

SP.
J. J. J. J.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

Nov
265

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

03-106164

PATENTE DE INVENCION

03-106164

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

Preparaciones granuladas de
Gaboxadol.

03-106164

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 9/16, A61K 31/4353, A61P 25/20.

71. SOLICITANTE

H. Lundbeck A/s.

DOMICILIO

Valby-Copenhague, Dinamarca.

74. APODERADO

Emilio Ferrero
Codigo N. 1092.

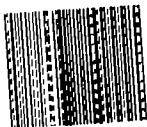
22. BOGOTÁ, D. C.,

201040

QF



PETITORIO



03 106164 00

Radicación : 83106164 00000000

Fecha (HAD): 2003-12-02 17:43:10

Folios: 5/1

Trámite : 011 PCT-PRIEMI 3/9 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **H. LUNDBECK A/S**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Dinamarca
Dirección: Ottiliavej 9
DK-2500 Valby-Copenhague
Dinamarca
Domicilio: Valby-Copenhague
Dinamarca

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax:: 217 92 11
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número: 438.019 T.P. 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Michiel Onne ELEMA**
Victor Bendix Gade 11 2th
DK-2100 Copenhague Ø
Dinamarca

2. **Lene ANDRESEN**
Rødovrevej 220C 1tv
DK-2610 Rødovre
Dinamarca

3. **Per HOLM**
Grøndals Parkvej 54
DK-2720 Vanløse
Dinamarca

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/DK02/00332Fecha: 17 de mayo de 2002Publicación Internacional No. WO 02/094225 A1Fecha: 28 de noviembre de 2002

6

Título (54)

PREPARACIONES GRANULADAS DE GABOXADOL

7

Clasificación Internacional (51) A61K 9/16, A61K 31/4353, A61P 25/20

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Dinamarca

(32) Fecha

21 de mayo de 2001

(31) Número de Solicitud

PA 2001 00817

9

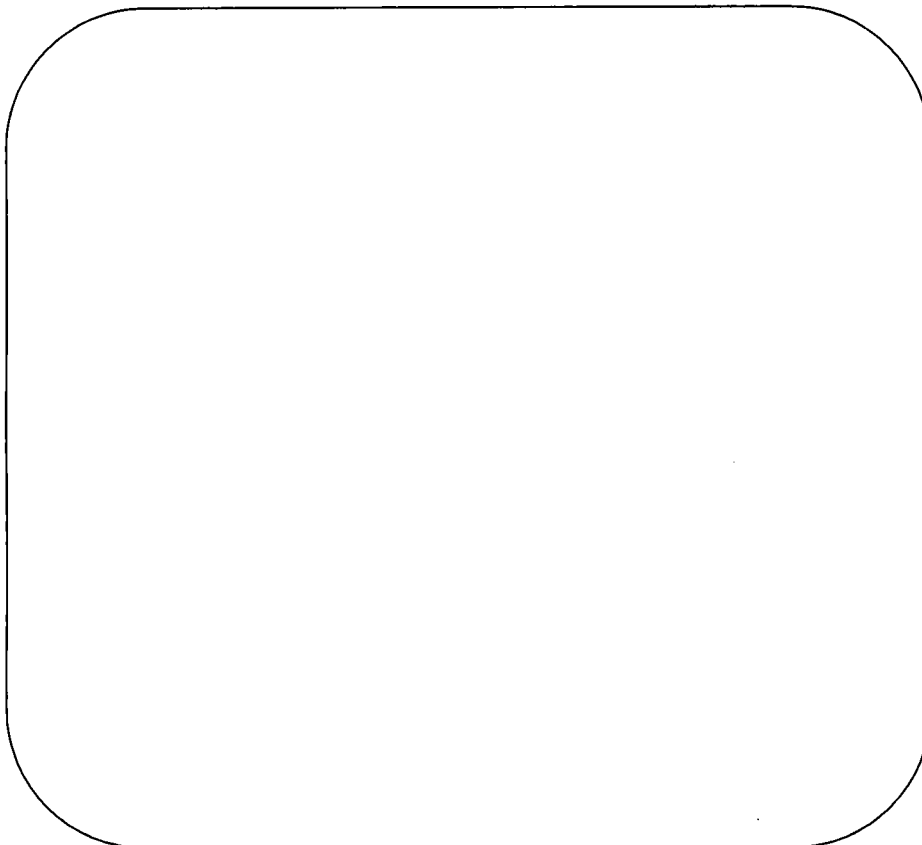
Comprobante de pago No.: 03- 81,758Fecha: 10 de noviembre de 2003

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

REPRESENTACION Y PODER

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.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

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

H. LUNDBECK A/S

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

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

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

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

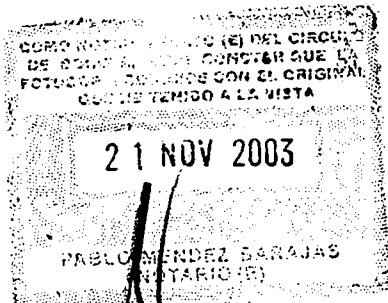
John Meidall Petersen
Signature
John Meidall Petersen
Patent Department

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



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 430 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor 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.

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

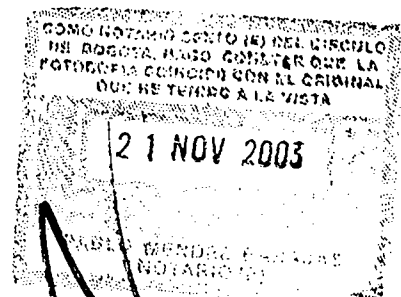


Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE
ILSE GREBY
COPENHAGUE, EL 10 JUN 1999
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

Inger Elgaard
INGER ELGAARD

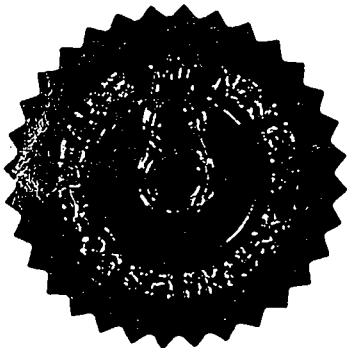




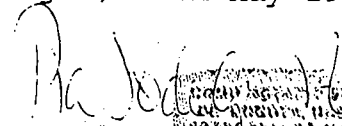
The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

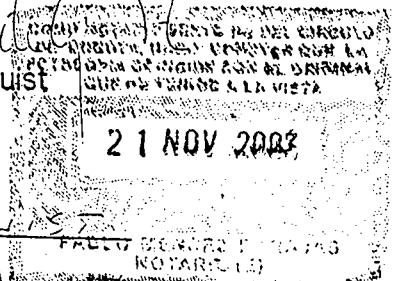
"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

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
NOTARY PUBLIC
18 MAY 1998
FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.
INGRE ELGAARD

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

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

CERTIFICA :

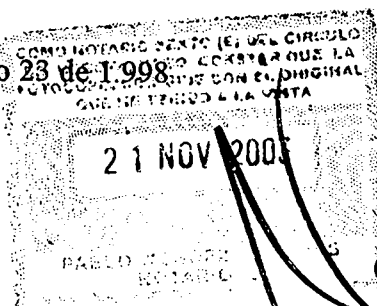
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

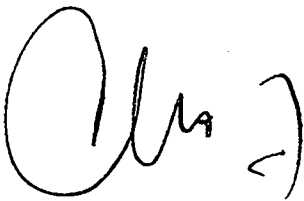
Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

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 1998




CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia



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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

93-11-1 PM 2:40
DELEGACION DE LEGALIZACIONES
SECRETARIA DE GOBIERNO D.C.

