Q.F.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

0205

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

1. **EXPEDIENTE No.** 04-16758

54. **TITULO** COMPOSICION CRISTALINA QUE CONTIENE ESCITALOPRAM

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K31/34

71. **SOLICITANTE** H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO Valvy-Copenhagen, Dinamarca

74. **APODERADO** EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

(FORMA P 10)

57

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

04 016758 00

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 04016758 00000000 Folios: 36 ón
Fecha (DD): 2004-02-25 17:21:29
Tramite : 011 PCT-PATENT A/P FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS SOLICITUDES

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: 9, Ottilavej,
DK-2500 Valby-Copenhagen,
Dinamarca
Domicilio: Valby-Copenhagen,
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. Troels Volsgaard CHRISTENSEN
Riffelhavevej 15,
DK-4300 Holbæk,
Dinamarca

2. Ken LILJEGREN
Langkær Vænge 10,
DK-3500 Værløse,
Dinamarca

3. Michiel Onne ELEMA
Victor Bendix Gade 11, 2th,
DK-2100 København Ø,
Dinamarca

4. Lene ANDRESEN
Myrholmen 53,
DK-2760 Måløv,
Dinamarca

5. Shashank MAHASHABDE
13 Village Road,
Kendall Park,
New Jersey 08824
Estados Unidos de América

6. Sebastian P. ASSENZA
15 Truxton Lane,
Fort Salonga,
New York 11768
Estados Unidos de América

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/DK02/00513 Fecha: 25 de julio de 2002

Publicación Interancional No. WO 03/011278 A1 Fecha: 13 de febrero de 2003

6 **Título (54)**

COMPOSICIÓN CRISTALINA QUE CONTIENE ESCITALOPRAM

7 **Clasificación Internacional (51)** A61K 31/34

8 **Prioridad** SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
DK	31 de julio de 2001	PA 2001 01164

80
N

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la manera cómo la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1.- Partículas cristalinas de oxalato de escitalopram, caracterizadas porque el tamaño medio de las partículas de los cristales es de por lo menos 40 µm.

2.- Partículas cristalinas de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas porque el tamaño medio de las partículas de los cristales se halla en el intervalo de 50 a 200 µm.

3.- Método para la manufactura de partículas cristalinas de oxalato de escitalopram de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el método comprende el enfriamiento gradual de una solución de oxalato de escitalopram en un sistema solvente adecuado, desde una primera temperatura a una segunda temperatura, sin dejar de mantener un gradiente de enfriamiento controlado, y el sembrado de oxalato de escitalopram en dicha solución mediante la adición de cristales de oxalato de escitalopram durante dicho enfriamiento, seguido por un tiempo de permanencia a dicha segunda temperatura.

4.- El método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque el tamaño medio de la partículas de los cristales es de por lo menos 40 µm, preferentemente en el intervalo de 50 a 200 µm.

5.- El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4 caracterizado porque el sistema solvente comprende uno más alcoholes y opcionalmente agua.

6.- El método de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el sistema solvente es etanol.

9 **Comprobante de pago No.:** 04 -8.098 **Fecha:** 2 de febrero de 2004

10 **Anexos:**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 422.000.oo.
- [ ] Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [x] 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

DLM

[redacted]
CARRERA 9 Nº 72-35
BOGOTÁ, D.E. - COLOMBIA

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

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

H. LUNDBECK A/S

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

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento 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 Nº 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

Signature — Firma

John Meldahl Petersen
Patent Department

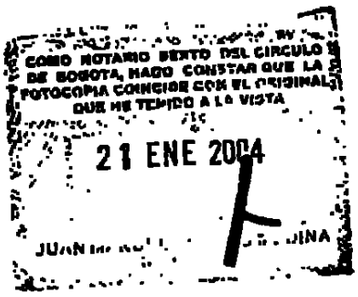
© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA Nº 12.1.1.2.5)

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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



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

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
notario público

Derechos: 200,- DKK.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

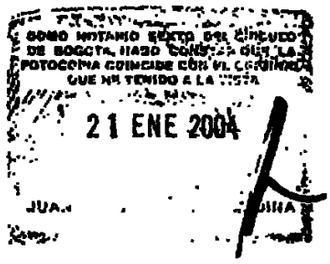
SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE
ILSE GREBY
COPENHAGUE, EL 10 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

INGER ELGAARD

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE TENGO [illegible]

21 ENE 2004

Notary public of
Denmark


21 ENE 2004

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

5
6

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 incorporated under the provisions of the Company Legislation of the Kingdom of Denmark.

Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist

THE TRUE SIGNATURE OF
PIA SØDEQUIST
14 MAI 1998
FOR THE MINISTER OF FOREIGN AFFAIRS.
E.A.
INGER ELGAARD

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA ... 21 ENE 2004

KAMPMANNSGADE 1 1780 KOBENHAVN V TELEFON 33 30 77 00 EKSPEDITIONSTID 10.00 - 15.00

C O N S U L A D O D E C O L O M B I A

No 33-98

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

C E R T I F I C A :

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

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

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

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

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

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

CONSULADO DE COLOMBIA
COPENHAGUE
21 ENE 2004

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL -1 PM 2:40

C 5 1 2 4 8

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

21 ENE 2004

DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME TUVIERO A LA VISTA

7
8

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 **GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en 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)

8
9

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 (Aparece un simbolo)
ERHVERVSMINISTERIET

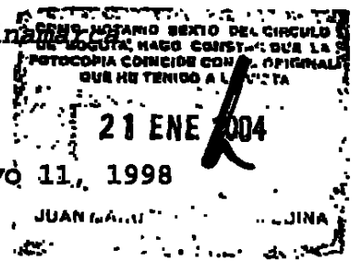
La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

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

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

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

---

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

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

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

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

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

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
05483
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 ENE 2004
JUAN [illegible] DIAZ [illegible]

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Jaime A Gorarito

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 14 JUL 1998

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 ENE 2004

JUAN ... OTERO MEDINA

CAVELIER
AB GAD S

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

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

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 ENE 2004
JUAN [illegible] MEDINA

Acepto:

EMILIO FERRERO
T.P.A. Nº 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá,,D. C. 14 AGO. 1998

Ante Mí, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Comparecí(eron)

2877924

438019

832 — 31929

CARO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 ENE 2004

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta Diligencia.

PABLO MENDEZ

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 February 2003 (13.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/011278 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/34, 9/14

(21) International Application Number: PCT/DK02/00513

(22) International Filing Date: 25 July 2002 (25.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA 2001 01164 31 July 2001 (31.07.2001) 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)*: CHRISTENSEN, Troels, Volsgaard [DK/DK]; Riffelhavevej 15, DK-4300 Holbæk (DK). LILJEGREN, Kea [DK/DK]; Langkær Vænge 10, DK-3500 Værløse (DK). ELEMA, Michiel, Ouse [NL/DK]; Victor Bendix Gade 11, 2 th, DK-2100 København Ø (DK). ANDRESEN, Lene [DK/DK]; Rødovrevej 220C, 1 tv, DK-2610 Rødovre (DK). MAHASHABDE, Shashank [US/US]; 13 Village Road, Kendall Park, NJ 08825 (US). ASSENZA, Sebastian, P. [US/US]; 15 Truxton Lane, Fort Salonga, NY 11768 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, 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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, 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 03/011278 A1

(54) Title: CRYSTALLINE COMPOSITION CONTAINING ESCITALOPRAM

(57) Abstract: Crystalline particles of escitalopram oxalate with a particle size of at least 40μm is disclosed. Method for the manufacture of said crystalline particles and pharmaceutical compositions comprising said crystalline particles are also disclosed.

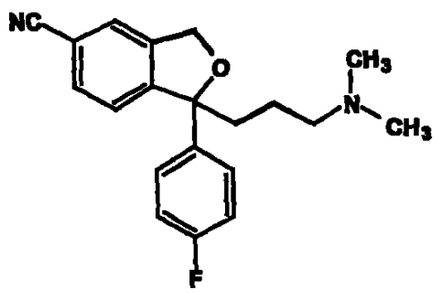
12
13

Crystalline composition containing Escitalopram

The present invention relates to crystalline preparations of the oxalate salt of the compound escitalopram (INN-name), which is the S-enantiomer of the well-known antidepressant drug citalopram, i.e. (S)-1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitrile oxalate.

