5,7-9
X	WO 93/22293 A (LUNDBECK & CO AS H [DK]; BOGESO KLAUS [DK]; BREGNEDAL PETER [DK]) 11 November 1993 (1993-11-11) cited in the application abstract page 8, lines 6-14; claims 1,6,7; compound 10 page 25				1-13

-/--					
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.					
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search 11 November 2009			Date of mailing of the international search report 18/11/2009		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Jakobs, Andreas		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/DK2009/050258

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/086985 A (LUNDBECK & CO AS H [DK]; NIELSEN OLE [DK]; LOPEZ DE DIEGO HEIDI [DK];) 24 August 2006 (2006-08-24) abstract; claim 39 page 8, line 21 - page 9, line 20 -----	1-5,7-9
X	WO 2006/086986 A (LUNDBECK & CO AS H [DK]; BANG-ANDERSEN BENNY [DK]; LOPEZ DE DIEGO HEID) 24 August 2006 (2006-08-24) abstract page 8, line 20 - page 9, line 16 -----	1-5,7-9
X	BOGESO K P ET AL: "ENHANCED D1 AFFINITY IN A SERIES OF PIPERAZINE RING SUBSTITUTED 1-PIPERAZINO-3-ARYLINDANS WITH POTENTIAL ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC ACTIVITY" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 38, no. 22, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 4380-4392, XP008037648 ISSN: 0022-2623 abstract; table 5; compound 38 -----	1-5,7-9

100

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DK2009/050258

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005016900 A	24-02-2005	AU 2004265021 A1	24-02-2005
		AU 2004265022 A1	24-02-2005
		BR P10413555 A	17-10-2006
		BR P10413595 A	17-10-2006
		CA 2536073 A1	24-02-2005
		CA 2536144 A1	24-02-2005
		WO 2005016901 A1	24-02-2005
		EP 1658276 A1	24-05-2006
		EP 1658277 A1	24-05-2006
		JP 2007502783 T	15-02-2007
		JP 2007502784 T	15-02-2007
		MX PA06001838 A	04-05-2006
		MX PA06001938 A	17-05-2006
WO 9322293 A	11-11-1993	AT 194003 T	15-07-2000
		AU 4059993 A	29-11-1993
		CA 2134566 A1	11-11-1993
		CL 20502003 A1	07-01-2005
		CZ 9402619 A3	17-05-1995
		DE 69328901 D1	27-07-2000
		DE 69328901 T2	11-01-2001
		DK 638073 T3	06-11-2000
		EP 0638073 A1	15-02-1995
		ES 2148227 T3	16-10-2000
		FI 945042 A	26-10-1994
		GR 3034396 T3	29-12-2000
		HK 1013816 A1	01-12-2000
		HU 71419 A2	28-11-1995
		HU 9500587 A3	30-10-1995
		IL 105464 A	04-01-1998
		JP 3255416 B2	12-02-2002
		JP 7505895 T	29-06-1995
		KR 100267635 B1	01-11-2000
		NO 944090 A	20-12-1994
		NZ 252098 A	28-05-1996
		PT 638073 E	30-11-2000
		RU 2114106 C1	27-06-1998
		SK 129394 A3	10-05-1995
		US 5807855 A	15-09-1998
		ZA 9302840 A	23-11-1993
WO 2006086985 A	24-08-2006	AU 2006215956 A1	24-08-2006
		CA 2597620 A1	24-08-2006
		EP 1853575 A1	14-11-2007
		JP 2008530039 T	07-08-2008
		US 2008269248 A1	30-10-2008
WO 2006086986 A	24-08-2006	AR 052909 A1	11-04-2007
		AU 2006215957 A1	24-08-2006
		CA 2597622 A1	24-08-2006
		CN 101119983 A	06-02-2008
		EA 200701740 A1	28-12-2007
		EP 1853576 A1	14-11-2007
		JP 2008530040 T	07-08-2008
		KR 20070103414 A	23-10-2007
		US 2008153848 A1	26-06-2008
		ZA 200705982 A	24-06-2009

(01)

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

H. LUNDBECK A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
DANEMARK

Date of mailing (day/month/year) 19 July 2010 (19.07.2010)	
Applicant's or agent's file reference 0582-WO-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/DK2009/050258	International filing date (day/month/year) 01 October 2009 (01.10.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:									
☒ the applicant	☒ the inventor								
☐ the agent	☐ the common representative								
Name and Address OLSEN, Kristina Kurre Dyvelåsen 49 DK-2765 Smørum Denmark	<table border="1"><tr><td>State of Nationality DK</td><td>State of Residence DK</td></tr><tr><td colspan="2">Telephone No.</td></tr><tr><td colspan="2">Facsimile No.</td></tr><tr><td colspan="2">E-mail address</td></tr></table>	State of Nationality DK	State of Residence DK	Telephone No.		Facsimile No.		E-mail address	
State of Nationality DK	State of Residence DK								
Telephone No.									
Facsimile No.									
E-mail address									
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:									
☐ the person	☒ the name								
☐ the address	☐ the nationality								
☐ the residence									
Name and Address OLSEN, Christina Kurre Dyvelåsen 49 DK-2765 Smørum Denmark	<table border="1"><tr><td>State of Nationality DK</td><td>State of Residence DK</td></tr><tr><td colspan="2">Telephone No.</td></tr><tr><td colspan="2">Facsimile No.</td></tr><tr><td colspan="2">E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized</td></tr></table>	State of Nationality DK	State of Residence DK	Telephone No.		Facsimile No.		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
State of Nationality DK	State of Residence DK								
Telephone No.									
Facsimile No.									
E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized									
3. Further observations, if necessary:									
4. A copy of this notification has been sent to:									
☐ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority								
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned								
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned								
	☐ other:								

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Vannier James e-mail pt11.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 11
---	---

Facsimile No. +41 22 338 70 80

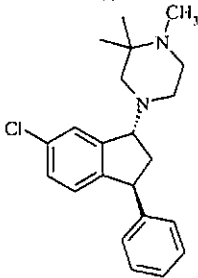
Form PCT/IB/306 (January 2009)

I/EI655GBF0

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 31/4965	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S	
(30) Prioridad	(31) Prioridad PA200801392 PA200900591	(32) Fecha 03/10/2008 07/05/2009	(33) País DK DK
		(72) Inventor(es) RENÉ HOLM Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 03/05/2011		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 08/04/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 01/10/2009		N° publicación: WO 2010/037398 A1	
No. de solicitud PCT/DK2009/050258			
(54) Titulo: FORMULACIÓN ORAL			

Reivindicación(es):

1. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I)



(I)

en una cantidad terapéuticamente efectiva de 4–14 mg calculada como la base libre.

2. La composición de la reivindicación 1 que está formulada para la administración oral, como un comprimido o una cápsula.

3. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1–2 en donde el compuesto de fórmula (I) está en la forma de una sal de succinato o malonato.

4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1–3 en donde la cantidad del compuesto de la fórmula (I) es 4–12 mg, 5–14 mg, 4–6 mg, 6–8 mg, 8–10 mg, 10–12 mg, 12–14 mg, 5–7 mg, 7–9 mg, 9–11 mg, 11–13 mg, 5 mg, 7 mg, 10 mg, o 14 mg.

5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1–4 en donde dicha composición es para la administración oral una vez al día.

6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1–5 en donde dicha composición además comprende copovidona, como Kollidon VA64, como un aglutinante.

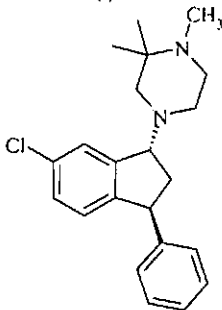
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1–6 para el tratamiento de disfunción cognitiva, esquizofrenia, Trastorno Esquizofreniforme, Trastorno Esquizoafectivo, Trastorno Delirante, Trastorno Psicótico Breve, Trastorno Psicótico Compartido, manía en trastorno bipolar, trastornos de ansiedad, depresión, mantenimiento de trastornos

bipolares, alteraciones del sueño, migraña, parkinsonismo inducido por neurolépticos, o abuso de cocaína, abuso de nicotina, o abuso de alcohol.

8. Uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de disfunción cognitiva, esquizofrenia, Trastorno Esquizofreniforme, Trastorno Esquizoafectivo, Trastorno Delirante, Trastorno Psicótico Breve, Trastorno Psicótico Compartido, manía en trastorno bipolar, trastornos de ansiedad, depresión, mantenimiento de trastornos bipolares, alteraciones del sueño, migraña, parkinsonismo inducido por neurolépticos, o abuso de cocaína, abuso de nicotina, o abuso de alcohol, en donde el compuesto de fórmula I está presente en una cantidad terapéuticamente efectiva desde 4–14 mg calculada como la base libre.

9. Un método de tratamiento de disfunción cognitiva, esquizofrenia, Trastorno Esquizofreniforme, Trastorno Esquizoafectivo, Trastorno Delirante, Trastorno Psicótico Breve, Trastorno Psicótico Compartido, manía en trastorno bipolar, trastornos de ansiedad, depresión, mantenimiento de trastornos bipolares, alteraciones del sueño, migraña, parkinsonismo inducido por neurolépticos, o abuso de cocaína, abuso de nicotina, o abuso de alcohol, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva desde 4–14 mg calculada como la base libre del compuesto de la fórmula I a un paciente que lo necesite.

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I)



(I)

y povidona o copovidona como aglutinante.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

103

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0021146

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., Marzo 08 de 2011 - 06:26:54

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411748352	07/03/2011	29.679.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			<u>\$571.000.00</u>

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037985- -00000-0000

Fecha: 2011-03-29 10:47:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

0010:03003-811-107-7.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 8 de 2011 - 06:27:01

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

504



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0023099

Bogotá D.C., Marzo 14 de 2011 - 16:53:20

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157700664	14/03/2011	51.804.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037985- -00000-0000

Fecha: 2011-03-29 10:47:29

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 108

0020:03003-841-107-7.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 14 de 2011 - 16:53:29

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

105



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0023100

Bogotá D.C., Marzo 14 de 2011 - 16:53:20

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157700664	14/03/2011	51.804.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
			\$27.000.00

=====

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037985- -00000-0000

Fecha: 2011-03-29 10:47:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 106

CCL: 03003-841-107-7.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 14 de 2011 - 16:53:29

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

(06

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0023101

Bogotá D.C., Marzo 14 de 2011 - 16:53:20

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157700664	14/03/2011	51.804.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

=====

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037985- -00000-0000

Fecha: 2011-03-29 10:47:29

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 106

Código: 03003-841-107-7.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 14 de 2011 - 16:53:20

107



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037985-00000-0000

Fecha: 2011-03-29 10:47:29
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 106

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art. 33 Decisión 486/00

☐	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 ☐

2020
Bogotá D.C.,

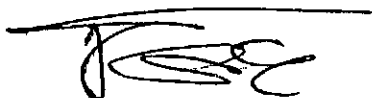
Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
H. LUNDBECK A/S

REFERENCIA	Radicación No.	11 37985
	Solicitud internacional	PCT/DK2009/050258
	Fecha inicio fase nacional	03/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	13579
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

17 JUN 2011

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

adpall