051248
21 NOV 2003
PUBLIC MEDELLANARAJAS
NOTAR (C/E)
CUBA
CUMPLIMIENTO DE LAS
DOCUMENTOS DESEMPLEO
LAS FUNCIONES INDICADAS

7

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 PAEZ. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca (firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

21 NOV 2005
NOTARIO

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

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

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

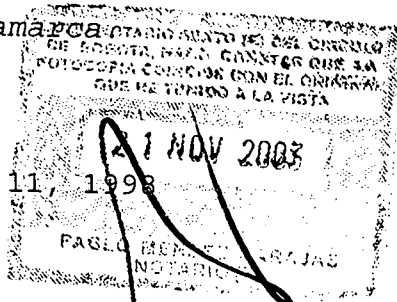
atestigua que

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

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

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist



EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE, DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

Nº 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague, Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard, el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

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

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

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

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

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 14 PM 12:18

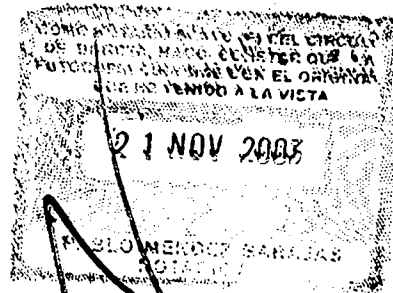
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

05124833

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE PRESENTA
LAS FUNCIONES INDICADAS

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



COMO NOTARIO SEATO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LASI FIRMADO DE

René A. González

CONCORDA(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA, 14 JUL. 1998

REPUBLICA DE COLOMBIA
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COMO NOTARIO SEATO (EI) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONFORMA CON EL ORIGINAL QUE ME PRESENTO A LA NOTIA

21 NOV 2003

PABLO MENDOZA VILLALBA
NOTARIO (EI)

SECRETARIA DE JUSTICIA
OFICINA DE REGISTRO

20 NOV 1998 18:00

BOGOTA 20 NOV 1998

SECRETARIA DE JUSTICIA
OFICINA DE REGISTRO

20 NOV 1998

BOGOTA 20 NOV 1998

CAVELIER
ABOGADOS

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

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

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

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: H.LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

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

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

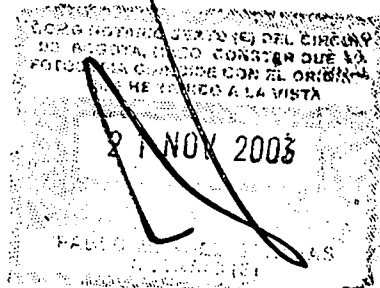
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D. C. 14 AGO. 1998
Ante M. PABLO MENDEZ BARAJAS S.
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

[Signature]
Guapizco (Cra.)

[Signature]
438019 2897424

[Signature]
832-480-31429

Ante M. PABLO MENDEZ BARAJAS S. NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, D. C. he declarado (aron) que la(s) firma(s) que aparecen en el presente documento es (son) la(s) suya(s).
que el contenido del mismo es cierto.
En consecuencia se firma esta Diligencia

NOTARIO SEXTO (M) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, D. C. CONSTA QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA
21 NOV 2003
PABLO MENDEZ BARAJAS S. NOTARIO(S)

[Signature]

[Signature]
PABLO MENDEZ BARAJAS S. NOTARIO SEXTO ENCARGADO

ASSIGNMENT

W03

We,

Michiel Onne Elema
Victor Bendix Gade 11, 2.TH
DK-2100 København Ø
DENMARK

Lene Andresen
Rødovrevej 220C, 1. tv
2610 Rødovre
DENMARK

Per Holm
Grøndals Parkvej 54
DK-2720 Vanløse
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 COPENHAGEN-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 Danish Patent Application No. PA 2001 00817 filed on 21 May 2001, entitled

“Granular Preparations of Gaboxadol”

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.

København, d. 31. maj 2001
Place & Date

Michiel Onne Elema
Michiel Onne Elema, inventor

København, 1. juni 2001
Place & Date

Lene Andresen
Lene Andresen, inventor

København, 1 juni 2001
Place & Date

Per Holm
Per Holm, inventor

True copy certified
this 5th day of September 2003
Notariate of Copenhagen, Denmark.

A. Noer

Anna Noer
notar



THE TRUE SIGNATURE OF

Anna Noer

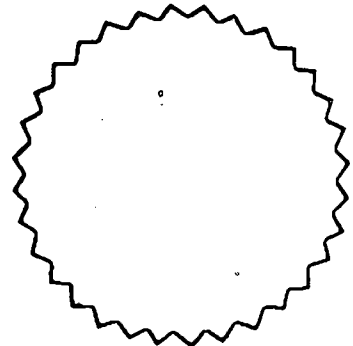
IS HEREBY CERTIFIED.

COPENHAGEN, 15 September 2003
FOR THE MINISTER FOR FOREIGN AFFAIRS.

B. A.

Karen Camacho

KAREN CAMACHO



EL CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha.....2003-10-31..... No:1.3.47.....

Previa la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este docu-
mento es similar a la REGISTRADA aquí por

KAREN CAMACHO, FUNCIONARIA DEL

M.R.E. DE DINAMARCA

Maria Lucia Fernandez

MARIA LUCIA FERNANDEZ
Encargada de Funciones Consulares

PAGADO	
Impuesto de Timbre	
<u>OCHO</u>	dólares US\$ <u>8.00</u>
Derechos Consulares	
<u>QUINCE</u>	dólares US\$ <u>15.00</u>

IMPUESTO DE TIMBRE

2003 NOV 11 P 2:37

RECEIVED

MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES

2003 OCT 31

Maria Fernandez

Grundafn. 074983 05 0000.0010 05.09.2003 RA
70600-01015/2003 100.00 K

12

TRADUCCION OFICIAL No. 2003/265 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita traductora e intérprete oficial en los idiomas inglés-español-inglés, debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho, por Resolución No. 323 de 1980, según consta en escritura pública No. 5883 del 22 de Septiembre de 1986.

CESION A H. LUNDBECK A/S

Nosotros

Michiel Onne Elema

Victor Bendix Glade 11, 2TH

DK-2100- 2100 Røbenhavn O

DENMARK

Per Holm

Grondals Parkvej 54

DK-2720 Vanlose

DENMARK

Lane Andersen

Rødoovrevej 220C, 1 tv

2610 Rodovre

DENMARK

en calidad de inventores, por el presente nos comprometemos a ceder, y por el presente cedemos, transferimos y traspasamos a

H. LUNDBECK A/S

9, Ottiliavej

DK-2500 COPENHAGEN-Valby

DINAMARCA

13

(en adelante designados como el cesionario), sus causahabientes, cesionarios y representantes legales, el derecho total, dominio y participación en y sobre todo el objeto materia de nuestra invención y revelada en la Solicitud de Patente Danesa No. PA 2001 00817 presentada el 21 de Mayo de 2001, titulada

"Preparaciones Granuladas de Gaboxadol"

y en y sobre cualesquiera y todas las solicitudes divisionales de la misma, y en y sobre todas las solicitudes de patente correspondientes y todas las Convenciones y Tratados sobre Patentes de cualquier clase en todos los países del mundo, para la totalidad del objeto de la patente. Además, nos comprometemos a que nosotros comunicaremos a dicho cesionario o sus representantes, cualesquiera hechos conocidos por nosotros con respecto a dicha invención y a dar testimonio en cualesquiera procesos legales, a firmar todos los documentos legales, suscribir todos los documentos de cesión necesarios y hacer que cualesquiera y todas las patentes sobre dicha invención sean expedidos a dicho cesionario, a prestar todos los juramentos requeridos u y generalmente a hacer todo lo necesario o conveniente para ayudar a dicho cesionario, a sus causahabientes a sus cesionarios a obtener y hacer cumplir adecuadamente protección para dicha invención.