Background of the Invention.

Citalopram is a well-known antidepressant drug that has the following structure:



It is a selective, centrally active serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) reuptake inhibitor, accordingly having antidepressant activities.

Citalopram was first disclosed in DE 2,657,013, corresponding to US 4,136,193. This patent publication describes the preparation of citalopram by one method and outlines a further method, which may be used for preparing citalopram. The citalopram prepared was isolated in crystalline form as the oxalate, the hydrobromide and the hydrochloride salt, respectively. Furthermore, the citalopram base was obtained as an oil (B.P. 175 °C/0.03 mmHg). The publication also outlines the manufacture of tablets containing salts of citalopram. Citalopram is marketed as the hydrobromide and the hydrochloride, respectively.

Escitalopram, the pharmaceutical activity thereof and crystalline escitalopram oxalate are disclosed in US Patent No 4,943,590. Methods for preparation of pharmaceutical preparations of escitalopram are outlined.

Citalopram is marketed in a number of countries as a tablet prepared by compression of granulated citalopram hydrobromide, lactose and other excipients.

It is well recognised that preparation of tablets with a reproducible composition requires that all the dry ingredients have good flow properties. In cases, where the active ingredient has good flow properties, tablets can be prepared by direct compression of the ingredients. However, in many cases the particle size of the active substance is small, the active substance is cohesive or has poor flow properties.

Further, active substances with a small particle size mixed with excipients having a larger particle size will typically segregate or de-mix during the tabletting process.

The problem of small particle size and poor flowability is conventionally solved by enlarging the particle size of the active substance, usually by granulation of the active ingredient either alone or in combination with a filler and/or other conventional tablet ingredients.

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

An alternative to the "wet" granulation method is the "melt" granulation, which is also known as the "thermal plastic" granulation process, where a low melting solid is used as the granulation agent. Initially, the dry solids are blended and heated until the binder melts. As the binder is liquefied and spreads over the surface of the particles, the particles will adhere to each other and form granules. The binder solidifies upon cooling forming a dry granular product.

Wet granulation as well as melt granulation are energy intensive unit operations requiring complicated and expensive equipment as well as technical skill.

If the active ingredient, however, has suitable flow properties, then the granulation step can be avoided and tablets may be prepared by direct compression which is a cheaper production method.

The process used for the preparation of citalopram hydrobromide results in a product with a very small particle size around 2-20 μm that, as many other particulate products with a small particle size, has very poor flow properties. Thus, in order to achieve appropriate dosing of the citalopram hydrobromide during tabletting, it was considered necessary to make a granulate of citalopram hydrobromide with larger particle size and improved flow properties.

The citalopram tablet that is marketed is a tablet made from granulated citalopram hydrobromide with various excipients.

We have found that escitalopram has significantly different solubility and salt formation properties from the citalopram racemate. For example, the only pharmaceutically crystalline salt known so far is the oxalate, whereas the citalopram racemate forms crystalline hydrobromide and hydrochloride salts as well.

The escitalopram oxalate product prepared by crystallisation from acetone as outlined in US Patent No 4,943,590 has, as the citalopram hydrobromide product described above, a very small particle size around 2-20 μm resulting in similarly poor flow properties.

In view of the fact that direct compression is much simpler and cheaper than the processes involving granulation there is a desire for larger crystals of escitalopram or pharmaceutical acceptable addition salts thereof.

Extensive laboratory and full-scale research has resulted in a new and inventive crystallisation process producing larger crystalline particles of escitalopram oxalate, i.e. particles of a size comparable to the size of the filler. Said particles are useful for the manufacture of directly compressed tablets. Accurate dosing in capsules may also be with such large particles.

Objects of the Invention

It is the object of the present invention to provide large crystalline particles of escitalopram oxalate suitable for use in direct compression.

A second object of the invention is to provide a method for manufacture of large crystalline particles of escitalopram oxalate.

A third object of the invention is to provide a novel pharmaceutical unit dosage form containing large crystalline particles of escitalopram oxalate, wherein said unit dosage form may be a tablet, which preferably may be prepared by direct compression, or a capsule.

Summary of the Invention

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

Crystalline particles of escitalopram oxalate with a median particle size of at least 40 µm and suitable for use in a solid unit dosage form.

A method for the manufacture of crystalline particles of escitalopram oxalate having a median particle size of at least 40 µm and suitable for use in a solid unit dosage form wherein said method comprises that a solution of escitalopram oxalate in a suitable solvent system at a first temperature is gradually cooled down to a second temperature maintaining a controlled cooling profile and seeding the crystallisation batch by addition of crystals of escitalopram oxalate at least once during the cooling and followed by a holding time at said second temperature whereupon said crystals are isolated by conventional solid/liquid separation techniques.

A solid unit dosage form comprising escitalopram prepared by direct compression of a mixture of escitalopram base or a pharmaceutically acceptable salt thereof and pharmaceutically acceptable excipients, or by filling of said mixture in a hard gelatine capsule.

The direct compression of escitalopram, a filler and other pharmaceutically acceptable excipients into tablets has the great advantage, that the granulation and a drying step is avoided. Further, as the granulation step is avoided, it is no longer necessary to add a binding agent.

As used herein, "escitalopram oxalate" means any addition salt consisting of escitalopram, oxalic acid and optionally water. Examples of such salts are the hydrogen oxalate salt of escitalopram, i.e. the salt consisting of one molecule of escitalopram per molecule of oxalic acid, as well as the oxalate salt of escitalopram, i.e. the salt consisting of two molecules of escitalopram per molecule of oxalic acid.

As used herein, "crystalline particles" means any combination of single crystals, aggregates and agglomerates.

As used herein, "direct compression" means that the solid unit dosage form is prepared by compression of a simple mixture of the active ingredient and excipients, without the active ingredient having been subjected to an intermediate granulation process in order to embed it in a larger particle and improve its fluidity properties.

As used herein, "binder" means an agent, which is used in wet or melt granulation processes and acts as a binder in the granulated product.

As used herein, "particle size distribution" means the cumulative volume size distribution of equivalent spherical diameters as determined by laser diffraction at 1 bar dispersive pressure in a Sympatec Helos equipment. "Median particle size", correspondingly, means the median of said particle size distribution.

As used herein, "refluxing temperature" means the temperature at which the solvent or solvent system refluxes or boils at atmospheric pressure.

As used herein, "cooling profile" means the temperature of the crystallisation batch as a function of time.

As used herein, "cooling rate" means the decrease in temperature per time unit.

Thus in one embodiment of the present invention the crystalline particles of escitalopram oxalate have a median particle size of at least 40 µm, preferably in the range of 50 – 200 µm.

Flow, segregation and demixing properties and, hence, the suitability of the escitalopram oxalate crystals for direct compression depend, besides the median particle size, on the particle side distribution.

In another embodiment of the present invention crystalline particles of escitalopram oxalate having a median particle size of at least 40 μm, preferably in the range of 50 – 200 μm, and suitable for use in a solid unit dosage form are crystallised from a solution of escitalopram oxalate in a suitable solvent system. Said solvent system may comprise one or more alcohols and optionally water, preferably the solvent system is ethanol. Escitalopram oxalate is preferably dissolved in the solvent system at a temperature in the range between 50 °C and the refluxing temperature of the solvent system, preferably between 60 °C and the refluxing temperature and more preferred between 70 °C and the refluxing temperature, suitably the escitalopram oxalate is dissolved at the refluxing temperature. The amounts of pharmaceutically acceptable salt of escitalopram and solvent used are preferably corresponding to a solvent:solute weight ratio in the range of 0.05:1 to 0.6:1, more preferred 0.1:1 to 0.5:1 and most preferred 0.2:1 to 0.4:1. The solution of escitalopram oxalate is gradually cooled down to the temperature, at which the crystals will be isolated from the mother liquor, in the range of 0-20 °C, preferably 0-15 °C, and more preferred 7-15 °C maintaining a controlled cooling profile so that the cooling rate in an initial cooling period does not exceed 0.6 °C/min, and preferably the cooling rate is kept within the range of 0.2 – 0.4 °C/min, and said initial cooling period extends until the temperature of the crystallisation batch is below 60 °C, preferably below 50 °C and more preferred below 40 °C, suitably the cooling rate may be kept in this range for the entire cooling. The crystallisation batch is seeded by addition of crystals of escitalopram oxalate at least once during the cooling time in order to avoid excessive supersaturation with respect to escitalopram oxalate and resulting spontaneous crystallisation into small crystalline particles. The seeding is preferably repeated in order to ensure constant presence of crystalline escitalopram oxalate during the cooling, suitably the crystallisation batch is seeded semicontinuosly until crystallisation has started. The crystallisation batch is kept at said second temperature for a holding time for crystal growth for at least 1 hour, preferably in the range of 4 to 24 hours and more preferred 6 to 12 hours. After said holding time, the crystalline particles of escitalopram are

isolated from the mother liquor using conventional separation techniques, e.g. filtration.