La cesión no involucra pago de remuneración en exceso de DKK 10.000

Lugar y Fecha KOBENHAVN, D. 31 Mayo 2001

(Firmado) Michiel Onne Elema, Inventor

Lugar y Fecha KOVENHAVN, 1 DE Junio 2001

(Firmado) :Lene Andresen. Inventor

Lugar & Fecha KOVENHAVN, 1 de Junio, 2001

(firmado) Per Holm, Inventor

.-.-.-

Copia fiel certificada hoy día 5 de Septiembre, 2003 Notario de Copenhagen,

Dinamarca

(Firmado) ANNA NOER - Notario

Notario Público de Copenhagen Dinamarca

El 15 de Septiembre, 2003

Esta es la firma verdadera de ANNA NOER de lo cual doy fe por el presente

(SELLO NOTARIAL REDONDO)

(Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores B.A.)

(Firmado) KAREN CAMACHO

EN ESPAÑOL SELLO DE

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO, SUECIA--

Fecha 2003 ' 10' 31 No.1347

Previa la confrontación correspondiente DA FE de que la firma que aparece en

este documento es similar a la REGISTRADA aquí por KAREN CAMACHO,

FUNCIONARIA DEL MRE DE DINAMARCA

Pagado el impuesto de Timbre US\$8 (ocho)

Derechos Consulares en Dólares US\$ 15.00 (quince)

(Firmado) MARIA LUCIA FERNANDEZ

Encargada de Funciones Consulares

TRADUCCION OFICIAL NO. 2003/265
MILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
365 CO. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

15

Legalización de la firma anterior por el Ministerio de Relaciones Exteriores en
Bogotá bajo el Número 498047 de fecha 11 de Noviembre, 2003-por el Jefe de
Legalizaciones .

No se asume responsabilidad del texto

Es TRADUCCION FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de
esta oficina para su confrontación y a la cual me remito, habiendo tenido a la vista
el documento,

Bogotá, 13 de Noviembre, 2003

Hilda Aguilar de Pineda
2003/265
TRADUCCION OFICIAL No. 2003/265
HILDA AGUILAR DE PINEDA
INTERPRETE OFICIAL
RES No. 823 DEL MIN. DE JUSTICIA

3,152 caracteres

Colo-03003-841-008-7

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Hilda Aguilar
501242
CUY FIRMA APOSCRIBE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEANDO
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2003 NOV 19 PM 2:23
Jefe de Legalizaciones
SANTAE DE BOGOTÁ R.L.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 November 2002 (28.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/094225 A1

(51) International Patent Classification: A61K 9/16 // 31/4353

(21) International Application Number: PCT/DK02/00332

(22) International Filing Date: 17 May 2002 (17.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA 2001 00817 21 May 2001 (21.05.2001) DK

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ELEMA, Michiel, Onne [NL/DK]; Victor Bendix Gade 11 2th, DK-2100 Copenhagen Ø (DK). ANDRESEN, Lene [DK/DK]; Rødovrevej 220C 1tv, DK-2610 Rødovre (DK). HOLM, Per [DK/DK]; Grøndals Parkvej 54, DK-2720 Vanløse (DK).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (utility model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE (utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/094225 A1

(54) Title: GRANULAR PREPARATIONS OF GABOXADOL

(57) Abstract: The present invention relates to a granulated product containing gaboxadol as an acid addition salt, a melt granulation process for the preparation thereof and to solid pharmaceutical unit dosage forms prepared from said granular preparation of gaboxadol.

17

Granular Preparations of Gaboxadol

The present invention relates to a granulated product containing gaboxadol, a melt granulation process for the preparation thereof and to solid pharmaceutical unit dosage forms prepared from said granular product.

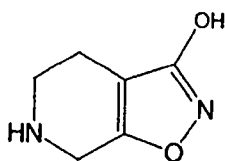
Background

Solid, shaped pharmaceutical unit dosage forms, such as tablets, are prepared by compression of the dry ingredients, which are in the form of powders or small particles. The methods and excipients used for the compression of tablets are well known in the art. The choice of pharmaceutical excipients for a particular formulation largely depends on the physico/chemical properties including the tableting properties of the active ingredient.

Reproducible dosing for tableting requires that all the dry ingredients have good fluidity properties. In some cases, where the active ingredient has good fluidity properties, tablets can be prepared by direct compression of the ingredients. However, in many cases, where the particle size of the active substance is small, the active substance will be cohesive and have poor fluidity properties. To ensure optimal flowability and to ensure homogenous mixture of compounds, agglomerates of active compound and excipients are prepared, usually by granulation of the active ingredient either alone or in combination with a filler or other conventional tablet ingredient.

One such granulation method is the "wet" granulation process. Using this method, the dry solids (active ingredients, binder etc.) are blended and moistened with water or another wetting agent (e.g. an alcohol) and agglomerates or granules are build up of the moistened solids. Blending is continued until a desired homogenous particle size has been achieved whereafter the granulated product is dried.

The "wet" granulation process is widely employed for the granulation of powders or fine particles where water can be used as the wetting agent. The compound, gaboxadol, which has the formula:



is a valuable hypnotic. The compound is considered of particular interest for the treatment
5 of sleep disorders (US patent No. 5,929,065). In the case of the active ingredient being
gaboxadol as an acidic reacting addition salt, in this particular instance the hydrochloric
acid salt, the technique of wet granulation presented a number of problems.

Analogous problems could be expected for other acidic reacting salts such as for example
the hydrobromic acid salt.

10

Tabletting with a wet granulation of gaboxadol, HCl consisting of maize starch, lactose,
croscarmellose sodium and hydroxypropylcellulose can be performed without technical
problems. However, observations were made, that corrosion of the tabletting equipment
occurred while working with the product. Several parts of the tabletting equipment are
15 made of steel and iron and corrosion of these parts could also be detected after the
granulate had been in contact with the equipment for several hours. During this corrosion
process, iron(III) ions are released from the equipment due to the low pH of the aqueous
solution of gaboxadol, HCl. Possibly, gaboxadol is also able to form complexes with the
released iron(III), which could be coloured.

20

As most tabletting equipment has iron containing parts, it is not possible to completely
avoid iron in the tabletting process.

A solution to the above problem is the manufacturing process described in the present
25 invention. Water is avoided by using anhydrous excipients and a melt granulation using a
non-aqueous binder.

30

Objects of the Invention

It is the object of the present invention to provide a granular preparation containing gaboxadol, HCl which can be used for the preparation of solid, shaped pharmaceutical unit dosage forms containing gaboxadol, HCl which are stable upon storage. It is also an object of the invention to provide a granular preparation of gaboxadol, HCl which has a suitable release profile.

Summary of the Invention

The invention then *inter alia* comprises the following alone or in combination:

A granulated product containing the active ingredient, gaboxadol, and besides the active ingredient, which may be in the form of a granulated product. Solid, pharmaceutical unit dosage forms usually include various other conventional excipients such as additional fillers, binders, disintegrants, and optionally minor amounts of lubricants, colorants and sweeteners.

The choice of the excipients largely depends on the physico/chemical properties of the active ingredient, including the tableting properties of the active ingredients and the stability of the final composition.

Suitable fillers for the preparation of solid, unit dosage forms according to the invention include sugars (sorbitol, mannitol, dextrose, sucrose), lactose, calcium phosphates, starch, maize starch, modified starches, microcrystalline cellulose, calcium sulphate, calcium carbonate. The fillers should be anhydrous and preferably non-hygroscopic.

In a preferred embodiment of the invention, maize starch or calcium phosphates are used or a combination of maize starch and calcium phosphates.

The filler may be added to or mixed with the granulated product after granulation or it can be granulated together with the active ingredient or both.

Disintegrants include sodium starch glycolate, croscarmellose sodium, crospovidone, low substituted hydroxypropylcellulose, modified cornstarch, pregelatinized starch and natural starch.

- 5 Examples of lubricants include metallic stearates (magnesium, calcium, sodium), stearic acid, wax, hydrogenated vegetable oil, talc, colloidal silica and sodium benzoate.

Preferably, the mentioned excipients are anhydrous and non-hygroscopic.

- 10 A melt granulated product containing
- a) 5-40% of a hydrophilic melt binder
 - b) 0-90% filler, and
 - c) gaboxadol as the free base, as the hydrate or with a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

15

Suitably, the melt granulated product contains 50-90% filler.

- Suitable fillers for the granulated product include sugars (sorbitol, mannitol, dextrose, sucrose), calcium phosphates (dibasic, tribasic and anhydrous), starch, modified starches,
- 20 microcrystalline cellulose, calcium sulfate and calcium carbonate.

- In a preferred embodiment of the invention, the filler granulated together with the pharmaceutically acceptable salt of gaboxadol is anhydrous calcium phosphate. In another preferred embodiment, the filler is a mixture of anhydrous calcium phosphate and maize
- 25 starch.

- Suitably, the hydrophilic melt binder is added in an amount from 5 to 30%, or from 10 to 20%, or more preferred in an amount around 10-15%. Most preferred is hydrophilic melt binder in an amount of 10-12%, when the filler is CaHPO_4 .

30

In one embodiment of the invention, the hydrophilic melt binder is a polyethylene glycol of the formula $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{-H}$, which is available with various average molecular weights. PEG having an average molecular weight from 1000 to 10000 is suitable for the

preparation of the granular product according to the invention. PEG 3000 (PEG with an average molecular weight around 3000) has a melting range 48-54 °C; PEG 4000 has a melting range around 50-58 °C, PEG 6000 has a melting range around 55-63 °C and PEG 8000 has a melting range around 60-63 °C.

5

Other polyether glycols such as polypropylene glycol, polyethylene glycol esters or acids, as well as polyoxypropylene and polyethylene oxide and copolymers thereof may also be used as the hydrophilic melt binder.

10 In a preferred embodiment of the invention, the melt binder used is PEG 6000.

The active ingredient is present in the granulated product in a suitably amount, which is up to 50% of the granulated product. In preferred embodiments of the present invention, the amount is below 30%, and more preferred between 2 and 25%. In the most preferred
15 embodiment of the invention, the amount is between 3 and 10%. All of the above percentages are calculated from the active compound and as used herein, % means % (w/w).

The invention also relates to a method for the preparation of a granulated product
20 containing a pharmaceutically acceptable salt of gaboxadol which comprises blending of the dry ingredients while heating to a temperature above the melting point of the hydrophilic melt binder, followed by mechanical working until a uniform granular product is formed. The ingredients are preferably granulated in one step starting with the total amount of all ingredients. Lubricants, if present, are added immediately before the
25 tableting process.

Where the granulating agent is PEG 6000, a suitable temperature for the granulation process is between 60-85 °C. The granulation process may be carried out in a jacketed bowl equipped with blending means, in fluidised bed or any other apparatus suitable for
30 carrying out granulation provided heat can be induced.

22

The granulating agent is dry-blended with the other ingredients (i.e. active ingredient and filler) prior to heating. Alternatively, the granulating agent is melted and continuously added to or sprayed on an agitated mixture of the other ingredients.

5 The granulation mixture is heated to substantially liquefy the granulating agent, and thereafter heated and mechanically worked or agitated until the desired particle size is achieved. The granulated product is cooled to a temperature below the melting point of the granulating agent. The granulated product may be continuously agitated or worked throughout the heating and the cooling phase in order to obtain a homogenous granulate.

10

As an alternative, granulation can be carried out in fluid bed equipment. Using this technique, the melted granulating agent is added to the fluidised bed of the other components. In a special embodiment of this technique, the granulating agent is sprayed into the fluid bed. Fluid bed melt granulation can also be carried out as described in DE 21

15 27 683.

In a final embodiment, the invention comprises a composition containing the melt granulated product containing gaboxadol together with conventional pharmaceutical excipients.

20

In a preferred embodiment of the invention, the composition according to the invention is in the form of a solid, shaped pharmaceutical unit dosage form, i.e. a tablet. In one embodiment of the invention, the tablets are prepared by direct compression.

25 The solid and shaped pharmaceutical unit dosage forms may be prepared by conventional methods and apparatus for the compression of tablets.

The pharmaceutical unit dosage forms may optionally be coated by techniques known in the art and with coating agents also known in the art. Good results were obtained with

30

commercially available film coating suspensions.

In the following, the invention is illustrated by way of examples. However, the examples are merely intended to illustrate the invention and should not be construed as limiting.

Example 1

Preparation of a melt granulated product containing gaboxadol, HCl as the active ingredient and compression of 200 mg tablets containing 5 mg active ingredient.

5 Ingredients for granulation:

Active ingredient	15.75 g	(3.15%)
Polyethylene glycol 6000	58.4 g	(11.68%)
Calcium hydrogen phosphate anhydrous	412.4 g	(82.47%)

10 Melt granulation in fluid-bed:

The in-let air temperature of the fluid-bed was set to 90 °C. Calcium hydrogen phosphate anhydrous was combined with gaboxadol and PEG 6000 in the fluid-bed and blended. The process was continued after the melting point of PEG for 3-5 minutes, while the temperature was allowed to rise to a temperature between 65-80 °C. The granulated

15 product was cooled and passed through a 1 mm mesh screen.

Melt granulation in high shear mixer:

The temperature regulator of a heat jacketed high shear mixer was set to 80 °C. Calcium hydrogen phosphate anhydrous was combined with gaboxadol and PEG 6000 in the mixer and blended at 1200 rpm until peak power consumption of the motor was measured. Blending was continued at 800 rpm for 2-4 minutes while the temperature was allowed to rise to a temperature between 60-75 °C. The granulated product was cooled and passed through a 1 mm mesh screen.

25 Screen analysis

Geometric weight mean diameter (dgw): 100-250 µm

Geometric standard deviation (Sg): 2-3

Tablet ingredients:

30 Melt granulate	500 g	(97.3%)
Croscarmellose sodium	10.3 g	(2%)
Magnesium stearate	3.6 g	(0.7%)

24

Magnesium stearate was passed through a 0.2 mm mesh screen. The gaboxadol melt-granulate and croscarmellose sodium were blended. Magnesium stearate was added and blended. The resulting composition was loaded into a Korch PH 106 tableting machine mounted with oval 5.5 x 8 mm punches and pressed into tablets with a core weight of 200 mg.

Example 2

Analogous to the above, the following experiments were performed:

10	Active ingredient	5%
	PEG 6000	14.6%
	Maize starch	77.7%
	Croscarmellose Sodium	2%
15	Magnesium stearate	0.7%

Example 3

	Active ingredient	4.2%
	PEG 6000	10.5%
20	CaHPO ₄ anhydrous	30.3%
	Maize Starch	30.3%
	Microcrystalline cellulose	20%
	Sodium Starch glycollate	4%
25	Magnesium Stearate	0.7%

Experiments on the tablets formed by the above procedures have shown that no corrosion on the equipment was observed and that the tablets were very stable upon storage. Likewise, the dissolution time of the tablets is satisfactory.