In one embodiment of the invention, the present invention relates to a tablet prepared from a mixture of large crystalline particles of escitalopram oxalate with a median particle size of at least 40 µm, preferably in the range of 50 – 200 µm and pharmaceutically acceptable excipients. Preferably the tablet is prepared by direct compression.

In another embodiment, the present invention relates to a capsule prepared by filling a mixture of large crystalline particles of escitalopram oxalate with a median particle size of at least 40 µm, preferably in the range of 50 – 200 µm and pharmaceutically acceptable excipients in a hard gelatine capsule.

Preferably, the solid unit dosage forms according to the invention do not contain a binder.

The solid unit dosage form according to the invention may contain 1-60% w/w active ingredient calculated as escitalopram base, preferably 4-40% w/w active ingredient calculated as escitalopram base, and more preferred 6-10% w/w active ingredient calculated as escitalopram base. Suitably, the solid unit dosage form of the invention contains 8% w/w active ingredient calculated as escitalopram base.

The solid unit dosage form according to the invention may contain a filler selected from lactose, or other sugars e.g. sorbitol, mannitol, dextrose and sucrose, calcium phosphates (dibasic, tribasic, hydrous and anhydrous), starch, modified starches, microcrystalline cellulose, calcium sulphate and/or calcium carbonate. In a preferred embodiment, the solid unit dosage form of the invention does not contain lactose.

Suitably the filler is a microcrystalline cellulose such as ProSolv SMCC90 manufactured by Penwest Pharmaceuticals or Avicel PH 200 manufactured by FMC Corporation.

Besides the active ingredient and filler, the solid pharmaceutical unit dosage forms may include various other conventional excipients such as disintegrants and optionally minor amounts of lubricants, colorants and sweeteners.

Lubricants used according to the invention may suitably be one or more selected from the group comprising metallic stearates (magnesium, calcium, sodium), stearic acid, wax, hydrogenated vegetable oil, talc and colloidal silica.

Preferably the lubricant is one or more selected from the group comprising talc, magnesium stearate or calcium stearate. Suitably the lubricant is a combination of talc and magnesium stearate. The weight percent of magnesium stearate in the solid unit dosage form is preferably in the range of 0.4% to 2%, and more preferred in the range of 0.7% to 1.4%.

Disintegrants include sodium starch glycolate, croscarmellose, crospovidone, low substituted hydroxypropylcellulose, modified cornstarch, pregelatizined starch and natural starch. Suitably the disintegrant is croscarmellose such Ac-Di-Sol manufactured by FMC.

Optionally the solid, pharmaceutical unit dosage form of the invention may be coated. Suitably the coating is a film coating based on conventional coating mixtures such as Opadry OY-S-28849, white manufactured by Colorcon.

The solid, pharmaceutical unit dosage form of the invention may be prepared by conventional methods using a tablet press with forced feed capability.

The filled, hard gelatine capsule of the invention may be prepared by conventional methods using a capsule filler suitable for powder filling.

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

A wet filter cake obtained by precipitation of crude escitalopram oxalate by mixing of ethanolic solutions of escitalopram and oxalic acid, respectively, and containing approximately 35 kg escitalopram oxalate was suspended in 322 L ethanol. The material was dissolved by heating to reflux, and 150 L ethanol was removed by distillation. Cooling was applied, and the mixture was cooled from reflux to 15 °C with a cooling rate between 0.2 and 0.5 °C/min in the temperature interval 80 to 40 °C. During cooling, the mixture was seeded with escitalopram oxalate at 75, 65 and 60 °C (10 g each time). The crystallisation mixture was kept at 15 °C for 10 hours before the crystalline escitalopram oxalate was isolated. Purified escitalopram oxalate (27.7 kg, 58,2% of theory) was obtained by filtration of the crystallisation mixture, washing with ethanol and drying of the filter cake. Particle size distribution for the resulting escitalopram oxalate is listed in table 1.

Table 1: Particle size distribution (Sympatec Helos) for escitalopram oxalate crystals and ProSolv SCMC90

Quantile (%)	Example 1 (µm)	ProSolv SCMC90 (µm)
90	455	291
50	163	130
10	13	37

Example 2

Tablet prepared by direct compression of large crystalline particles of escitalopram oxalate.

Tablet ingredients:

Tablet core		
Escitalopram oxalate	2554 g	(10.2 % w/w)
Talc	1400 g	(5.6 % w/w)
ProSolv SMCC90	19896 g	(79.6 % w/w)
Ac-Di-Sol	900 g	(3.6 %
Magnesium stearate	250 g	(1.0 % w/w)
Film coating		
Opadry OY-S-28849, white	625 g	(2.5 % w/w of core weight)

Crystalline particles of escitalopram oxalate from example 1 and talc were sieved through 710 µm screen and blended at 6 rpm for 15 min in a 100 litre Bohle PTM 200 mixer. ProSolv SMCC90 and Ac-Di-Sol were added and blending continued for 15 min. Magnesium stearate was sieved through 710 µm screen and added and blending continued for 3 min.

25 kg of the resulting mixture was tabletted (125.000 tablets/hour) on a Korsch PH 230 tablet press fitted with oblong, embossed, scored 5,5 x 8 mm punches. Tablet core weight was set to 125 mg. The nominal yield was 200.000 tablets. The tablet press was run until the mixture level was just above the forced feeder, i.e. the tabletting was continued as long as possible in order to identify possible segregation tendencies in the last quantities of mixture. The tablets produced had satisfactory technical properties.

Claims

1. Crystalline particles of escitalopram oxalate, characterised in that the median particle size of the crystals is at least 40 µm.

2. Crystalline particles according to claim 1, characterised in that the median particle size of the crystals is in the range of 50-200 µm.

3. Method for manufacture of crystalline particles of escitalopram oxalate according to any of claims 1-2, characterised in that the method comprises gradual cooling of a solution of escitalopram oxalate in a suitable solvent system from a first temperature to a second temperature while maintaining a controlled cooling profile and seeding said solution of escitalopram oxalate by addition of crystals of escitalopram oxalate during said cooling followed by a holding time at said second temperature.

4. The method according to claim 3, characterised in that the median particle size of the crystals is at least 40 µm, preferably in the range of 50 – 200 µm.

5. The method according to any of claims 3-4, characterised in that the solvent system comprises one or more alcohols and optionally water.

6. The method according to claim 5, characterised in that the solvent system is ethanol.

7. The method according to any of claims 3-6, characterised in that the solute:solvent weight ratio is in the range of 0.05:1 to 0.6:1, preferably 0.1:1 to 0.5:1 and more preferred 0.2:1 to 0.4:1.

8. The method according to any of claims 3-7, characterised in that said first temperature is in the range between 50 °C and the refluxing temperature of the solvent system, preferably between 60 °C and the refluxing temperature and more preferred between 70 °C and the refluxing temperature.

9. The method according to any of claims 3-8, characterised in that said second temperature is in the range of 0-20 °C, preferably 0-15 °C and more preferred 7-15 °C.

10. The method according to any of claims 3-9, characterised in that said controlled cooling profile comprises an initial cooling period where the cooling rate is kept within a fixed range.

11. The method according to claim 10, characterised in that said initial cooling period covers the period until the temperature is below 60 °C, preferably below 50°C, and more preferred below 40 °C.

12. The method according to any of claims 10-11, characterised in that said cooling rate is kept within the range of 0 – 0.6 °C/min, preferably in the range of 0.2 –0.4 °C/min.

13. The method according to any of claims 3-12, characterised in that said seeding is done two or more times during the initial cooling.

14. The method according to any of claims 3-13, characterised in that said holding time is at least 1 hour, preferably in the range of 4 to 24 hours and more preferred 6 to 12 hours.

15. The method according to any of claims 3-14, characterised in that the crystalline particles after said holding time is isolated from the mother liquor by conventional solid/liquid separation techniques, preferably by filtration.

16. A solid unit dosage form comprising crystalline particles of escitalopram oxalate according to any of claims 1-2.

17. The solid unit dosage form according to claim 16, characterised in that it is a tablet prepared by direct compression of a mixture of escitalopram oxalate and pharmaceutically acceptable excipients.

18. The solid unit dosage form according to claim 17, characterised in that it the tablet is coated.

19. The solid unit dosage form according to claim 16, characterised in that it is prepared by filling a mixture of escitalopram oxalate and pharmaceutically acceptable excipients in a hard gelatine capsule.

20. The solid unit dosage form according to any of claims 16-19, characterised in that it does not contain a binder.

21. The solid unit dosage form according to any of claims 16-20, characterised in that it contains 1-30% w/w active ingredient calculated as escitalopram base, preferably 4-20% w/w active ingredient calculated as escitalopram base and more preferred 6-10% w/w active ingredient calculated as escitalopram base.

22. The solid unit dosage form according to any of claims 16-21, characterised in that it contains a filler selected from lactose, sugars, preferably sorbitol, mannitol, dextrose, and/or sucrose, calcium phosphates, preferably dibasic, tribasic, hydrous and/or anhydrous, starch, modified starches, microcrystalline cellulose, calcium sulfate and/or calcium carbonate.

23. The solid unit dosage form according to claim 22, characterised in that the filler is a microcrystalline cellulose, such as ProSolv SMCC90 or Avicel PH 200.

24. The solid unit dosage form according to any of claims 16-23, characterised in that it contains a lubricant selected from metallic stearates (magnesium, calcium, sodium), stearic acid, wax, hydrogenated vegetable oil, talc and colloidal silica.

25. The solid unit dosage form according to claim 24, characterised in that the lubricant is one or more selected from the group of talc, magnesium stearate and calcium stearate.

26. The solid unit dosage form according to claim 25, characterised in that the lubricant is a combination of talc and magnesium stearate.

27. The solid unit dosage form according to claim 26, characterised in that the weight percent of magnesium stearate calculated on the weight of the solid dosage form is preferably in the range of 0.4% to 2%, preferably 0.7% to 1.4%.

28. The solid unit dosage form according to any of claims 16-27, characterised in that it is substantially free of lactose.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK 02/00513

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: A61K 31/34, A61K 9/14
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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0347066 A1 (H. LUNDBECK A/S), 20 December 1989 (20.12.89) --	1-28
A	WO 0122941 A1 (H. LUNDBECK A/S), 5 April 2001 (05.04.01) --	1-28

☐ 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	Date of mailing of the international search report
30 October 2002	05 -11- 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 Göran Karlsson/EÖ Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

30/09/02

International application No.
PCT/DK 02/00513

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0347066 A1	20/12/89	SE 0347066 T3	
		AT 119896 T	15/04/95
		AU 623144 B	07/05/92
		AU 3629589 A	04/01/90
		CA 1339568 A	02/12/97
		CY 2081 A	16/10/98
		DE 68921672 D,T	27/07/95
		DK 11593 A	01/02/93
		DK 170280 B	24/07/95
		DK 259989 A	15/12/89
		ES 2068891 T	01/05/95
		FI 91527 B,C	31/03/94
		FI 98627 B,C	15/04/97
		FI 892823 A	15/12/89
		FI 941829 A	20/04/94
		FI 20000507 A	06/03/00
		GB 8814057 D	00/00/00
		GR 3015889 T	31/07/95
		HK 139596 A	02/08/96
		HU 211460 B	28/11/95
		HU 9500496 A	28/09/95
		IE 65734 B,L	15/11/95
		IE 891859 L	14/12/89
		IL 90465 A	24/01/95
		JP 2036177 A	06/02/90
		JP 3038204 B	08/05/00
		JP 3044253 B	22/05/00
		JP 11292867 A	26/10/99
		MX 9203346 A	31/08/92
		NO 172892 B,C	14/06/93
		NO 892447 A	15/12/89
		NZ 229426 A	21/12/90
		PT 90845 A,B	29/12/89
		US RE34712 E	30/08/94
		US 4943590 A	24/07/90
		ZA 8904476 A	25/04/90
WO 0122941 A1	05/04/01	AU 7405000 A	30/04/01
		EP 1220658 A	10/07/02

PCT REQUEST

381 WO

Duplicate of original printed on 25.07.2002 01:30:58 PM

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 01.06.2002)
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	381 WO
I	Title of Invention	CRYSTALLINE COMPOSITION CONTAINING ESCITALOPRAM
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)	CHRISTENSEN, Troels, Volsgaard
III-1-5	Address:	Riffelhavevej 15 DK-4300 Holbæk Denmark
III-1-6	State of nationality	DK
III-1-7	State of residence	DK

PCT REQUEST

381 WO

Duplicate of original printed on 25.07.2002 01:30:58 PM

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)	LILJEGREN, Kan
III-2-5	Address:	Mølledalen 30 Jonstrup DK-3500 Værløse 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)	ELEMA, Michiel, Onne
III-3-5	Address:	Victor Bendix Gade 11, 2 th DK-2100 København Ø Denmark
III-3-6	State of nationality	NL
III-3-7	State of residence	DK
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	ANDRESEN, Lene
III-4-5	Address:	Rødovrevej 220C, 1 tv DK-2610 Rødovre Denmark
III-4-6	State of nationality	DK
III-4-7	State of residence	DK
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	MAHASHABDE, Shashank
III-5-5	Address:	13 Village Road Kendall Park, NJ 08825 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

PCT REQUEST

381 WO

Duplicate of original printed on 25.07.2002 01:30:58 PM

III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	ASSENZA, Sebastian, P.
III-6-5	Address:	15 Truxton Lane Fort Salonga, NY 11768 United States of America
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	US
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 BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK 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
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

PCT REQUEST

381 WO

Duplicate of original printed on 25.07.2002 01:30:58 PM

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	31 July 2001 (31.07.2001)	
VI-1-2	Number	PA 2001 01164	
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	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	-
IX-2	Description	10	-
IX-3	Claims	4	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	21	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	

24
25

PCT REQUEST 381 WO

Duplicate of original printed on 25.07.2002 01:30:58 PM

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1-1	Name	H. LUNDBECK A/S
X-1-2	Name of signatory	MEIDAHL PETERSEN, John
X-1-3	Capacity	Director of Corporate Patents
X-2	Signature of applicant, agent or common representative	
X-2-1	Name (LAST, First)	CHRISTENSEN, Troels, Volsgaard
X-3	Signature of applicant, agent or common representative	
X-3-1	Name (LAST, First)	LILJEGREN, Ken
X-4	Signature of applicant, agent or common representative	
X-4-1	Name (LAST, First)	ELEMA, Michiel, Onne
X-5	Signature of applicant, agent or common representative	
X-5-1	Name (LAST, First)	ANDRESEN, Lene
X-6	Signature of applicant, agent or common representative	
X-6-1	Name (LAST, First)	MAHASHABDE, Shashank
X-7	Signature of applicant, agent or common representative	
X-7-1	Name (LAST, First)	ASSENZA, Sebastian, P.