Claims

1. A melt granulated product containing gaboxadol as a free base, as the hydrate or as a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof and excipients and fillers.
5
2. The granulated product according to claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable salt of gaboxadol is the HCl salt.
3. The granulated product according to any of the claims 1 to 2, wherein the filler
10 predominantly consists of CaHPO_4 .
4. The granulated product according to any of the claims 1 to 2, wherein the filler predominantly consist of maize starch.
- 15 5. The granulated product according to any of the claims 1 to 2, wherein the filler is a combination of maize starch and CaHPO_4 .
6. The granulated product according to any of the claims 1 to 5, wherein the granulation is performed in the presence of polyethylenglycol.
20
7. The granulated product according to claim 6, wherein the hydrophilic melt binder is polyethylene glycol having an average molecular weight of about 1000 to 10000.
8. The granulated product according to any of the claims 6 to 7, wherein the
25 hydrophilic melt binder is polyethylene glycol having an average molecular weight of about 3000 to 8000.
9. The granulated product according to any of the claims 6 to 8, wherein the hydrophilic melt binder is PEG 6000.
30
10. The granulated product according to any of the claims 6 to 9, wherein the content of PEG is from 10-25%.

- 26
11. A process for the preparation of a granulated product according to any of the claims 1 to 10 comprising heating and mechanically working of a mixture containing
- a) a hydrophilic binder having a melting point between 40 °C and 100 °C
 - 5 b) 0-90% filler and
 - c) a pharmaceutically acceptable salt of gaboxadol as the free base, as the hydrate or a as a pharmaceutically acceptable addition salt thereof,
- 10 to a temperature above the melting point of the hydrophilic melt binder, until a homogenous granular product is formed.
12. The process of claim 11, wherein the melting temperature of the hydrophilic binder is between 60 °C and 85 °C.
- 15 13. A melt granulated product according to any of the claims 1 to 12, obtainable by heating and mechanical working of a mixture containing
- a) a hydrophilic binder having a melting point between 40 °C and 100 °C
 - b) 0-90% filler and
 - 20 c) gaboxadol as the free base, as the hydrate or a as a pharmaceutically acceptable addition salt thereof,
- to a temperature above the melting point of the hydrophilic melt binder, until a homogenous granular product is formed.
- 25 14. The melt granulated product according to claim 13, obtainable by heating and mechanical working of mixture containing a hydrophilic binder having a melting point between 60 °C and 85° C.
- 30 15. A composition comprising a melt granulated product according to any of the claims 1 to 10 or 13 to 14 together with conventional pharmaceutical excipients.
16. A composition according to claim 15 which is in the form of a solid, shaped

pharmaceutical unit dosage form.

17. A solid, shaped pharmaceutical unit dosage form according to claim 16 which is coated.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DK 02/00332

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: A61K 9/16 // A61K 31/4353

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)

IPC7: A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CA DATA, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0122941 A1 (H. LUNDBECK A/S), 5 April 2001 (05.04.01), example no. 3 --	1-17
A	US 4315934 A (ANNE V. CHRISTENSEN), 16 February 1982 (16.02.82) --	1-17
A	Handbook of PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, third edition, 2000, Arthur H. Kibbe, "Calcium Phosphate, Dibasic Anhydrous", page 60 - page 62 -----	1-17

☐ 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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 August 2002

Date of mailing of the international search report

27-08-2002

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Ingrid Eklund/Eö

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

06/07/02

International application No.
PCT/DK 02/00332

Patent document cited in search report				Publication date		Patent family member(s)		Publication date	
WO	0122941	A1	05/04/01	AU	7405000	A		30/04/01	
				EP	1220658	A		10/07/02	
US	4315934	A	16/02/82	AU	534771	B		16/02/84	
				AU	6258280	A		09/04/81	
				BE	885330	A		23/03/81	
				IT	1141080	B		01/10/86	
				IT	8024862	D		00/00/00	
				JP	56055313	A		15/05/81	

PCT REQUEST

1/5

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.05.2002 11:39:38 AM

341 WO

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2002)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Danish Patent and Trademark Office (RO/DK)
0-7	Applicant's or agent's file reference	341 WO
I	Title of invention	GRANULAR PREPARATIONS OF GABOXADOL
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	H. LUNDBECK A/S
II-5	Address:	Ottiliavej 9 DK-2500 Valby-Copenhagen Denmark
II-6	State of nationality	DK
II-7	State of residence	DK
II-8	Telephone No.	+45 36 30 13 11
II-9	Facsimile No.	+45 36 44 45 32
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	ELEMA, Michiel, Onne
III-1-5	Address:	Victor Bendix Gade 11 2th DK-2100 Copenhagen Ø Denmark
III-1-6	State of nationality	NL
III-1-7	State of residence	DK

31

PCT REQUEST

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	ANDRESEN, Lene
III-2-5	Address:	Rødovrevej 220C 1tv DK-2610 Rødovre Denmark
III-2-6	State of nationality	DK
III-2-7	State of residence	DK
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	HOLM, Per
III-3-5	Address:	Grøndals Parkvej 54 DK-2720 Vanløse Denmark
III-3-6	State of nationality	DK
III-3-7	State of residence	DK
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT

32

V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT (patent and utility model) AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ (patent and utility model) DE (patent and utility model) DK (patent and utility model) DM DZ EC EE (patent and utility model) ES FI (patent and utility model) GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK (patent and utility model) SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW	
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	21 May 2001 (21.05.2001)	
VI-1-2	Number	PA200100817	
VI-1-3	Country	DK	
VII-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

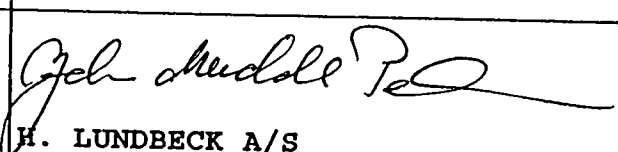
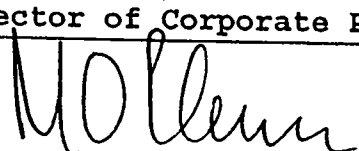
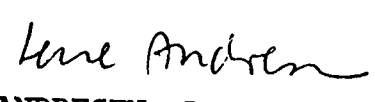
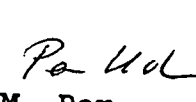
PCT REQUEST

4/5

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.05.2002 11:39:38 AM

341 WO

33

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	8	-
IX-3	Claims	3	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	17	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	 H. LUNDBECK A/S MEIDAHN PETERSEN, John Director of Corporate Patents	
X-1-1	Name		
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		
X-2	Signature of applicant, agent or common representative	 ELEMA, Michiel, Onne	
X-2-1	Name (LAST, First)		
X-3	Signature of applicant, agent or common representative	 ANDRESEN, Lene	
X-3-1	Name (LAST, First)		
X-4	Signature of applicant, agent or common representative	 HOLM, Per	
X-4-1	Name (LAST, First)		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/SE



Preparaciones Granuladas de Gaboxadol

La presente invención se relaciona con un producto granulado que contiene gaboxadol, con un proceso de granulación en fusión para la preparación del mismo y con formas farmacéuticas de dosificación unitaria preparadas con dicho producto granulado.

Antecedentes

Las formas de dosificación macizas, con formas, como por ejemplo comprimidos, se preparan mediante la compresión de los ingredientes secos, que están en forma de polvos o pequeñas partículas. Los métodos y excipientes empleados para la compresión de tabletas son muy conocidos en la técnica. La elección de los excipientes farmacéuticos para una formulación determinada depende de las propiedades físico/ químicas, entre las que se incluyen las propiedades para formar tabletas del ingrediente activo.

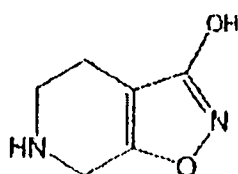
La dosificación reproducible para tabletear requiere que todos los ingredientes tengan buenas propiedades de fluidez. En algunos casos, en que el ingrediente activo tiene buenas propiedades de fluidez, se pueden preparar comprimidos mediante la compresión directa de los ingredientes. Sin embargo, en muchos casos, en que el tamaño de partícula de la sustancia activa es pequeño, la sustancia activa es cohesiva y tiene malas propiedades de fluidez. Para garantizar la fluidez óptima y asegurar la preparación de una mezcla homogénea de compuestos, aglomerados del compuesto activo y excipientes, habitualmente por medio de la granulación del ingrediente activo, ya sea solo o en combinación con un material de aporte u otro ingrediente convencional de comprimidos.

Uno de tales métodos de granulación es el proceso de granulación en "húmedo". Utilizando este método, se combinan los sólidos secos (ingredientes activos, aglutinante, etc.) y se los humedece con agua u otro agente humectante (por ejemplo, un alcohol) y se acumulan aglomerados o gránulos de los sólidos

35

humedecidos. Se continúa mezclando hasta obtener un tamaño de partícula homogéneo y conveniente, tras lo cual se seca el producto granulado.

El proceso de granulación "húmeda" es ampliamente empleado para la granulación de polvos o finas partículas en que se puede utilizar agua como agente humectante. El compuesto, gaboxadol, que tiene la fórmula



es un valioso hipnótico. Se considera al compuesto de particular interés para el tratamiento de los trastornos del sueño (patente de los Estados Unidos No: 5.929.065). En caso de que el ingrediente activo sea gaboxadol como sal de adición para la reacción con ácido, en este caso específico, la sal de ácido clorhídrico, la técnica de granulación húmeda presentó una serie de problemas. Sería esperable que las demás sales de reacción ácida tales como, por ejemplo la sal de ácido bromhídrico, presente problemas análogos.

El tableteado con granulación en vía húmeda del gaboxadol, HCl, que consiste en almidón de maíz, lactosa, croscarmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa se puede efectuar sin problemas técnicos. Sin embargo, se hicieron observaciones de que la corrosión de equipamiento de tableteado se producía mientras se trabajaba con el producto. Varias partes del equipamiento de tableteado están fabricadas en acero y hierro y también se pudo detectar la corrosión de estas piezas después de varias horas de contacto del granulado con

el equipamiento. Durante este proceso de corrosión, se liberan iones hierro (III) del equipamiento debido al bajo pH de la solución acuosa de gaboxadol. Posiblemente, el gaboxadol también puede formar complejos con el hierro (III) liberado, que podría ser coloreado.

Como la mayor parte del equipamiento de tableteado tiene piezas con contenido de hierro, no es posible evitar por completo el hierro en el proceso de tableteado.

Una solución al problema descrito es el proceso de elaboración descrito en la presente invención. Se evita el agua por utilizar excipientes anhidros y una granulación en fusión empleando un aglutinante no acuoso.

Objetivos de la Invención

Un objetivo de la presente invención consiste en producir una preparación granulada que contiene gaboxadol, HCl, que pueda ser utilizada para la preparación de formas farmacéuticas de dosificación unitaria macizas, con forma, con contenido de gaboxadol HCl, que sean estables en el almacenamiento. También es un objetivo de la presente invención presentar una preparación granulada de gaboxadol HCl que tenga un perfil de liberación adecuado.

Síntesis de la Invención

Por consiguiente, la invención comprende, entre otras cosas, lo siguiente, solo o en combinación:

Un producto granulado que contiene el ingrediente activo, gaboxadol, y además del ingrediente activo, que puede estar en forma de producto granulado. Las formas farmacéuticas de dosificación unitaria macizas incluyen diversos excipientes convencionales más, como ser otros rellenos, aglutinantes, desintegrantes y optativamente cantidades menores de lubricantes, colorantes y edulcorantes.

La elección de los excipientes depende, en gran parte, de las propiedades físico/químicas del ingrediente activo, incluyendo las propiedades de tableteo de los ingredientes activos y la estabilidad de la composición final.

Los materiales de aporte adecuados para la preparación de formas sólidas de dosificación unitaria de acuerdo con la presente invención incluyen azúcares (sorbitol, manitol, dextrosa, sacarosa), lactosa, fosfatos cálcicos, almidón, almidón de maíz, almidones modificados, celulosa microcristalina, sulfato de calcio, carbonato de calcio. Los rellenos deben ser anhidros y preferentemente no higroscópicos.

En una realización preferida de la presente invención, se utiliza almidón de maíz o fosfatos de calcio o una combinación de almidón de maíz y fosfato de calcio.

El material de aporte puede ser agregado o mezclado con el producto granulado después de la granulación o puede ser granulado junto con el ingrediente activo, o ambos.

Entre los desintegrantes se cuentan el glicolato de almidón sólido, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa inferior sustituida, almidón de maíz modificado, almidón pregelatinizado y almidón natural.

Entre los ejemplos de lubricantes se cuentan los estearatos metálicos (magnesio, calcio, sodio), ácido esteárico, cera, aceite vegetal hidrogenado, talco, sílice coloidal y benzoato de sodio.

De preferencia, los excipientes mencionados son anhidros y no higroscópicos.

Un producto granulado en fusión que contiene

- a) 5-40 % de un aglutinante en fusión hidrofílico
- b) 0-90 % de un material de aporte y

c) gaboxadol como base libre, como hidrato o con una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ventajosamente, el producto granulado en fusión contiene 50-90 % de un material de aporte.

Los materiales de aporte adecuados para el producto granulado incluyen azúcares (sorbitol, manitol, dextrosa, sacarosa), fosfatos de calcio (dibásico, tribásico y anhidro), almidón, almidones modificados, celulosa microcristalina, sulfato de calcio y carbonato de calcio.

En una realización preferida de la presente invención, el material de aporte granulado junto con la sal farmacéuticamente aceptable de gaboxadol es el fosfato de calcio anhidro. En otra realización preferida, el material de aporte es una mezcla de fosfato de calcio anhidro y almidón de maíz.

Ventajosamente, el aglutinante hidrófilo en fusión es adicionado en una cantidad de 5 a 30 %, o de 10 a 20 %, o más preferentemente en una cantidad de alrededor de 10-15 %. Es muy preferible que el aglutinante hidrófilo en fusión sea adicionado en una cantidad de 10-12 % cuando el material de aporte es CaHPO_4 .

En una realización de la presente invención, el aglutinante hidrófilo de la fusión es un polietilenglicol de la fórmula $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{H}_2$, que se presenta con diversos pesos moleculares medios. El polietilenglicol con un peso molecular medio de aproximadamente 1000 a 10000 es adecuado para la preparación del producto granulado de acuerdo con la presente invención. el PEG 3000 (PEG con un peso molecular medio de alrededor de 3000) tiene una temperatura de fusión en el rango de 48-54°C; el PEG 4000 tiene una temperatura de fusión en el rango de alrededor de 50-58°C, el PEG 6000 tiene una temperatura de fusión en el rango de alrededor de 55-63°C y el PEG 8000 tiene una temperatura de fusión en el rango de alrededor de 60-63°C.

También se pueden utilizar otros glicoles de poliéter tales como ésteres o ácidos de polipropilenglicol, polietilenglicol, así como polioxipropileno y óxido de polietileno y copolímeros de los mismos, como aglutinante hidrófilo de la fusión.

En una realización preferida de la presente invención, el aglutinante de fusión es PEG 6000.