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
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

PCT REQUEST

381 WO

Duplicate of original printed on 25.07.2002 01:30:58 PM

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE NLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

PATENT COOPERATION TREATY

26
2X

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

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

Date of mailing (day/month/year)	
15 January 2003 (15.01.03)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
381 WO	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/DK02/00513	25 July 2002 (25.07.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
LILJEGREN, Ken Rottergasse 3 A-2560 Berndorf Austria	DK	DK
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [ ] the name [X] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
LILJEGREN, Ken Langkær Vænge 10 DK-3500 Værløse Denmark	DK	DK
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Diana NISSEN (Fax 338 8970)
Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Telephone No. (41-22) 338 8054

Form PCT/IB/308 (March 1994) 006386885

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To: Plougmann & Vingtoft

- 4 NOV. 2002

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

Date of mailing (day/month/year)	
25 October 2002 (25.10.02)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
381 WO	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/DK02/00513	25 July 2002 (25.07.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
LILJEGREN, Ken Møliedalen 30 Jonstrup DK-3500 Værløse Denmark	DK	DK
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [ ] the name [X] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
~~LILJEGREN, Ken~~ Rottergasse 3 A-2560 Berndorf ~~Austria~~	DK	DK
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[X] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Peter WIMMER (Fax 338 8970)
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

Form PCT/IB/306 (March 1994) 005214590

381 WO

28

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

PETERSEN, John Meidahl
H.LUNDBECK A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby-Copenhagen
DANEMARK

PCT

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

Date of mailing *(day/month/year)*	28.03.2003

Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTIFICATION
381 WO	

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/DK02/00513	25/07/2002	31/07/2001

Applicant
H. LUNDBECK A/S et al.

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.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Senkel, H Tel.+49 89 2399-8071

Form PCT/IPEA/416 (July 1992)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
381 WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/DK02/00513	25/07/2002	31/07/2001

International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC
A61K31/34

Applicant
H. LUNDBECK A/S et al.

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 report
   - 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 Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations suporting 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	Date of completion of this report
13/02/2003	28.03.2003
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 Toulacis, C Telephone No. +49 89 2399 8638

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1994)

30
3

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/DK02/00513

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:

1-10 as originally filed

Claims, No.:

1-28 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:

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	1-28
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-28
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-28
	No:	Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

V

Claims 1-28

(N) Crystalline particles of escitalopram oxalate, characterized in that the median particle size of the crystals is at least 40 µm, are not disclosed in the documents cited in the search report (claim 1).
The same applies to the method for the manufacture of said crystalline particles (claim 3), and to a solid unit dosage form comprising said crystalline particles (claim 16).

(IS) The object of the present application is to provide large crystalline particles of escitalopram, which are suitable for the direct compression of a solid pharmaceutical dosage form (page 3, lines 8-34).
Said object has been achieved by providing crystalline particles of escitalopram having a certain median particle size (at least 40 µm). Such crystalline particles of escitalopram show good flow properties and can be directly tabletted (description; examples 1 and 2).
This is not suggested by the documents cited in the search report.
Document EP 0347066 (D1) discloses the preparation of the two enantiomers of citalopram as such. The document is silent about the particle size of the crystalline particles and the problem of direct tabletting.
Document WO 01/22941 (D2) is directed to melt granulated compositions and modified release dosage forms prepared therefrom.

(IA) The industrial applicability is beyond any doubt.

Traducción

33
34

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	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
381 WO		
Solicitud Internacional No.	Fecha de presentación internacional (*día/mes/año*)	Fecha de prioridad (*día/mes/año*)
PCT/DK02/00513	25/07/2002	31/07/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC		
A61K 31/34		
Solicitante		
H. LUNDBECK A/S et al.		

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 **4** 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	Fecha de terminación de este reporte
13/02/2003	28/03/2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina europea de Patentes D-80298 Munich Tel.: +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax.: +49 89 2399-4465	Funcionario Autorizado Toulacis, C Teléfono No. +49 89 2399 8638

Formato PCT/IPEA/409 (portada) (enero 1994)

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 anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17)):*

☒ La descripción:
páginas 1 – 10, como se presentaron originalmente

☒ Las reivindicaciones:
números 1 – 28, como se presentaron originalmente

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 necesarias:

35
36

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	1 – 28	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones	1 – 28	SI
	Reivindicaciones		NO
Aplicación industrial (AI)	Reivindicaciones	1 –28	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja anexa

V.

Reivindicaciones 1 – 28

(N) Partículas cristalinas de oxalato de escitalopram, caracterizado en que el tamaño de partícula medio de los cristales es por lo menos 40 µm, no se revelan en los documentos citados en el informe de búsqueda (reivindicación 1).

Lo mismo aplica para el método de manufactura de dichas partículas cristalinas (reivindicación 3), y para una forma de dosificación de unidad de sólido que comprende dichas partículas cristalinas (reivindicación 16).

(IS) El objeto de la presente solicitud es el de proporcionar partículas cristalinas grandes de escitalopram, las cuales son apropiadas para la compresión directa de una forma de dosificación de farmacéutico sólido (página 3, renglones 8-34).

Dicho objeto ha sido alcanzado por medio de la provisión de partículas cristalinas de escitalopram que tienen un cierto tamaño de partícula medio (por lo menos 40 µm). Dichas partículas cristalinas de escitalopram muestran buenas propiedades de fluido y pueden ser directamente tableteadas (descripción; ejemplos 1 y 2).

Esto no es sugerido por los documentos citados en el informe de búsqueda.

El documento EP 0347066 (D1) revela la preparación de los dos enantiómeros de citalopram como tal. Le documento no hace mención acerca del tamaño de partícula de las partículas cristalinas y el problema de tableteado directo.

El documento WO 01/22941 (D2) esta dirigido a composiciones granuladas de fundido y formas de dosificación de liberación modificadas preparado de este modo.

(IA) La aplicabilidad industrial esta mas allá de cualquier duda.

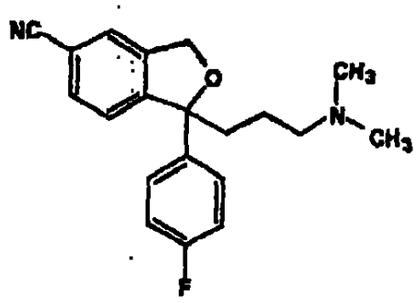
32
30

COMPOSICIÓN CRISTALINA QUE CONTIENE ESCITALOPRAM

La presente invención se refiere a preparaciones cristalinas de la sal oxalato del compuesto escitalopram (nombre según INN) que es el enantiómero S del citalopram, una droga antidepresiva bien conocida, es decir, el oxalato de (S)-1-[3-(dimetilamino)propil]-2-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofuranocarbonitrilo.

Antecedentes de la Invención

El citalopram es una droga antidepresiva bien conocida que tiene la siguiente estructura:



Es un inhibidor selectivo, centralmente activo, de la reabsorción de la serotonina (5-hidroxitriptanina, 5-HT), por lo que tiene actividades antidepresivas.

El citalopram ha sido revelado por primera vez en el documento DE 2,657,013, correspondiente al documento US 4,136,193. En la publicación de dicha Patente se describe la preparación del citalopram mediante un método y se destaca otro método, que puede ser utilizado para preparar el citalopram. El citalopram preparado fue aislado en forma cristalina en forma de sal oxalato, sal bromhidrato y sal clorhidrato, respectivamente. Además, la base de citalopram ha sido obtenida en forma de un aceite (punto de ebullición: 175 °C / 0,03 mm de Hg). En la publicación también se señala la manufactura de tabletas que contienen sales de citalopram. El citalopram es comercializado en forma de sal bromhidrato y clorhidrato, respectivamente.

C208604
JAC/JCC

Él escitalopram, su actividad farmacéutica y el oxalato cristalino de escitalopram, han sido revelados en el documento Patente Estadounidense No.

38
3a

4,943,590. Se Señalan métodos para la preparación de las preparaciones farmacéuticas del escitalopram.

El citalopram es preparado en una cantidad de países en forma de tabletas preparadas por compresión del bromhidrato de citalopram granulado, lactosa y otros excipientes.

Es bien sabido que la preparación de tabletas con una composición reproducible requiere que la totalidad de los ingredientes secos tenga buenas propiedades de escurrimiento. En aquellos casos en los cuales el ingrediente activo tiene buenas propiedades de escurrimiento, las tabletas pueden ser preparadas mediante la compresión directa de los ingredientes. Sin embargo en muchos casos el tamaño de las partículas de la sustancia activa es pequeño, la sustancia activa es cohesiva o su escurribilidad es pobre.

Además, las sustancias activas consistentes en partículas de pequeño tamaño que son mezcladas con excipientes consistentes en partículas de tamaño mayor, típicamente se segregan o desmezclan durante el proceso del tableteado.

El problema del tamaño pequeño de las partículas y de su pobre escurribilidad, puede ser resuelto de manera adecuada mediante el aumento del tamaño de las partículas de la sustancia activa, usualmente por granulación del ingrediente activo, sea sólo sea en combinación con una carga inerte y/o otros ingredientes convencionales para las tabletas

Uno de dichos métodos de granulación es el proceso de la "granulación en húmedo". Mediante la utilización de este método, los sólidos secos (ingredientes activos, carga inerte, ligante, etcétera) son mezclados y humedecidos con agua o con otro agente humectante (por ejemplo, un alcohol) y se acumulan los aglomerados o gránulos de los sólidos humedecidos. Se continúa con la formación de una masa húmeda hasta obtener partículas con un tamaño suficientemente homogéneo, y se procede a secar el producto granulado.

Una alternativa al método de la granulación "en húmedo" es la granulación "en estado fundido", que también es conocida como proceso de granulación "termoplástico", en el cual método se utiliza un sólido de bajo punto de fusión a título de agente de granulación. Inicialmente, los sólidos secos son mezclados y calentados hasta que se funde el ligante A medida que el ligante se funde y se distribuye por sobre la superficie de las partículas, las mismas se adhieren entre sí y forman los gránulos. El ligante se solidifica al enfriarse, con lo cual se forma un producto granular seco.

Tanto la granulación en húmedo como la granulación en fusión son operaciones que requieren unidades de elevado consumo energético, lo cual implica recurrir a equipos complicados y costosos, además de requerir una determinada pericia técnica.

Sin embargo, si los ingredientes activos tienen propiedades de escurrimiento adecuados, entonces el paso de la granulación puede ser evitado y es posible preparar las tabletas por compresión directa, lo cual es un método productivo más económico.

El proceso utilizado para la preparación del bromhidrato de citalopram tiene como resultado un producto cuya partículas son muy pequeñas, de aproximadamente 2 a 20 µm, las cuales partículas, lo mismo que otros productos en forma de partículas de tamaño muy pequeño, presentan propiedades de escurrimiento muy pobres. Por lo tanto, a efectos de lograr una dosificación adecuada del bromhidrato de citalopram durante el tableteado, se ha considerado que es necesario preparar un granulado dl bromhidrato de citalopram cuyas partículas son de tamaño más grande y provistas de mejores propiedades de escurrimiento.

Las tabletas de citalopram que son comercializadas son tabletas hechas de bromhidrato de citalopram granulado con diversos excipientes.

Hemos descubierto que el citalopram presenta una solubilidad y propiedades para formar sales, significativamente diferentes del racemato de citalopram. Por ejemplo, la única sal farmacéuticamente cristalina conocida hasta ahora es el oxalato, mientras que el racemato de citalopram también forma sales cristalinas bromhidrato y clorhidrato.

El producto oxalato de citalopram producido por cristalización a partir de la acetona, tal como se señala en el documento Patente de los Estados Unidos No. 4,943,590, consiste, lo mismo que el producto bromhidrato de citalopram anteriormente descrito, en partículas de tamaño muy pequeño, de aproximadamente 2 a 20 µm, siendo la consecuencia la obtención de propiedades de escurribilidad similarmente pobres.

En visto del hecho que la compresión directa es mucho más simple y económica que los procesos basados en la granulación, existe el deseo de obtener cristales más grandes de escitalopram o sales del mismo por adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables.

Las investigaciones exhaustivas efectuadas en laboratorio y en escala productiva, han tenido como resultado procesos cristalización, nuevos e inventivos, que permiten obtener partículas cristalinas más grandes de oxalato de citalopram, es decir partículas con un tamaño comparable al tamaño de la carga. Dichas partículas son útiles para la manufactura de tabletas directamente comprimidas. También es posible lograr una dosificación exacta en forma de cápsulas, mediante dicha partículas tan grandes.

Objetos de la Invención

El objeto de la presente invención es el de proveer partículas cristalinas grandes de oxalato de citalopram, adecuadas para ser utilizadas en la compresión directa.

Un segundo objeto de la invención, consiste en proveer un método para la manufactura de grandes partículas cristalinas de oxalato de escitalopram.

Un tercer objeto de la invención, es el de proveer una novedosa forma de dosificación farmacéutica unitaria, que contiene grandes partículas cristalinas de oxalato de escitalopram, pudiendo dicha forma de dosificación unitaria ser una tableta, siendo preferible que la misma pueda ser preparada por compresión directa, o una cápsula.

Resumen de la Invención

Por lo tanto, la presente invención comprende, entre otras cosas, los siguientes conceptos, sea solos, sea combinados:

Partículas cristalinas de oxalato de escitalopram con un tamaño medio de por lo menos 40 µm y adecuados para ser utilizados en forma de dosis unitarias sólidas.

Un método para la manufactura de partículas cristalinas de oxalato de escitalopram consistentes en partículas con un tamaño medio de por lo menos 40 µm y adecuados para ser utilizados en forma de dosis unitarias sólidas, comprendiendo dicho método que una solución de oxalato de escitalopram en un sistema solvente adecuado a una primera temperatura es gradualmente dejada enfriarse hasta una segundo temperatura, sin dejar de mantener un gradiente de enfriamiento controlado, y el sembrado del lote de cristalización mediante la adición de cristales de oxalato de escitalopram por lo menos una vez durante el enfriamiento, y seguido por un tiempo de permanencia a dicha segunda temperatura, después de lo cual dichos cristales son aislados mediante técnicas convencionales para la separación de sólidos y líquidos.

Una forma de dosis unitaria sólida que comprende escitalopram preparado por compresión directa de una mezcla de base escitalopram o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y excipientes farmacéuticamente

aceptables, o mediante la introducción de dicha mezcla en una cápsula de gelatina dura.

La compresión directa del escitalopram, de una carga y de otros excipientes farmacéuticamente aceptables, en forma de tabletas, presenta la gran ventaja que se evita la granulación y un paso de secado. Además, dado que se evita el paso de la granulación, ya no es necesario agregar un agente ligante.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "oxalato de escitalopram" se refiere a cualquier sal de adición consistente en escitalopram, ácido oxálico y opcionalmente agua. Los ejemplos de dichas sales abarcan la sal bioxalato de escitalopram, es decir la sal que consiste en una molécula de escitalopram por molécula de ácido oxálico, como también la sal oxalato del escitalopram, es decir la sal consistente en dos moléculas de escitalopram por molécula de ácido oxálico.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión "partículas cristalinas" se refiere a cualquier combinación de cristales simples, sus agregados y aglomerados.

Tan como se la utiliza en la presente, la expresión "compresión directa" significa que la forma de dosificación unitaria sólida es preparada por compresión de una mezcla simple del ingrediente activo junto con los ingredientes, sin que sea necesario que el ingrediente activo sea sometido a un proceso de granulación intermedio a efectos de embeberlo en una partícula más grande y de mejorar su escurribilidad.

Tal como se la utiliza en la presente, el término "ligante" se refiere a un agente que es utilizado en los procesos de granulación en húmedo o en fusión, y que actúa como un ligante en el producto granulado.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión "distribución granulométrica del tamaño de las partículas" significa la distribución

granulométrica acumulativa del volumen de diámetros esféricos equivalentes, tal como es determinaao mediante la difracción láser a una presión dispersiva de 1 bar en un equipo Sympatec Helos. Por lo tanto, la expresión "tamaño medio de las partículas" se refiere al valor medio de dicha distribución granulométrica del tamaño de las partículas.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión "temperatura de reflujado" se refiere a la temperatura a la cual el solvente, o sistema solvente, refluye o hierve a presión atmosférica.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresion "gradiente de enfriamiento" (cooling profile) se refiere a la temperatura del lote de cristalización en función del tiempo.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "velocidad de enfriamiento" (cooling rate) lse refiere a la disminución de la temperatura por unidad de tiempo.

Por lo tanto, en una forma de realización de la presente invención, las partículas cristalinas de oxalato de escitalopram consisten en partículas con un tamaño medio de por lo menos 40 µm,. preferentemente en el intervalo de 50 a 200 µm.

Las propiedades relacionadas con el flujo, segregación y desmezclado, y por ello el grado de aptitud de los cristales de oxalato de escitalopram para su compresión directa, dependen, además del tamaño medio de las partículas, de la distribución granulométrica del tamaño de las partículas,

En otra forma de realización de la presente invención, las partículas cristalinas de oxalato de escitalopram consistentes en partículas con un tamaño medio de por lo menos 40 µm, preferentemente en el intervalo de 50 a 200 µm, y adecuadas para ser utilizadas en una forma de dosis unitaria sólida, son cristalizadas a partir de una solución de oxalato de escitalopram en un sistema solvente adecuado. Dicho sistema solvente puede comprender uno más alcoholes

y opcionalmente agua; es preferible que el sistema solvente sea etanol. El oxalato de escitalopram es preferiblemente disuelto en el sistema solvente a una temperatura en el intervalo de entre 50 grados centígrados y la temperatura de reflujo del sistema solvente, preferentemente entre 60 grados centígrados y la temperatura de reflujado, siendo más preferido todavía entre 70 grados centígrados y la temperatura de reflujado; es conveniente que el oxalato de escitalopram sea disuelto a la temperatura de reflujado. Las cantidades de sal farmacéuticamente aceptable de escitalopram y de solvente utilizados, corresponden preferentemente a una relación ponderal entre solvente y soluto en el intervalo de 0,05: 1 a 0,6: 1, mas preferentemente de 0,1;1 a 0,5: 1, y mas preferiblemente aun, de 0,2:1 a 0,4:1. La solución de oxalato de escitalopram es gradualmente enfriada a la temperatura a la cual los cristales serán aislados del licor madre, en el intervalo de 0 a 20 grados centígrados, preferentemente de 0 a 15 grados centígrados, y mas preferiblemente aun, de 7 a 15 grados centígrados, sin dejar de mantener un gradiente de enfriamiento controlado de manera tal que la velocidad de enfriamiento durante un período de enfriamiento inicial no supere los 0,6 ° C/Min, y es preferible que en la velocidad de enfriamiento sea mantenida dentro del intervalo 0,2 a 0,4 grados centígrados por minuto, y que dicho período de enfriamiento inicial se prolongue hasta que la temperatura del lote de la cristalización sea inferior a los 60 grados centígrados, preferentemente inferior a los 50 grados centígrados, y mas preferentemente aun, inferior a los 40 grados centígrados; es conveniente que la velocidad de enfriamiento pueda ser mantenida en este intervalo durante la totalidad del enfriamiento. El lote o partida de cristalización es objeto de un sembrado mediante la adición de cristales de oxalato de escitalopram por lo menos una vez durante el tiempo de enfriamiento, a efectos de evitar una excesiva supersaturación del oxalato de escitalopram y la resultante cristalización espontánea en forma de pequeñas partículas cristalinas.

Es preferible que el sembrado sea repetido efecto de asegurar la presencia constante de oxalato de escitalopram cristalino durante el enfriamiento; es preferible que el lote de cristalización sea objeto de un sembrado semicontinuo hasta que se inicie la cristalización. El lote de cristalización es mantenida a dicha segunda temperatura durante un tiempo de permanencia para asegurar el crecimiento de los cristales durante por lo menos una hora, preferentemente en el intervalo de 4 a 24 horas, y mas preferentemente de 6 a 12 horas. Después de dicho tiempo de permanencia, las partículas cristalinas de escitalopram son aisladas del licor madre mediante métodos de separación convencionales, por ejemplo mediante filtración.

En una forma de realización de la invención, la presente invención se refiere a una tableta preparada a partir una mezcla de grandes partículas cristalinas de oxalato de escitalopram consistente en partículas con un tamaño medio de por lo menos 40 µm, preferentemente en el intervalo de 50 a 200 µm, y excipientes farmacéuticamente aceptables. Es preferible que la tableta sea preparada mediante compresión directa.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a una cápsula preparada introduciendo una mezcla de grandes partículas cristalinas de oxalato de escitalopram consistente en partículas con un tamaño medio de por lo menos 40 µm, preferentemente en el intervalo de 50 a 200 µm, y excipientes farmacéuticamente aceptables, en una cápsula de gelatina dura.

Es preferible que las formas de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la invención no contengan un ligante.

La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la invención puede contener de 1 a 60% en peso de ingrediente activo calculado referido al escitalopram, preferentemente de 4 a 40% en peso de ingrediente activo calculado referido al escitalopram, y más preferentemente de 6 a 10% en peso de

ingrediente activo calculado referido a escitalopram. Es conveniente que la forma de dosis de dosificación unitaria sólida de la invención contenga 8% en peso de ingrediente activo referido al escitalopram.

La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la invención puede contener una carga o relleno seleccionado entre la lactosa, u otros azucares tales como por ejemplo sorbitol, manitol, dextrosa y sucrosa, fosfatos de calcio (dibásico, tribásico, hídrico y anhidro), almidón, almidones modificados, celulosa microcristalina, sulfato de calcio y/o carbonato de calcio. En un forma de realización preferida, la forma de dosificación unitaria sólida de la invención no contiene lactosa.

Es conveniente que la carga sea una celulosa microcristalina tal como el ProSolv SMCC90, manufacturado por Penwest Pharmaceuticals o el Avocel PH 200 manufacturado por FMC Corporation.

Además del ingrediente activo y la carga, las formas de dosificación unitaria farmacéutica sólida pueden incluir diversos otros excipientes convencionales tales como desintegrantes y opcionalmente cantidades menores de lubricantes, colorantes y edulcorantes.

Es conveniente que los lubricantes utilizados de acuerdo con la invención sean uno o más lubricantes seleccionados de el grupo que comprende estearatos metálicos (magnesio, calcio, sodio), ácido esteárico, cera, aceite vegetal hidrogenado, talco y sílice coloidal.

Es preferible que el lubricante consista en uno o mas lubricantes seleccionados de entre el grupo que comprende talco, estearato de magnesio o estearato de calcio. Es conveniente que el lubricante sea una combinación de estearato de calcio y estearato de magnesio. El porcentaje ponderal de estearato de magnesio en la forma de dosificación unitaria sólida, se halla preferentemente

en el intervalo de 0,4 a 2%, y más preferentemente en el intervalo de 0,7% a 1,4%.

Los desintegrantes incluyen el glicolato de sodio y almidón, la crosscarmellosa, la crospovidona, la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, el almidón de maíz modificado, el almidón pregelatinizado, y el almidón natural. Es conveniente que el desintegrante sea la crosscarmellosa tal como el Ac-Di-Sol manufacturado por FMC.

Opcionalmente, la forma de dosificación unitaria farmacéutica, sólida, de la invención puede estar recubierta. Es conveniente que el recubrimiento consista en un recubrimiento en forma de película basado en mezclas de recubrimiento convencionales tales como el Opadry OY-S-28849, blanco, manufacturados por Colorcon.

La forma de dosificación unitaria farmacéutica, sólida, de la invención puede ser preparada mediante métodos convencionales, para lo cual se utiliza una prensa tableteadora capaz de recibir una alimentación forzada.

La cápsula de gelatina dura, llena, de la invención puede ser preparada mediante métodos convencionales, para lo cual se utiliza una carga para cápsulas, adecuada para el llenado con polvo.

A continuación se ilustra la invención mediante ejemplos. Sin embargo, los mismos tienen meramente por objeto ilustrar la invención, y no deben ser considerados como limitativos de la misma.

EJEMPLO 1

Una torta de filtro, húmeda, obtenida mediante la precipitación de oxalato de escitalopram crudo mediante el mezclado de soluciones etanólicas de escitalopram y ácido oxálico, respectivamente, y que contenía aproximadamente 25 kilos de un oxalato de escitalopram, fue suspendida en 322 litros de etanol. El material fue disuelto calentando hasta reflujo, y se removieron 150 litros de etanol

por destilación. Se aplicó un enfriamiento, y la mezcla fue dejada enfriarse desde reflujo a 15 ° C con una velocidad de enfriamiento de entre 0,2 y 0,5 grados centígrados por minuto en el intervalo de temperaturas de 80 a 40 grados centígrados. Durante el enfriamiento, la mezcla fue sembrada con oxalato de escitalopram a una temperatura de 75, 65 y 60 grados centígrados (10 gramos cada vez). La mezcla de cristalización fue mantenida a 15 grados centígrados durante 10 horas antes de procederse a aislar el escitalopram cristalino. El oxalato de escitalopram, purificado, (27,7 kilos, 58,2% de la cantidad teórica) fue obtenido por filtración de la mezcla de cristalización, lavado con etanol y secado de la torta de filtro. En la Tabla 1 se ha consignado la distribución granulométrica del tamaño de las partículas correspondiente al oxalato de escitalopram resultante.

Tabla 1: Distribución Granulométrica del Tamaño de las Partículas (Sympatec Helos) para los Cristales de Oxalato de Escitalopram y ProSolv SCMC90

Cuantil (%)	Ejemplo 1 (%)	ProSolv SCM 90 (µm)
90	455	291
50	163	130
10	13	37

EJEMPLO 2

Tableta producida mediante la compresión directa de grandes partículas cristalinas de oxalato de escitalopram

Ingredientes de la tabletas

núcleo de la tabletas

oxalato de escitalopram	2554 g (10,2 % en peso)
talco	1400 g (5,6 % en peso)
ProSolv SMCC90	19896 g (79,6 % en peso)
Ac-Di-Sol	900 g (3,6 % en peso)
Estearato de magnesio	250 g (1,0 % en peso)

Recubrimiento en forma de película

Opadry OY-S-28849, blanco	625 g (2,5 % en peso del peso del núcleo)

Las partículas cristalinas de oxalato de escitalopram obtenidas en el Ejemplo 1, y talco, fueron cribadas a través de una criba de 710 µm a 6 rpm durante 15 min en una mezcladora Bohle PTM 200 de 100 litros. Fueron adicionados ProSolv SMCC90 y Ac-Di-Sol, y se continuó con el mezclado durante quince minutos. Se cribó estearato de magnesio a través de una criba de 710 µm, y se continuó con el mezclado durante tres minutos.

25 kilos de la mezcla resultante fueron tableteados (125 000 tabletas por hora) en una prensa tableteadora Korsch PH 230 equipada con punzones oblongos, repujados, acanalados, de 5,5 x 8 mm. El peso del núcleo de las tabletas fue ajustado a 125 mg. El rendimiento nominal era de 200 000 tabletas. La prensa tableteadora fue dejado en funcionamiento hasta que el nivel de la mezcla se hallaba justo por arriba de la alimentadora forzada, es decir, se continuó con el tableteo todo el tiempo posible a efectos de identificar posibles tendencias de segregación en las ultimas cantidades de mezcla. Las tabletas producidas presentaban propiedades técnicas satisfactorias.

7.- El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, caracterizado porque la relación ponderal entre soluto y solvente se halla en el intervalo de 0;05: 1 a 0,6: 1, preferentemente de 0,1:1 a 0,5:1, y mas preferiblemente aun, en el intervalo de 0,2:1 a 0,4 :1,

8.- El método de acuerdo con una cualquiera de la reivindicaciones 3 a 7, caracterizado porque dicha primera temperatura se halla en el intervalo entre 50 °C y la temperatura de reflujado del sistema solvente, preferentemente entre 60 ° C y la temperatura de reflujado, y más preferentemente aún entre 70 °C y la temperatura de reflujado.

9.- El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, caracterizado porque dicha segunda temperatura se halla en el intervalo de 0 a 20 °C, preferentemente de 0 a 15 ° C, y más preferentemente aun, de 7 a 15 ° C.

10.- El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9, caracterizado porque dicho gradiente de enfriamiento controlado comprende un período de enfriamiento inicial en el cual la velocidad del enfriamiento es mantenida dentro de un intervalo fijado.

11.- El método de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque dicho periodo de enfriamiento inicial abarca el periodo hasta que la temperatura es inferior a 60 °C, preferiblemente inferior a 60°C, y mas preferiblemente aun, inferior a 40 C.

12.- El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 y 11, caracterizado porque dicha velocidad de enfriamiento es mantenida dentro del intervalo de 0 a 0,6 ° C/min, preferiblemente en el intervalo de 0,2 a 0,4 ° C/min.

13.- El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 12, caracterizado porque dicho sembrado es efectuado dos o mas veces durante el enfriamiento inicial.

14.- El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 13, caracterizado porque dicho tiempo de permanencia es de por lo menos una hora, preferiblemente en el intervalo de 4 a 24 horas, y mas preferiblemente aun de 6 a 12 horas.

15.- El método acuerdo con una cualquiera de la reivindicaciones 3 a 14, caracterizado porque la partículas cristalinas después de dicho tiempo de permanencia son aisladas del licor madre mediante técnicas de separación sólido -líquido convencionales, preferentemente mediante filtración.

16.- Una forma de dosificación unitaria sólida, que comprende partículas cristalinas de oxalato de escitalopram de acuerdo con una cualquiera de la reivindicaciones 1-2.

17.- La forma de dosificación unitaria sólida, de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizada porque se trata de una tableta preparada por compresión directa de una mezcla de oxalato de escitalopram y de excipientes farmacéuticamente aceptables.

18.- La forma de dosificación unitaria sólida, de acuerdo con la invención 17, caracterizada porque la tableta está recubierta.

.19.- La forma de dosificación unitaria sólida, de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizada porque es preparada introduciendo una mezcla de oxalato de escitalopram y excipientes farmacéuticamente aceptables, en una cápsula de gelatina dura.

20.- La forma de dosificación unitaria sólida, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, caracterizada porque no contiene un ligante.

21.- La forma de dosificación unitaria sólida, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, caracterizada porque contiene de 1 a 30% en peso, de ingrediente activo calculado como base de escitalopram, preferentemente de 4 a 20% en peso de ingrediente activo calculado en forma de

base de escitalopram y más preferentemente aun de 6 a 10% en peso de ingrediente activo calculado como base de escitalopram.

22.- La forma de dosificación unitaria de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 21, caracterizada porque contiene una carga seleccionada entre lactosa,. azucares, preferentemente sorbitol, mannitol, dextrosa, y/o sucrosa, fosfatos de calcio, preferentemente dibásico, tribásico hídrica y/o anhidra, almidón, almidones modificados, celulosa microcristalina, sulfato de calcio y/o carbonato de calcio.

23.- La forma de dosificación unitaria, sólida, de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizada porque la carga es una celulosa microcristalina, tal como la ProSolv SMCC90 ó Avicel PH 200.

24.- La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 23, caracterizada porque contiene un lubricante seleccionado entre los estearatos metálicos (magnesio, calcio, sodio), ácido esteárico, cera, aceite vegetal hidrogenado, talco y sílice coloidal.

25.- La forma de dosificación unitaria sólida, de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado porque el lubricante consiste en uno o más lubricantes seleccionados dentro del grupo consistente en talco, estearato de magnesio y estearato de calcio.

26.- La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 25, caracterizada porque el lubricante es una combinación de talco y estearato de magnesio.

27.- La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 26, caracterizada porque el peso porcentual del estearato de magnesio referido al peso de la forma de dosificación sólida, se halla preferentemente en el intervalo del 0,4 a 2 %, preferentemente de 0,7 a 1,4%.

37

28.- La forma de dosificación unitaria sólida, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 27, caracterizada porque se halla sustancialmente exenta de lactosa.

p.: H. LUNDBECK A/S

RESUMEN

Se revelan partículas cristalinas de oxalato de escitalopram cuyas partículas tienen un tamaño de por lo menos 40 µm. También se revela un método para la manufactura de dichas partículas cristalinas y composiciones farmacéuticas que contienen dichas partículas cristalinas.

56

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04016/56 [illegible] Folio: 56
Fecha (AMD): 2004-02-25 17:21:29
Tramite : 011 PCI-PATENT 3/9 FASE MAC 011 PROPIEDAD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 300176007-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 0,072
FECHA : FEBRERO 2 DE 2004

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110-6	10497415	02/02/2004	66,752,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Colo 03003-841-013-7

57

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04016758 00000000 Folios: 56
Fecha (AMD): 2004-02-25 17:21:29
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN	MODELO DE UTILIDAD	( )	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		( )	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		( )	(✓)
- Descripción de la invención.		( )	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes.		( )	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.			
COMPLETA ( )	INCOMPLETA	( )	( )
DISÉÑO 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: Claudia M. Neiva

Fecha:

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

58
58

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Emilio Ferrero
Apoderado
H.Lundbeck A/S.

Oficio N° 02773

ASUNTO:

Radicación N°	04-16758
Solicitud Internacional	PCT/DK02/00513
Fecha inicio fase nacional	02/03/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento el el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

12 MAR. 2004

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.

202081