El ingrediente activo está presente en el producto granulado en una cantidad adecuada, que es de hasta 50 % del producto granulado. En las realizaciones preferidas de la presente invención, la cantidad es inferior a 30 % y más preferentemente entre 2 y 25 %. En la realización más preferida de la presente invención la cantidad es de entre 3 y 10 %. Todos los porcentajes citados se calculan sobre la base del compuesto activo y, en este contexto, % significa % (p/p).

La invención se relaciona asimismo con un método para la preparación de un producto granulado que contiene una sal de gaboxadol farmacéuticamente aceptable, que comprende mezclar los ingredientes secos con calentamiento a una temperatura superior al punto de fusión del aglutinante hidrófilo de fusión, para proceder luego al trabajo mecánico hasta formar un producto granulado uniforme. Los ingredientes se granulan preferentemente en un paso, comenzando con la cantidad total de todos los ingredientes. Los lubricantes, en caso de estar presentes, se adicionan inmediatamente antes del proceso de tableteado.

Cuando el agente de granulación es PEG 6000, la temperatura adecuada para el proceso de granulación es de entre 60-85°C. El proceso de granulación se puede llevar a cabo en un recipiente recubierto equipado con instrumentos mezcladores, en un aparato de lecho fluidizado o de cualquier otro tipo adecuado para llevar a cabo la granulación, siempre que se pueda generar calor.

Se mezcla en seco el agente de granulación con los demás ingredientes (es decir, el ingrediente activo y el material de aporte) antes de calentar. Por otro

lado, el agente de granulación es fusionado y agregado en forma continua o rociado sobre una mezcla agitada de los demás ingredientes.

La mezcla de granulación es calentada a fin de licuar sustancialmente el agente de granulación, y luego se lo calienta y somete a trabajo mecánico o se lo agita hasta obtener el tamaño de partícula deseado. El producto granulado es enfriado a una temperatura inferior al punto de fusión del agente de granulación. El producto granulado puede ser agitado en forma continua o trabajado durante toda la fase de calentamiento y enfriamiento a fin de obtener un granulado homogéneo.

Como alternativa, la granulación se puede llevar a cabo en equipamiento de lecho fluidizado. Empleando esta técnica, se agrega el agente de granulación fundido al lecho fluidizado de los demás componentes. En una realización especial de esta técnica, se rocía el agente de granulación en el lecho fluido. La granulación en fusión en lecho fluido también se puede llevar a cabo de acuerdo con lo descrito en DE 2127683.

En una realización final, la invención comprende una composición que contiene el producto granulado con contenido de gaboxadol junto con los excipientes farmacéuticos convencionales.

En una realización preferida de la presente invención, la composición de acuerdo con la presente invención se presenta en la configuración de una forma de dosificación unitaria maciza formada, es decir un comprimido. En una realización de la presente invención, los comprimidos se preparan por compresión directa.

Las formas de dosificación unitaria farmacéuticas macizas y formadas se pueden preparar por métodos y aparatos convencionales para la compresión de comprimidos.

Las formas de dosificación unitaria farmacéuticas pueden ser revestidas mediante técnicas conocidas en el medio y con agentes de revestimiento también conocidos en la técnica. Se obtuvieron buenos resultados con suspensión de revestimiento en película disponibles en el comercio.

A continuación se ilustra la invención por medio de ejemplos. Sin embargo, los ejemplos sólo tienen el propósito de ilustrar la invención y no se los debe considerar restrictivos.

Ejemplo 1

Preparación de un producto granulado en fusión que contiene gaboxadol, HCl como ingrediente activo y compresión de comprimidos de 200 mg que contienen 5 mg del ingrediente activo.

Ingredientes para la granulación:

Ingrediente activo	1,75 g	(3,15 %)
Polietilenglicol 6000	58,4 g	(11,68 %)
Hidrogenofosfato de calcio anhidro	412,4 g	(82,47 %)

Granulación en fusión en lecho fluido:

La temperatura del aire de entrada del lecho fluido fue fijada en 90°C. Se combinó hidrógeno fosfato de calcio anhidro con gaboxadol y PEG 6000 en el lecho fluido y se mezcló. Se continuó con el proceso tras el punto de fusión del PEG por espacio de 3-5 minutos, en tanto que se dejó elevar la temperatura a un punto entre 65-80°C. El producto granulado fue enfriado y forzado a pasar a través de una criba de malla de 1 mm.

Granulación en fusión en una mezcladora de alto corte:

Se ajustó el regulador de la temperatura de una mezcladora de alto corte con cubierta térmica a 80°C. Se combinó hidrogenofosfato de calcio anhidro con gaboxadol y PEG 6000 en la mezcladora y se mezcló a 1200 rpm hasta determinar el consumo pico de potencia del motor. Se continuó mezclando a 800

rpm por espacio de 2-4 minutos en tanto que se dejaba elevar la temperatura a un punto entre 60-75°C. El producto granulado fue enfriado y forzado a pasar a través de una criba de malla de 1 mm.

Análisis clasificatorio

Diámetro geométrico medio en peso (dgw): 100-250 μ m

Desviación standard geométrica (Sg): 2-3

Ingredientes de los comprimidos:

Granulado en fusión	500 g	(97,3 %)
Croscarmelosa sódica	10,3 g	(2 %)
Estearato de magnesio	3,6 g	(0,7 %)

Se hizo pasar el estearato de magnesio a través de una criba de malla de 0,2 mm. Se mezcló el granulado en fusión de gaboxadol y croscarmelosa sódica. Se agregó estearato de magnesio y se mezcló. La composición así obtenida fue cargada en una máquina tableteadora Korch PH 106 con punzones ovalados de 5,5 x 8 mm y se comprimió para formar comprimidos con un peso de núcleo de 200 mg.

Ejemplo 2

De manera análoga al anterior, se ejecutaron los siguientes experimentos.

Ingrediente activo:	5 %
PEG 6000	14,6 %
Almidón de maíz	77,7 %
Croscarmelosa sódica	2 %
Estearato de magnesio	0,7 %

Ejemplo 3

Ingrediente activo:	4,2 %
PEG 6000	10,5 %
CaHPO ₄ anhidro	30,3 %

Almidón de maíz	30,3 %
Celulosa microcristalina	20 %
Glicolato de almidón sódico	4 %
Estearato de magnesio	0,7 %

Los experimentos con comprimidos formados mediante los procedimientos expuestos han puesto de manifiesto que no se observa corrosión del equipamiento y que los comprimidos son muy estables tras el almacenamiento. Del mismo modo, el tiempo de disolución de los comprimidos es satisfactorio.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma debe ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

1. Un producto granulado en fusión que contiene gaboxadol como base libre, como hidrato o como sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, así como excipientes y materiales de aporte.
2. El producto granulado de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la sal farmacéuticamente aceptable de gaboxadol es la sal de HCl.
3. El producto granulado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el cual el material de aporte consiste predominantemente en CaHPO_4 .
4. El producto granulado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el cual el material de aporte consiste predominantemente en almidón de maíz.
5. El producto granulado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el cual el material de aporte consiste predominantemente en una combinación de almidón de maíz y CaHPO_4 .
6. El producto granulado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual la granulación se realiza en presencia de polietilenglicol.
7. El producto granulado de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual el aglutinante hidrófilo en fusión es polietilenglicol con un peso molecular medio de aproximadamente 1000 a 10000.
8. El producto granulado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, en el cual el aglutinante hidrófilo en fusión es polietilenglicol con un peso molecular medio de aproximadamente 3000 a 8000.
9. El producto granulado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el cual el aglutinante hidrófilo en fusión es PEG 6000.



10. El producto granulado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el cual el contenido de PEG es de 10-25 %.

11. Un proceso para la preparación de un producto granulado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende el calentamiento y el trabajo mecánico de una mezcla que contiene

a) un aglutinante hidrófilo que tiene un punto de fusión de entre 40°C y 100°C;

b) 0-90 % de un material de aporte y

c) una sal farmacéuticamente aceptable de gaboxadol como base libre, como hidrato o como sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo,

a una temperatura superior al punto de fusión del aglutinante hidrófilo en fusión, hasta formar un producto granulado homogéneo.

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual la temperatura de fusión del aglutinante hidrófilo es de entre 60°C y 85°C.

13. Un producto granulado en fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que se obtiene mediante el calentamiento y el trabajo mecánico de una mezcla que contiene

a) un aglutinante hidrófilo que tiene un punto de fusión de entre 40°C y 100°C;

b) 0-90 % de un material de aporte y

c) una sal farmacéuticamente aceptable de gaboxadol como base libre, como hidrato o como sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo,

a una temperatura superior al punto de fusión del aglutinante hidrófilo en fusión, hasta formar un producto granulado homogéneo.

14. El producto granulado en fusión de acuerdo con la reivindicación 13, que se obtiene mediante el calentamiento y trabajo mecánico de una mezcla que contiene un aglutinante hidrófilo con un punto de fusión de entre 60°C y 85°C.

15. Una composición que comprende un producto granulado en fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o 13 a 14, junto con excipientes farmacéuticos convencionales.

16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, que se presenta en la configuración de forma farmacéutica de dosificación unitaria maciza, moldeada.

17. Una forma farmacéutica de dosificación unitaria maciza, moldeada de acuerdo con la reivindicación 16 que está revestida.

p. H. LUNDBECK A/S

RESUMEN

La presente invención se relaciona con un producto granulado que contiene gaboxadol como sal de adición de ácido, con un proceso de granulación en fusión para la preparación del mismo y con formas de dosificación unitaria farmacéuticas macizas preparadas con dicha preparación granulada de gaboxadol.

PATENT COOPERATION TREATY

341 WO H

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

48

To:

John Meidahl Petersen
H. LUNDBECK AS
Patent Department
9, Ottiliavej
2500 Copenhagen Valby
DANEMARK

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 21.10.2003

Applicant's or agent's file reference
341 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/DK02/00332

International filing date (day/month/year)
17.05.2002

Priority date (day/month/year)
21.05.2001

Applicant
H. Lundbeck AS

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Morancho Alcaine, N
Tel. +49 89 2399-7462



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

49

Applicant's or agent's file reference 341 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/DK02/00332	International filing date (day/month/year) 17.05.2002	Priority date (day/month/year) 21.05.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K9/16		
Applicant H. Lundbeck A/S		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(iii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 29.11.2002	Date of completion of this report 21.10.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Beeck, M Telephone No. +49 89 2399-8473 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/DK02/00332

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-8 as originally filed

Claims, Numbers

1-17 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:
- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:
5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/DK02/00332

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-17
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-17
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-17
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/DK02/00332

52

SECTION V:

- 1) The documents are numbered according to their sequence in the search report.
- 2) Pharmaceutical compositions comprising melt granulated gaboxadol, PEG 6000, corn starch and CaHPO_4 are already known from document D1 (see page 4, lines 1 and 22, page 9, line 1, page 11, line 10, and figure 3).

Therefore the subject-matter of claims 1 to 17 is not novel (Article 33 (2) PCT).

53

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente o solicitante 341 WO	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud internacional No. PCT/DK02/00332	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 17/05/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 21/05/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K 9/16		
Solicitante H. LUNDBECK A/S		

1.	Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.
2.	Este INFORME consta de una total de <u>4</u> hojas, incluyendo la portada ☐ Este informe también se acompaña de ANEXOS , esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT) Estos anexos constan de un total de _____ hojas.
3.	Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos: I ☒ Fundamentos del Informe II ☐ Prioridad III ☐ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial IV ☐ Carencia de unidad de la invención V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 29/11/2002	Fecha de terminación de este reporte 21/10/2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 -0 Tx. 523656 epmu d Fax. +49 89 2399 - 4465	Funcionario Autorizado Beeck, M Teléfono No. +49 89 2399 - 8473

Formato PCT/IPEA/409 (portada) (julio 1998)

54

I. Base del informe

1. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional *(las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anejan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17):*

☒ La descripción:
páginas 1 - 8, como se presentaron originalmente
páginas _____, presentadas con la solicitud de examen
páginas _____, presentadas junto con la carta del _____.

☒ Las reivindicaciones:
páginas 1 - 17, como se presentaron originalmente
páginas _____, como se modificaron (junto con cualquier declaración bajo el artículo 19)
páginas _____, presentadas con la solicitud de examen
páginas _____, presentadas junto con la carta del _____.

2. Respecto al **lenguaje**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa en este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____ el cual es:

- ☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1 (b)).
☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3(b)).
☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a cualquier **secuencia de nucleótido y/o amino ácidos** divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada, ha sido entregada.
☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado.

4. Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____,
☐ las reivindicaciones, Nos. _____,
☐ los dibujos, página _____.

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)):

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1 - 17	NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1 - 17	NO
Aplicación industrial (AI)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1 - 17	NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada

HOJA SEPARADA

SECTION V:

- 1) Los documentos están numerados de acuerdo a su secuencia en el informe de búsqueda.
- 2) Composiciones farmacéuticas que comprenden gaboxadol granulado fundido, PEG 6000, almidon de maíz y CaHPO_4 ya son conocidos del documento D1 (ver página 4, renglones 1 y 22, página 9, renglón 1, página 11, renglón 10, y figura 3).

Por lo anterior el objeto de las reivindicaciones 1 a 17 no es novedoso (artículo 33 (2) del PCT).

57

Radicacion : 03106164 00000000 Folios: 5/
 Fecha (AMD): 2003-12-02 17:45:10
 tramite : 011 PCI-PAIENI 3/9 FASE NAU1 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 81,753
 FECHA : NOVIEMBRE 10 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	19923924	10/11/2003	40,001,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUS	400,000.00
		TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Qslo

03003-041-008-7

Folios: 3/

Radicacion : 83106164 000000000

Fecha (AMD): 2003-12-02 17:43:18

Tramite : 011 PCI-PALENI 3/9 FASE NUCI 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	(X)
MODELO DE UTILIDAD	()	(X)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
- Descripción de la invención.	()	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(X)
COMPLETA ()	()	()
INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	()	()
INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	()	()
INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Edwin Novaro

Fecha: 02-12-2003



Folio 59

2020
Bogotá DC

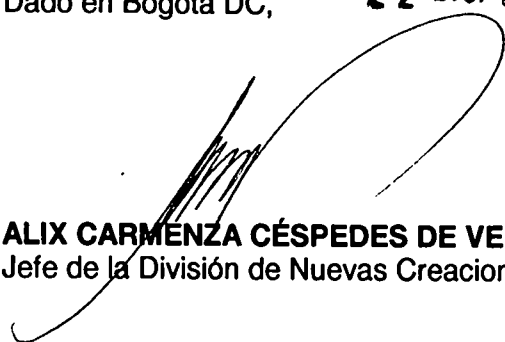
Doctor(a)
EMILO FERRERO
Apoderado(a)
H. Lundbeck A/S

REFERENCIA:	Radicación No.	03 - 106164
	Solicitud Internacional	PCT/DKS02/00332
	Fecha inicio fase nacional	21/12/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1485
	Folios	001

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 Unica 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.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

22 DIC. 2003


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones