

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-143307- -00000-0000

Fecha: 2011-10-24 17:24:48

Tra: 11 PATENTEIYII

Act: 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 61

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____

FORMULACIONES LIQUIDAS DE SALES DE 1-[2-(2,4-

DIMETILFENILSULFANIL) - FENIL]PIPERAZINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO _____

COPENHAGEN, DINAMARCA

74. APODERADO _____

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-143307- -00000-0000

Fecha: 2011-10-24 17:24:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 61

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: H. LUNDBECK A/S
Sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Dinamarca.

Dirección: 9 Ottiliavej,
DK-2500, Copenhagen,
Dinamarca

Domicilio: Copenhagen,
Dinamarca

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Svend TREPPENDAHL

Frederiksdalsvej 221,
DK-2830 Virum,
Dinamarca

2. Heidi LOPEZ DE DIEGO

Hælderne 5,
DK-2850 Nærum
Dinamarca

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/DK2010/050084

Fecha: 16 de abril de 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/121621 A1

Fecha: 28 de octubre de 2010

6

Título (54)

FORMULACIONES LÍQUIDAS DE SALES DE 1-[2-(2,4-DIMETILFENILSULFANIL)-
FENIL]PIPERAZINA

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/495

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DK
US

(32) Fecha

24 de abril de 2009
24 de abril de 2009

(31) Número de Solicitud

PA 200900531
61/214,540

9

Comprobante de pago No.: 11-0099188

Fecha: 07 de octubre de 2011

Comprobante de pago No.: 11-101292

Fecha: 14 de octubre de 2011

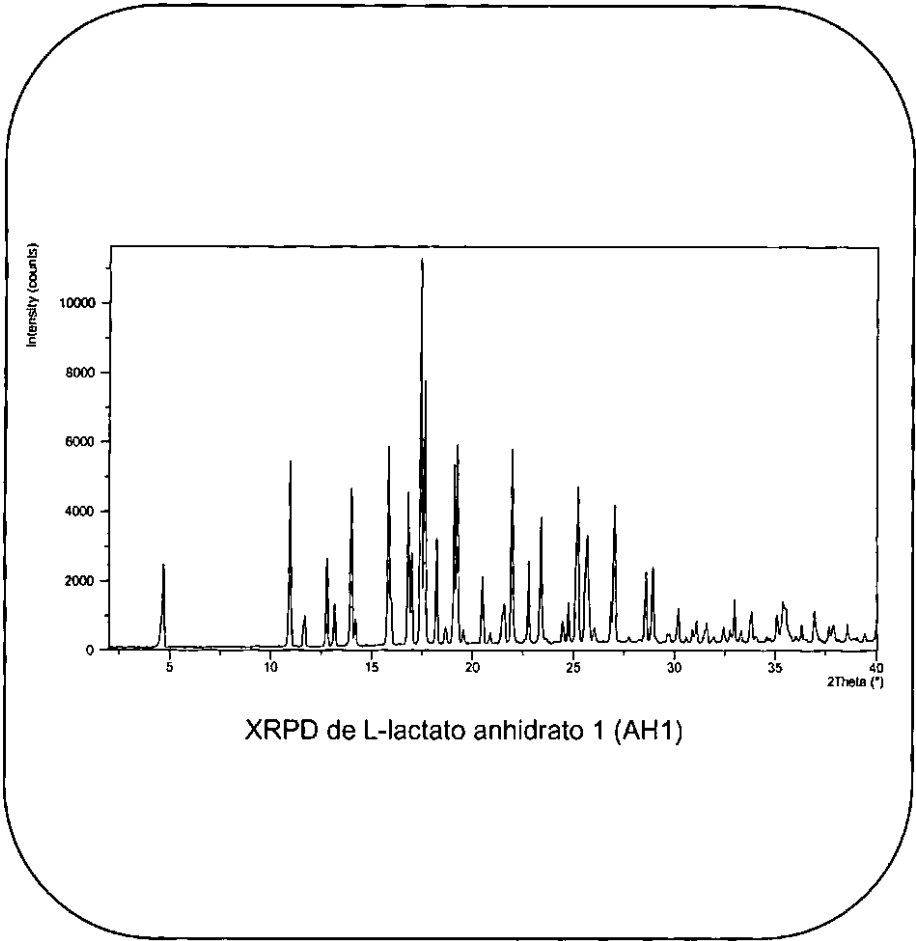
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 14 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$378.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poder, si fuere el caso de **H.LUNDBECK A/S**.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/121621 A1.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



XRPD de L-lactato anhidrato 1 (AH1)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/121621 A1

Descripción:

Páginas 27 en español

Reivindicaciones: Número (s) 24

Figuras: Número (s) 7

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

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

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, 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,
Copenhague, DENMARK

03023
06049

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratara 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, enseñanzas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequel by the principal, the first or second alternate depending on 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, administrative or contentious-administrative actions and processes that we promote or are promoted against us. And that in all the above matters, they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify the acts done by representatives without a power of attorney.

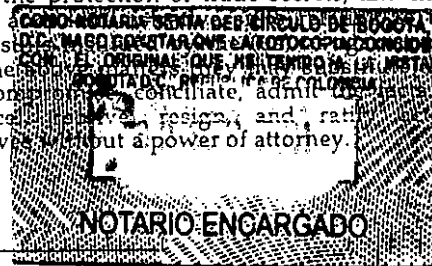
Given and signed this/Dado y firmado hoy

11 June 1998

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

Signature
John Meidahl Petersen
Patent Department



ALIZACION

Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado* ular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga oder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las onas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las bas 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-Authority, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Authority is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



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

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

John Meidahl Petersen,

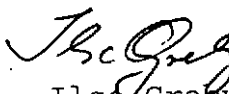
que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

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

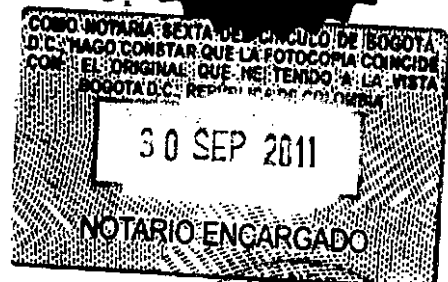
Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY
COPENHAGUE, EL 10 JUNI 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

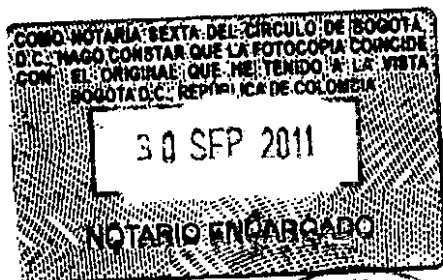

JAIMES VARGAS




Signature
John Meidahl Petersen

Firma

Notary public of Co.
Denmark

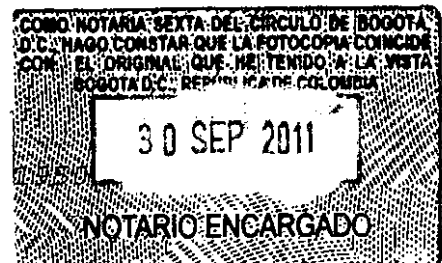




The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

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

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1953
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist



THE TRUE SIGNATURE OF

Pia Sødequist

is attested.

18 MAY 1998

FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

E.A.

INGEBRIGT

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

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

CERTIFICA :

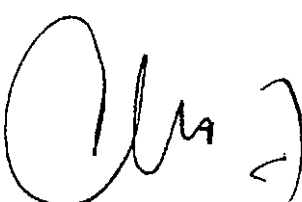
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

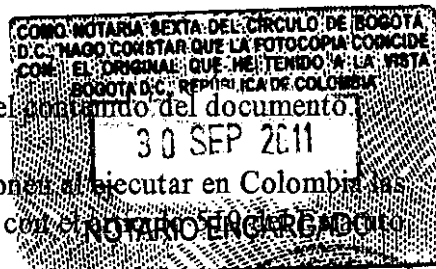
Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de cuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

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 NOTARIO ENCARGADO tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.


CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia



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



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL - 1 PM 2:40
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

651248
Calle 1248
Bogotá D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
NO SE HA CONSTATADO QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE ME ENTENDIENDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
30 SEP 2011
NOTARIO ENCARGADO



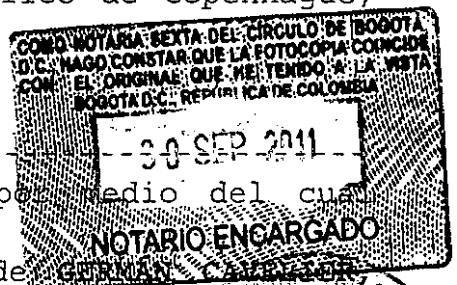
9

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 CAMERLIER
GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dado
y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague,
(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes



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

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

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

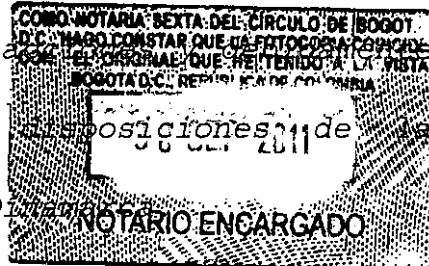
atestigua que

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

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

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 14, 1998
(firmado)
Pia Sødequist



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

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

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

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

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

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

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

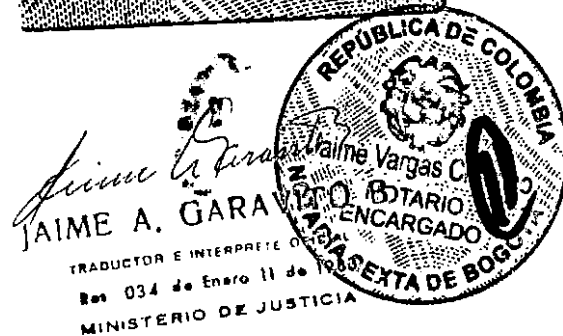
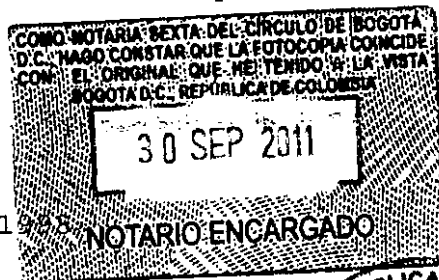
98 JUL 14 PM 12:18

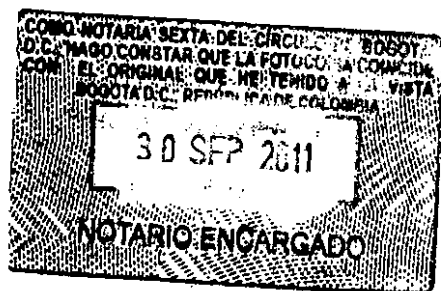
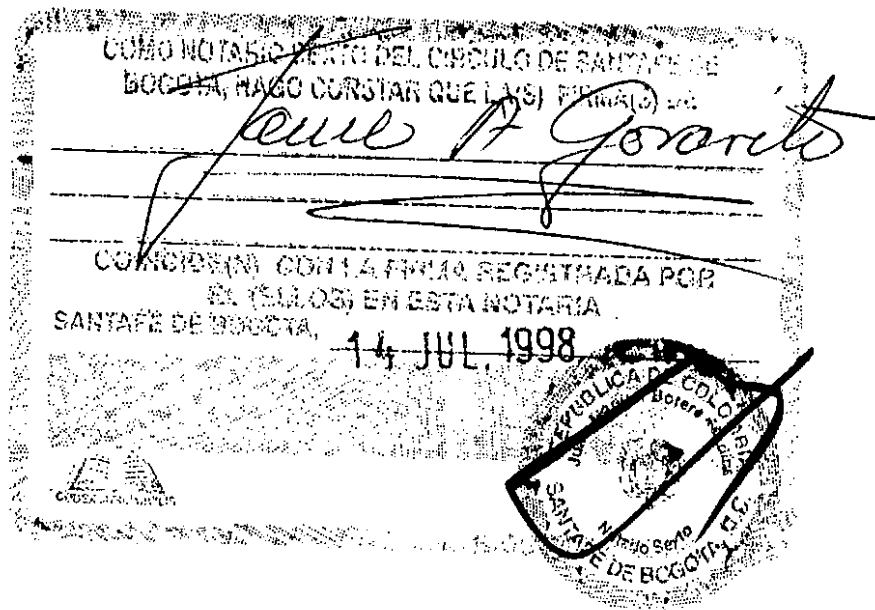
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

054833

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS





REPUBLICA DE COLOMBIA
BOGOTA D.C.
NOTARIA SEXTO DEL CIRCULO

REPUBLICA DE COLOMBIA

BOGOTA D.C.
NOTARIA SEXTO DEL CIRCULO

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

Señores

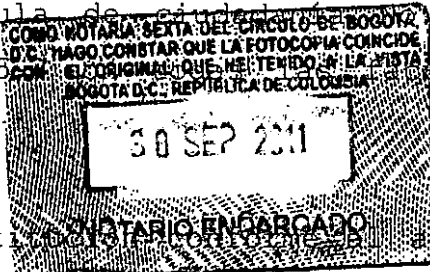
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el : 11/06/1998

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



Hago la anterior sustitución en virtud del artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

Emilio Ferrero
EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén



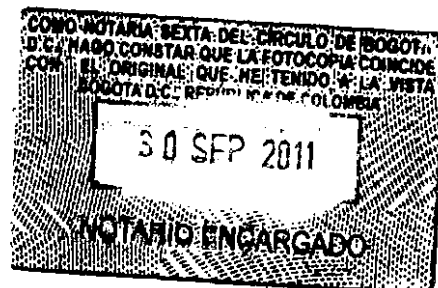
Acepto:

Luz Clemencia de Paez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C.
 Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparado(s) *Emilio Tenorio*
Williamson y Luz Clemencia
Suárez de Rêz
 Quien(s) exhibi(er)on la(s) C.C.
 CC 438019 TP 31929
 CC 35456344 TP 23555
 Y declaro(n) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.



Emilio Tenorio
Luz Clemencia Suárez de Rêz



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
28 October 2010 (28.10.2010)



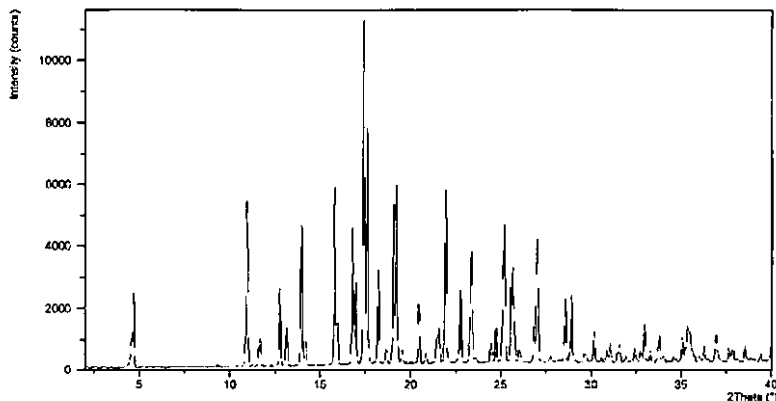
(10) International Publication Number
WO 2010/121621 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/495 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/DK2010/050084
- (22) International Filing Date:
16 April 2010 (16.04.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
PA 200900531 24 April 2009 (24.04.2009) DK
61/214,540 24 April 2009 (24.04.2009) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): H. LUNDBECK A/S [DK/DK]; Ottilievej 9, DK-2500 Valby (DK).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): TREPPENDAHL, Svend [DK/DK]; Frederiksdalsvej 221, DK-2830 Virum (DK). LOPEZ DE DIEGO, Heidi [DK/DK]; Hælderne 5, DK-2850 Nærum (DK).
- (74) Common Representative: H. LUNDBECK A/S; Corporate Patents, Ottilievej 9, DK-2500 Valby (DK).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report (Art. 21(3))

[Continued on next page]

(54) Title: LIQUID FORMULATIONS OF SALTS OF 1-[2-(2,4-DIMETHYLPHENYLSULFANYL)PHENYL]PIPERAZINE

(57) Abstract: Liquid formulations of lactic acid addition salts of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)- phenyl]piperazine are provided.



XRPD of L-lactate anhydrate 1 (AH1)

Fig. 1

WO 2010/121621 A1

-
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

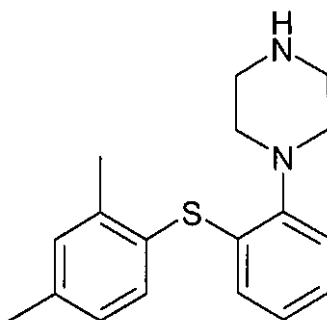
FORMULACIONES LÍQUIDAS DE SALES DE 1-[2-(2,4-DIMETILFENILSULFANIL)FENIL]PIPERAZINA

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas líquidas de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina.

Antecedentes de la invención

El compuesto 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina (compuesto I) se
10 ha revelado en el documento WO 03/029232 como base libre. El Compuesto I tiene la estructura molecular ilustrada a continuación:



En el documento WO 2007/144005 se han revelado diferentes sales de
15 adición de ácido farmacéuticamente aceptables del Compuesto I, incluida la sal de adición del ácido láctico.

Se ha informado que el Compuesto I ejerce una acción de inhibición del transportador de serotonina (WO 03/029232) y se dice que es útil para el tratamiento de trastornos afectivos, por ejemplo la depresión y la ansiedad. Asimismo, el
20 compuesto I ejerce antagonismo de 5-HT₃ y agonismo de 5-HT_{1A}, lo cual sugiere que este compuesto es útil, por ejemplo, en el tratamiento del deterioro cognitivo en pacientes con depresión, y en el tratamiento del dolor y los síntomas residuales en la depresión (WO 2007/144005 y WO 2008/113359).

En los documentos WO 03/029232, WO 2007/144005 y WO 2008/113359 se
25 han descrito experimentos *in vitro* e *in vivo* realizados con el compuesto I, que describen la eficacia del receptor y la farmacología de la enfermedad.

El compuesto I ha sido estudiado en ensayos clínicos realizados en pacientes, usando la HAM-D (Escala de Calificación de Hamilton para la Depresión) como criterio de valoración clínico; para más detalles, véase el documento WO 2008/113359. La escala HAM-D se puede usar para evaluar la gravedad de la
5 depresión en los pacientes por medio de un cuestionario de 24 ítems. Según el resultado del estudio clínico, se cree que el compuesto I es particularmente útil en el tratamiento de la depresión que impide el sueño y los eventos adversos de tipo sexual (WO 2008/113359).

Para muchos compuestos farmacéuticos, la administración oral de un
10 comprimido, cápsula, píldora o similar, destinado a la ingestión, es la forma de administración preferida. Sin embargo, algunos pacientes, por ejemplo los pacientes geriátricos y pediátricos, pueden tener dificultades en tragar, y las soluciones líquidas pueden constituir una alternativa adecuada al evitar tener que ingerir comprimidos, cápsulas, píldoras, etc. Una solución líquida además brinda la posibilidad de un
15 régimen posológico flexible. A fin de limitar el volumen de la solución líquida, es necesario tener una alta concentración del ingrediente activo en la solución, lo que nuevamente requiere una alta solubilidad del ingrediente activo.

La presente invención se refiere a formulaciones líquidas del compuesto I.

20 **Síntesis de la invención**

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que la sal de adición del ácido L-láctico (=L-lactato), la sal de adición del ácido D-láctico (=D-lactato) y la sal de adición del ácido DL-láctico (=DL-lactato) de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina son altamente solubles. Por consiguiente, la
25 presente invención se refiere a una formulación líquida que comprende la sal de adición del ácido L-láctico, la sal de adición del ácido D-láctico y/o la sal de adición del ácido DL-láctico de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina.

En una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto que es la sal de adición del ácido L-láctico de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina.

30 En una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto que es la sal de adición del ácido D-láctico de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina.

En una forma de realización, la invención se refiere a un método de tratamiento, donde dicho método comprende la administración de una formulación líquida de la presente invención a un paciente que lo necesita.

En una forma de realización, la invención se refiere al uso de una sal de la presente invención en la elaboración de una composición farmacéutica líquida para el tratamiento de ciertas enfermedades.

En una forma de realización, la invención se refiere a una sal de la presente invención para usar en el tratamiento de ciertas enfermedades, en donde dichas sales están en una formulación líquida.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un recipiente que comprende una formulación líquida de la presente invención, en donde dicho recipiente tiene adosado un gotero.

Figuras

- Figura 1: XRPD de L-lactato anhidrato 1 (AH1)
- Figura 2: XRPD de L-lactato monohidrato 1 (MH1)
- Figura 3: XRPD de L-lactato monohidrato 2 (MH2)
- Figura 4: XRPD de DL-lactato forma alfa (α)
- Figura 5: XRPD de DL-lactato forma beta (β)
- Figura 6: XRPD de DL-lactato monohidrato (MH), con contenido de forma α
- Figura 7: XRPD de DL-lactato forma gamma (γ), con contenido de forma α

Descripción detallada de la invención

Las formulaciones a las que se refiere la presente invención son todas composiciones farmacéuticas.

La caracterización de la base cristalina y las sales previamente conocidas de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina se han descrito en el documento WO 2008/113359. Las solubilidades acuosas de estas sales se muestran en la Tabla 2. La Tabla 1 muestra reflexiones de XRPD, puntos de fusión y datos de solubilidad de las sales de la presente invención. Como revelan los datos de las Tablas 1 y 2, la sal de adición del ácido DL-láctico, forma β , y la sal de adición del ácido L-láctico MH2

tienen solubilidades excepcionalmente altas. En consecuencia, estas formas de sal serían adecuadas para su aplicación en formulaciones líquidas que comprenden 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina. De acuerdo con la Tabla 2, también la sal de mesilato exhibe una solubilidad extremadamente alta. Sin embargo, el uso de ácido metansulfónico (mesilato) en combinación con solventes alcohólicos en la síntesis de composiciones farmacéuticas implica el riesgo de obtener impurezas de mesilato de alquilo que podrían ser genotóxicas (*Mutat. Res.* 581 (2005) 23–34; *Eur. J. Pharm. Sci.* 28 (2006) 1–6). Por consiguiente, las sales de lactato son superiores a las sales de mesilato para su aplicación en composiciones farmacéuticas.

Por motivos de conveniencia, la sal de adición del ácido L-láctico, la sal de adición del ácido D-láctico y la sal de adición del ácido DL-láctico de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina se denominan sales de la presente invención. Tanto la sal de adición del ácido L-láctico como la sal de adición del ácido DL-láctico existen en varias formas polimórficas, como se muestra en los ejemplos. Se hace especial mención de la sal de adición del ácido DL-láctico forma β como la sal de la presente invención. Por motivos de conveniencia, las sales de adición del ácido láctico también se denominan lactatos o sales de lactato.

Las formas polimórficas se caracterizan por sus respectivas reflexiones de XRPD enumeradas en la Tabla 1 e ilustradas en las Figuras 1–7.

En el presente contexto, la forma AH1 de la sal de L-lactato indica una forma anhidrato caracterizada por reflexiones de XRPD en 4,65, 10,96 y 13,97 ($^{\circ}2\theta$), y caracterizada además por la Figura 1.

En el presente contexto, la forma MH1 de la sal de L-lactato indica una primera forma monohidrato caracterizada por reflexiones de XRPD en 4,36, 8,73, 11,18, 11,81, 12,78 y 13,11 ($^{\circ}2\theta$), y caracterizada además por la Figura 2.

En el presente contexto, la forma MH2 de la sal de L-lactato indica una segunda forma monohidrato caracterizada por reflexiones de XRPD en 5,33, 9,75, 10,10, 14,44 y 14,63 ($^{\circ}2\theta$), y caracterizada además por la Figura 3.

En el presente contexto, la forma α de la sal de DL-lactato indica un primer polimorfo caracterizado por reflexiones de XRPD en 6,67, 8,33, 9,44, 11,82 y 15,35 ($^{\circ}2\theta$), y caracterizado además por la Figura 4.

En el presente contexto, la forma β de la sal de DL-lactato indica un segundo polimorfo caracterizado por reflexiones de XRPD en 6,01, 10,10, 10,32, 12,06, 12,84, 13,08 y 13,58 ($^{\circ}2\theta$), y caracterizado además por la Figura 5.

En el presente contexto, la forma MH de la sal de DL-lactato indica una forma monohidrato caracterizada por reflexiones de XRPD en 4,37, 8,73, 11,14, 11,78, 12,75 y 13,11 ($^{\circ}2\theta$), y caracterizada además por la Figura 6.

En el presente contexto, la forma γ de la sal de DL-lactato indica un tercer polimorfo caracterizado por reflexiones de XRPD en 4,63, 10,94, 11,65 y 13,93 ($^{\circ}2\theta$), y caracterizado además por la Figura 7.

El ácido láctico se conoce también como ácido 2-hidroxipropiónico, y forma una sal de adición de ácido 1:1 con 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, que se usa en la presente invención.

La 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina se puede preparar como se revela en los documentos WO 03/029232 y WO 2007/144005. Los ejemplos revelan vías específicas para obtener las sales de la presente invención. Brevemente, la forma AH1 de L-lactato y la forma α de DL-lactato se pueden preparar por adición de ácido L-láctico o DL-láctico, respectivamente, a 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o viceversa en un solvente orgánico anhidro adecuado, tal como acetato de etilo, seguido por la precipitación, la cual se puede generar, por ejemplo, por enfriamiento, eliminación del solvente, adición de otro solvente anhidro o una combinación de ellos.

La forma MH1 de L-lactato se forma directamente por exposición de AH1 de L-lactato a mayor humedad relativa. La forma MH2 de L-lactato es la forma más estable de los L-lactato monohidratos y se forma agregando 1 ml de agua a 100 mg del L-lactato MH1. La solubilidad acuosa del L-lactato MH2 es de 26 mg/ml. La forma β de DL-lactato se obtiene a partir de una suspensión de la forma α de DL-lactato en agua. La forma β es la modificación polimórfica más estable del DL-lactato y tiene una solubilidad de 8 mg/ml. El DL-lactato MH se obtiene por exposición de la forma α de DL-lactato a alta humedad relativa. Calentando el DL-lactato MH1, se obtiene la forma γ de DL-lactato. En todo este documento (a menos que se indique lo contrario), cuando se señala la concentración de una sal de la presente invención, por

ejemplo 5 mg/ml, esto indica una concentración equivalente a la cantidad indicada de base libre, por ejemplo 5 mg/ml.

Los inventores han observado que la presencia de ácido láctico en formulaciones de la presente invención aumenta la solubilidad de las sales de la presente invención. La presencia de ácido láctico, ya sea como ácido D-, L- o DL-
5 láctico, puede aumentar la solubilidad de las sales de la presente invención a 20–25 mg/ml.

Sólo se han preparado sales de ácido L-láctico y DL-láctico; sin embargo, la 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina no es quiral, y el L-lactato y el D-lactato
10 son enantiómeros, por lo que el D-lactato existe (como imagen especular) en las mismas formas cristalinas y tiene los mismos patrones de XRPD, puntos de fusión y solubilidad que el L-lactato. Los difractogramas en polvo de rayos X (XRPD) para diferentes formas de sal de L-lactato y sal de DL-lactato se ilustran en la Figura 1–7.

Las formulaciones líquidas pueden ser para administración oral o parenteral.
15 Las formulaciones líquidas para administración parenteral, incluidas las soluciones para infusión, son en muchos aspectos similares a otras formulaciones líquidas, pero además se caracterizan por ser estériles e isotónicas.

La formulación oral líquida de la presente invención se puede presentar en forma de jarabe, elixir, solución oral, suspensión o formulación oral concentrada. Una
20 ventaja de estas formas de administración es que el paciente no tiene que tragar una forma sólida, lo cual puede ser difícil, en particular para los pacientes geriátricos y pediátricos, o para los pacientes con traumatismo de boca o garganta.

Los jarabes y elixires generalmente son líquidos endulzados y saborizados que contienen un ingrediente farmacéutico activo. Los jarabes normalmente tienen
25 un mayor contenido de azúcar, y los elixires suelen contener también alcohol. Una solución oral es una solución del ingrediente activo. Una suspensión es un sistema bifásico que comprende partículas sólidas dispersadas en un líquido. La administración de jarabes, elixires, soluciones orales y suspensiones típicamente implica la ingesta de cantidades relativamente grandes de líquido, es decir, 10–50 ml.

30 Por el contrario, las formulaciones orales concentradas de la presente invención se administran al paciente midiendo un volumen predeterminado de dicha

formulación con un medidor adecuado y agregando el volumen resultante a un vaso de líquido (agua, jugo o similar), que el paciente bebe. Por razones de conveniencia, el volumen medido es pequeño, por ejemplo menos de 2 ml, tal como menos de 1 ml, tal como menos de 0,5 ml. A modo de ejemplo de dicho producto, la autoridad
5 regulatoria del Reino Unido, la Agencia Regulatoria de Medicamentos y Productos para el Cuidado de la Salud (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* – *MHRA*) ha aprobado una formulación oral concentrada que comprende el antidepresivo citalopram en 40 mg/ml.

En una forma de realización particular, una formulación oral concentrada de la
10 presente invención se administra al paciente midiendo una cantidad predeterminada de gotas de dicha formulación con un medidor adecuado, por ejemplo un recipiente con un gotero adosado, agregando las gotas a un vaso de líquido (agua, jugo o similar) que el paciente bebe. En este contexto, el gotero adosado es un elemento adicional agregado al recipiente que permite que el líquido contenido dentro de dicho
15 recipiente sea dispensado de dicho recipiente en gotas discretas.

Los resultados preliminares han indicado que las formulaciones orales concentradas de la presente invención son proclives a ser inestables cuando se exponen a la luz. Para superar este potencial problema, la formulación se puede conservar al abrigo de la luz, por ejemplo en un recipiente opaco o en un recipiente
20 protegido de la luz por una caja.

La concentración de una sal de la presente invención en formulaciones orales concentradas se determina por la cantidad de gotas (o el volumen) que se sea que contenga y la cantidad de sal que se desea que administre. Generalmente, se sostiene que medir alrededor de 5–20 gotas es un compromiso óptimo entre
25 seguridad/eficacia del tratamiento por un lado y conveniencia por el otro. Si la concentración de las sales de la presente invención es demasiado alta, es decir, si se debe medir sólo unas pocas gotas, esto puede poner en peligro la seguridad o la eficacia del tratamiento. Con un bajo número de gotas, una o dos gotas más o menos que lo deseado aumentarán significativamente la incertidumbre respecto de la dosis
30 proporcionada. Por otro lado, si la concentración de las sales de la presente

invencción es demasiado baja, el número de gotas que se debe medir es alto, lo cual no es conveniente para el paciente ni para el cuidador.

Con dosis diarias de 2,5 mg, una formulación oral concentrada con una concentración de 2,5 mg de ingrediente activo por ml podría ser apropiada. Una
5 concentración de 2,5 mg por ml y una cantidad de gotas de 20 gotas/ml haría posible administrar 20 gotas para una dosis de 2,5 mg.

Con dosis diarias de 2,5 mg, una formulación oral concentrada con una concentración de 5 mg de ingrediente activo por ml podría ser apropiada. Una
concentración de 5 mg por ml y una cantidad de gotas de 20 gotas/ml haría posible
10 administrar 10 gotas para una dosis de 2,5 mg.

Con dosis diarias de 2,5 mg, una formulación oral concentrada con una concentración de 10 mg de ingrediente activo por ml podría ser apropiada. Una
concentración de 10 mg por ml y una cantidad de gotas de 20 gotas/ml haría posible
administrar 5 gotas para una dosis de 2,5 mg.

15 Con dosis diarias de 5 mg, una formulación oral concentrada con una concentración de 5 mg de ingrediente activo por ml podría ser apropiada. Una concentración de 5 mg por ml y una cantidad de gotas de 20 gotas/ml haría posible
administrar 20 gotas para una dosis de 5 mg.

Con dosis diarias de 5 mg, una formulación oral concentrada con una
20 concentración de 10 mg de ingrediente activo por ml podría ser apropiada. Una concentración de 10 mg por ml y una cantidad de gotas de 20 gotas/ml haría posible
administrar 10 gotas para una dosis de 5 mg.

Con dosis diarias de 5 mg, una formulación oral concentrada con una
concentración de 20 mg de ingrediente activo por ml podría ser apropiada. Una
25 concentración de 20 mg por ml y una cantidad de gotas de 20 gotas/ml haría posible
administrar 5 gotas para una dosis de 5 mg.

Con dosis diarias de 10 mg, una formulación oral concentrada con una
concentración de 10 mg de ingrediente activo por ml podría ser apropiada. Una
concentración de 10 mg por ml y una cantidad de gotas de 20 gotas/ml haría posible
30 administrar 20 gotas para una dosis de 10 mg.

Con dosis diarias de 10 mg, una formulación oral concentrada con una concentración de 20 mg de ingrediente activo por ml podría ser apropiada. Una concentración de 20 mg por ml y una cantidad de gotas de 20 gotas/ml haría posible administrar 10 gotas para una dosis de 10 mg.

- 5 Con dosis diarias de 20 mg, una formulación oral concentrada con una concentración de 20 mg de ingrediente activo por ml podría ser apropiada. Una concentración de 20 mg por ml y una cantidad de gotas de 20 gotas/ml haría posible administrar 20 gotas para una dosis de 20 mg.

Por consiguiente, en una forma de realización, las formulaciones orales
10 concentradas de la presente invención comprenden aproximadamente 2,5–20 mg/ml de una sal de la presente invención. Los ejemplos particulares incluyen aproximadamente 5–20 mg/ml, aproximadamente 5–15 mg/ml, aproximadamente 5–10 mg/ml, y aproximadamente 2,5, 5, 7.5, 10, 15 ó 20 mg/ml.

En una forma de realización, una formulación oral concentrada de la presente
15 invención comprende al menos 2,5 mg/ml de una sal de la presente invención.

En una forma de realización, una formulación oral concentrada de la presente invención comprende al menos 5 mg/ml de una sal de la presente invención.

En una forma de realización, una formulación oral concentrada de la presente invención comprende al menos 10 mg/ml de una sal de la presente invención.

20 En una forma de realización, una formulación oral concentrada de la presente invención comprende al menos 20 mg/ml de una sal de la presente invención.

Además de una sal de la presente solicitud, la formulación oral de la presente solicitud y, en particular, las formulaciones orales concentradas, pueden comprender solventes, búfers, surfactantes, modificadores de la tensión en superficie,
25 modificadores de la viscosidad, conservantes, antioxidantes, colorantes, enmascaradores del sabor, saborizantes, etc.

Los ejemplos de solventes incluyen agua y otros solventes, que son miscibles con agua o agentes solubilizantes y adecuados para preparaciones orales. Los ejemplos de solventes adecuados son etanol, propilenglicol, glicerol,
30 polietilenglicoles, poloxámeros, sorbitol y alcohol bencílico. La solubilidad acuosa del

ingrediente activo se puede aumentar aún más mediante la adición a la solución de un cosolvente farmacéuticamente aceptable, una ciclodextrina o un derivado de ésta.

Se puede utilizar un sistema de búfer para mantener el pH de la formulación en un rango de pH óptimo. Un sistema de búfer es una mezcla de las cantidades apropiadas de un ácido débil, tal como ácido acético, fosfórico, succínico, tartárico, 5 láctico o cítrico, y su base conjugada. Idealmente, el sistema de búfer tiene suficiente capacidad para permanecer en el rango de pH deseado tras la dilución con una bebida neutra, levemente ácida o levemente alcalina.

Los surfactantes son sustancias que solubilizan compuestos activos que no 10 son lo suficientemente solubles en un medio acuoso, normalmente con la formación de micelas. Preferentemente, el surfactante usado debe ser no iónico debido a su menor toxicidad. Se pueden usar altas concentraciones de surfactantes para permitir la dilución durante la administración sin que se produzca precipitación. Los ejemplos de surfactantes incluyen Tweens, spans y mono- y diglicéridos.

15 Se pueden incluir modificadores de la tensión en superficie para ajustar la cantidad de gotas para las formulaciones orales concentradas. Un ejemplo de modificador de la tensión en superficie es el etanol, el cual disminuye la tensión en superficie y aumenta la cantidad de gotas.

Se pueden incluir modificadores de la viscosidad para ajustar la velocidad de 20 las gotas para una formulación oral concentrada. La velocidad de las gotas para una formulación a medir en gotas discretas desde un recipiente provisto de gotero preferentemente no debe exceder las 2 gotas por segundo. Los ejemplos de modificadores de la viscosidad incluyen etanol, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, 25 polietilenglicol y glicerina.

Se pueden agregar agentes conservantes para evitar el crecimiento de microorganismos tales como bacterias, levaduras y hongos en las formulaciones líquidas, que seguramente se usarán repetidas veces. Los conservantes adecuados deben ser farmacéuticamente aceptables, fisicoquímicamente estables y efectivos en 30 el rango de pH deseado. Los ejemplos de agentes conservantes incluyen etanol, ácido benzoico, ácido sórbico, metilparabeno, propilparabeno y alcohol bencílico.

Una sustancia farmacológica generalmente es más sensible a la degradación química en forma disuelta que en forma sólida; por lo tanto, puede ser necesario incluir un antioxidante en la formulación líquida. Los ejemplos de antioxidantes incluyen galato de propilo, palmitato de ascorbilo, ácido ascórbico, sulfito de sodio, ácido cítrico y EDTA.

Se pueden emplear agentes colorantes en algunas formulaciones para introducir uniformidad en el aspecto del producto. Algunos ingredientes activos puede ser además muy sensibles a la luz y quizá sea necesario agregar agentes colorantes a las formulaciones en gotas para protegerlas de la luz y con fines de estabilización.

Los agentes colorantes adecuados incluyen, por ejemplo, tartrazina y amarillo ocaso.

Los agentes endulzantes pueden enmascarar el sabor desagradable asociado con algunas formulaciones o se puede emplear para lograr un sabor deseado. Los ejemplos de agentes endulzantes son sacarina, sal sódica de sacarina, glucosa, sorbitol, glicerol, acesulfamo potásico y neohesperidina dihidrochalcona. El sabor se puede optimizar más aún mediante la adición de una o varias sustancias saborizantes. Las sustancias saborizantes adecuadas son saborizantes de frutas tales como cereza, frambuesa, arándano, limón o frutilla, u otros saborizantes tales como regaliz, anís, menta, caramelo, etc. Los ejemplos particulares de formulaciones orales concentradas de sales de adición de ácido láctico del Compuesto I, que se pueden administrar con un gotero adosado, se enumeran a continuación. Se proporcionan más ejemplos en la sección de Ejemplos. Por compuesto activo se entiende la sal de DL-lactato, L-lactato o D-lactato del Compuesto I. El 1% de la forma de base libre del Compuesto I corresponde al 1,3% del compuesto activo. El 2% de la forma de base libre del Compuesto I corresponde al 2,6% del compuesto activo. Los ejemplos tienen como único fin ilustrar la invención y no deben considerarse limitativos.

0,33% de compuesto activo
0,08% de metilparahidroxibenzoato
0,02% de propilparahidroxibenzoato
0,2% de hidroxietilcelulosa

Agua c.s.p. 100%

0,65% de compuesto activo

5% de hidroxipropilbetaciclodextrina

5 0,02% de galato de propilo

0,2% de sorbinsyre

Agua c.s.p. 100%

1,3% de compuesto activo

10 0,1% de hidroxietilcelulosa

Agua c.s.p. 100%

2,6% de compuesto activo

10% de hidroxilpropilbetaciclodextrina

15 Agua c.s.p. 100%

El perfil farmacológico del Compuesto I se revela en los documentos WO 03/029232, WO 2007/144005 y WO 2008/113359. Brevemente, el Compuesto I es un inhibidor del transportador de serotonina, un antagonista en el receptor 5-HT₃ y un
20 agonista en el receptor 5-HT_{1A}. El Compuesto I da lugar a un incremento en los niveles extracelulares de serotonina, noradrenalina, dopamina y acetilcolina en el cerebro de la rata [Moore *et al*, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 18, supl. 4, s321, 2008]. La solicitud '359 además revela los resultados de ensayos clínicos en
25 pacientes deprimidos con la correspondiente sal de adición de HBr, los cuales muestran un nivel sorprendentemente bajo de sueño y eventos adversos de tipo sexual.

En este contexto, se espera que las sales de la presente invención sean útiles en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo, tales como trastorno depresivo grave, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno
30 de estrés post-traumático y depresión asociada con la ansiedad, es decir, la coexistencia de depresión y ansiedad. Se espera que el impacto sobre los niveles

extracelulares de acetilcolina se traduzca en un efecto sobre la cognición (compárese con el uso de inhibidores de la acetilcolina esterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Por ende, las sales de la presente invención también se pueden usar en el tratamiento de la depresión asociada con el deterioro cognitivo y la

5 enfermedad de Alzheimer.

Una fracción de los pacientes con trastorno depresivo grave responderán al tratamiento con, por ejemplo, un inhibidor selectivo del transporte de serotonina en el sentido de que mejorarán en escalas clínicamente relevantes, tales como HAMD o MADRS, pero otros síntomas, tales como los síntomas cognitivos y/o relacionados

10 con el sueño, seguirán presentes. En el presente contexto, se dice que estos pacientes sufren de depresión con síntomas residuales. Se espera que las sales de la presente invención sean útiles en el tratamiento de dichos pacientes.

Los datos pre-clínicos presentados, por ejemplo, en el documento WO 2008/113359, respaldan la noción de que el Compuesto I puede usarse en el

15 tratamiento del dolor. En una forma de realización, el dolor es o se asocia con el dolor crónico, que incluye dolor de miembro fantasma, dolor neuropático, neuropatía diabética, neuralgia post-herpética (PHN), síndrome de túnel carpiano (CTS), neuropatía por VIH, síndrome de dolor regional complejo (CPRS), neuralgia trigeminal, tic douloureux, intervención quirúrgica (por ejemplo, analgesia post-

20 operatoria), vasculopatía diabética, resistencia capilar, síntomas diabéticos asociados con la insulinitis, dolor asociado con la menstruación, dolor asociado con el cáncer, dolor dental, cefalea, migraña, dolor de cabeza tipo tensión, neuralgia trigeminal, síndrome de la articulación temporomandibular, dolor miofacial, lesiones musculares, síndrome de fibromialgia, dolor óseo y articular (osteoartritis), artritis reumatoidea, artritis reumatoidea y edema como resultado de traumatismos

25 asociados con dolor por quemaduras, esguinces o fracturas de huesos debido a osteoartritis, osteoporosis, metástasis ósea o razones desconocidas, gota, fibrositis, dolor miofacial, síndrome de salida torácica, dolor de espalda superior o inferior (en donde el dolor de espalda resulta de enfermedades espinales sistemáticas,

30 regionales o primarias (radiculopatía), dolor pélvico, dolor de pecho cardíaco, dolor de pecho no cardíaco, dolor asociado con lesiones de la médula espinal (SCI), dolor

central post-accidente cerebrovascular, neuropatía por cáncer, dolor por Sida, dolor de células falciformes o dolor geriátrico. En una forma de realización, el dolor es síndrome de intestino irritable (IBS).

5 Sobre la base del perfil farmacológico, también se espera que las sales de la presente invención sean útiles en el tratamiento de trastornos de la alimentación, tales como obesidad, atracones, anorexia y bulimia nerviosa, y abuso de sustancias, tales como alcohol, nicotina y drogas.

10 Por ende, en una forma de realización, la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad seleccionada de trastornos del estado de ánimo; trastorno depresivo grave; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno de pánico; trastorno de estrés post-traumático; depresión asociada con el deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer o ansiedad; depresión con síntomas residuales; dolor crónico; trastorno de la alimentación o abuso, donde dicho método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación líquida
15 de la presente invención a un paciente que lo necesita.

Debido al muy bajo nivel de eventos adversos observados en el tratamiento con 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, una formulación líquida de la presente invención también puede ser útil como tratamiento de segunda línea para
20 pacientes que no pueden usar otros fármacos, tales como otros antidepresivos, tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (NRI), inhibidores de la recaptación de noradrenalina/serotonina (SNRI) o antidepresivos tricíclicos (TCA), debido a los eventos adversos relacionados con el sueño o de tipo sexual. En esta forma de
25 realización, el paciente a tratar ha recibido otra medicación (o aún la está recibiendo), medicación que ha sido interrumpida o reducida (o debe ser interrumpida o reducida) debido a eventos adversos relacionados con el sueño o de tipo sexual. En una forma de realización, dicha formulación líquida es una formulación oral concentrada.

En una forma de realización, al paciente a tratar se le ha diagnosticado la enfermedad por la que se trata a dicho paciente.

30 Una dosis oral típica está en el rango de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente de

aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, administrada en una o varias dosis, por ejemplo de 1 a 3 dosis. La dosis exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y la condición general del sujeto tratado, la naturaleza y la gravedad de la afección tratada, y de cualquier enfermedad concomitante a tratar y otros factores evidentes para el especialista en el arte.

Una dosis oral típica para adultos está en el rango de 0,5–50 mg/día de una sal de la presente invención, tal como 1–10 mg/día. Esto generalmente se puede lograr mediante la administración de 0,5–50 mg, tal como 0,5, 1, 2.5, 5, 10, 15, 20 25, 30 ó 40 mg de una sal de la presente invención, una o dos veces por día. En el caso del tratamiento pediátrico, la dosis se puede reducir de acuerdo con la edad y/o el peso corporal.

Una “cantidad terapéuticamente efectiva” de un compuesto, según se usa en la presente, significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como “cantidad terapéuticamente efectiva”. El término también incluye cantidades suficientes para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en un tratamiento que comprende la administración de dicho compuesto. Las cantidades efectivas para cada fin dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y el estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de la dosis apropiada se puede lograr mediante experimentación de rutina, construyendo una matriz de valores y probando diferentes puntos de la matriz, todo lo cual se encuentra dentro de las habilidades ordinarias del médico especializado.

Los términos “tratamiento” y “tratar”, según se usan en la presente, significan el manejo y el cuidado de un paciente con el fin de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. El término incluye todo el espectro de tratamientos para una afección dada de la cual sufre el paciente, tales como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o las complicaciones, para retardar la

progresión de la enfermedad, el trastorno o la afección, para aliviar o paliar los síntomas y las complicaciones, y/o para curar o eliminar la enfermedad, el trastorno o la afección, así como para prevenir la afección, en donde la prevención se entiende como el manejo y el cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, la afección o el trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir el inicio de los síntomas o las complicaciones. No obstante, el tratamiento profiláctico (preventivo) y terapéutico (curativo) son dos aspectos separados de la invención. El paciente a tratar es preferentemente un mamífero, en particular un ser humano.

10 En una forma de realización, la invención se refiere al uso de una sal de la presente invención para la elaboración de una formulación líquida para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de trastornos del estado de ánimo; trastorno depresivo grave; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno de pánico; trastorno de estrés post-traumático; depresión asociada con déficits cognitivos, enfermedad de Alzheimer o ansiedad; depresión con síntomas residuales; dolor crónico; trastorno de la alimentación o abuso.

 En una forma de realización, dicha sal se selecciona de la forma β de la sal de DL-lactato y la forma MH2 de la sal de L-lactato.

20 En una forma de realización, dicha formulación líquida es una formulación oral concentrada.

 En una forma de realización, la presente invención se refiere a una sal de la presente invención para usar en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de trastornos del estado de ánimo; trastorno depresivo grave; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno de pánico; trastorno de estrés post-traumático; depresión asociada con déficits cognitivos, enfermedad de Alzheimer o ansiedad; depresión con síntomas residuales; dolor crónico; trastorno de la alimentación o abuso, en donde dicha sal está en una formulación líquida.

 En una forma de realización, dicha sal se selecciona de la sal de DL-lactato y la sal de L-lactato.

30 En una forma de realización, dicha formulación líquida es una formulación oral concentrada.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a una formulación líquida que comprende una sal de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina seleccionada de la sal de adición del ácido DL-láctico, la sal de adición del ácido L-láctico y/o la sal de adición del ácido D-láctico.

5 En particular, dicha formulación líquida es una formulación oral concentrada.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto que es la sal de adición del ácido L-láctico de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina. Se hace particular mención a la forma MH2.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto
10 que es la sal de adición del ácido L-láctico de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, con reflexiones de XRPD en aproximadamente 5,33, 9,75, 10,10, 14,44 y 14,63 ($^{\circ}2\theta$), por ejemplo con un patrón de XRPD como el que se muestra en la Figura 3.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto
15 que es la sal de adición del ácido D-láctico de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto que es la forma β de la sal de adición del ácido DL-láctico, con reflexiones de XRPD en aproximadamente 6,01, 10,10, 10,32, 12,06, 12,84, 13,08, 13,58 ($^{\circ}2\theta$), por
20 ejemplo con un patrón de XRPD como el que se muestra en la Figura 5.

Las sales de la presente invención se pueden administrar solas o en combinación con otro compuesto terapéuticamente activo, en donde ambos compuestos se pueden administrar en forma simultánea o secuencial. Los ejemplos de compuestos terapéuticamente activos que se pueden combinar ventajosamente
25 con las sales de la presente invención incluyen sedantes o hipnóticos, tales como benzodiacepinas; anticonvulsivantes, tales como lamotrigina, ácido valproico, topiramato, gabapentina, carbamazepina; estabilizantes del humor, tales como litio; fármacos dopaminérgicos, tales como agonistas de la dopamina y L-Dopa; fármacos para tratar ADHD, tales como atomoxetina; psicoestimulantes, tales como modafinilo,
30 ketamina, metilfenidato y anfetamina; otros antidepresivos, tales como mirtazapina, mianserina y bupropión; hormonas, tales como T3, estrógeno, DHEA y testosterona;

antipsicóticos atípicos, tales como olanzapina y aripiprazol; antipsicóticos típicos, tales como haloperidol; fármacos para tratar la enfermedad de Alzheimer, tales como inhibidores de la colinesterasa y memantina, folato; S-adenosil-metionina; inmunomoduladores, tales como interferones; opiatos, tales como buprenorfinas; antagonistas del receptor 1 de angiotensina II (antagonistas de AT1); inhibidores de ACE; estatinas; y antagonistas alfa1 adrenérgicos, tales como prazosina.

Todas las referencias, incluidas las publicaciones, solicitudes de patentes y patentes citadas en la presente se incorporan aquí por referencia en su totalidad y en el mismo grado que si cada referencia estuviera señalada individual y específicamente como incorporada a la presente por referencia y se reprodujera por completo en la presente (en el grado máximo permitido por la ley), independientemente de cualquier incorporación proporcionada por separado de documentos particulares hecha en cualquier otra parte de la presente.

El uso de los términos "un", "una", "el/la" y "los/las", y los referentes similares en el contexto de la descripción de la invención, se deberán interpretar de modo que abarquen tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente o que esté claramente contradicho por el contexto. Por ejemplo, se entiende que la frase "el compuesto" se refiere a diversos "compuestos" de la invención o del aspecto particular descrito, a menos que se indique lo contrario.

A menos que se indique lo contrario, todos los valores exactos proporcionados en la presente son representativos de los correspondientes valores aproximados (por ejemplo, se puede considerar que todos los valores exactos ilustrativos proporcionados con respecto a un factor o una medición en particular también proporcionan una correspondiente medición aproximada, modificada por "aproximadamente", cuando corresponda).

La descripción contenida en la presente de cualquier aspecto o aspecto de la invención que emplee términos tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye" o "que contiene" con referencia a uno o varios elementos tiene por fin brindar apoyo para un aspecto similar o aspecto de la invención que "consiste en", "consiste esencialmente en" o "comprende sustancialmente" ese elemento o elementos en particular, a menos que se indique lo contrario o que esté claramente contraindicado

por el contexto (por ejemplo, cuando en la presente se describe una composición como que comprende un elemento particular, debe entenderse que también se describe una composición que consiste en ese elemento, a menos que se indique lo contrario o que esté claramente contradicho por el contexto).

5

Ejemplos

Análisis

Los difractogramas en polvo de rayos X (XRPD) se midieron en un difractómetro de rayos X PANalytical X'Pert PRO usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$. Las muestras se
10 midieron en modo de reflexión en el rango 2θ 5–40°C usando un detector X'celerator. En todo este documento, los datos de difracción se indican $\pm 0,1$ ($^{\circ}2\theta$).

Ejemplo 1. Forma AH1 de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina, L-lactato

Se disolvió base de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina (5,00 g) en
15 acetato de etilo (50 ml) a 50°C. La solución se volvió un poco turbia y se filtró a través de un papel de filtro. Se agregó ácido L-(+)-láctico (1,84 g) a la solución y se agitó a temperatura ambiente. Se inició la precipitación, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, y el producto se aisló por filtración. El sólido se secó en el horno de vacío a 40°C durante toda la noche. No fue posible
20 medir la solubilidad acuosa de la forma AH1, ya que la sustancia se transforma en monohidrato cuando se expone al agua.

Ejemplo 2. Forma MH1 de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina, L-lactato

100 mg de la forma AH1 de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina, L-lactato
25 del Ejemplo 1 se dejaron en un recipiente abierto en condiciones ambientales (22°C, 30% de humedad relativa). No fue posible medir la solubilidad de la forma MH1, ya que el compuesto se transforma en la forma MH2 en suspensión acuosa.

Ejemplo 3. Forma MH2 de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina, L-lactato

A 100 mg de la forma MH1 de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina, L-lactato del Ejemplo 2 se le agregó 1 ml de agua, y la mezcla se dejó descansar hasta el día siguiente. El precipitado (forma MH2) se filtró.

5 Ejemplo 4. Forma α de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina, DL-lactato

Se disolvió base de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina (5,00 g) en acetato de etilo (50 ml) a 50°C. La solución era un poco turbia, por lo que se filtró a través de un papel de filtro y se volvió transparente. Se agregó ácido DL-láctico (1,68 g) a la solución y se agitó a temperatura ambiente. Se inició la precipitación al cabo de dos horas. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, y el producto se aisló por filtración. El sólido se secó en el horno de vacío a 40°C durante toda la noche. No fue posible medir la solubilidad de la forma α en agua, ya que el compuesto se transformó en la forma β en la suspensión acuosa.

15 Ejemplo 5. Forma β de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina, DL-lactato

100 mg de la forma α de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina, DL-lactato, del Ejemplo 5 se agregaron a 1 ml de agua, y la mezcla se dejó descansar hasta el día siguiente. El precipitado (forma β) se filtró.

20 Ejemplo 6. Forma MH de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina, DL-lactato

10 mg de la forma α de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina, DL-lactato, del Ejemplo 5 se expusieron a alta humedad relativa (25°C, 95% de humedad relativa) durante 4 horas. No fue posible medir la solubilidad de MH en agua, ya que se transformó en la forma beta en la suspensión acuosa.

25

Ejemplo 7. Forma γ de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina, DL-lactato

10 mg de la forma MH de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina, DL-lactato, del Ejemplo 7 se calentaron hasta 50°C. No fue posible medir la solubilidad acuosa de la forma γ , ya que se transforma en la forma beta en la suspensión acuosa.

30

Ejemplo 8. Forma β de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina, DL-lactato

200 g de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina, HBr (526 mmol) se agitaron en Me-THF (3,5 L) y se agregó NaOH 1 M (1 L). La suspensión se agitó durante 15 minutos, tras lo cual todos los sólidos se disolvieron. Las fases se separaron, y tras la

5 filtración del blanco, la fase de Me-THF se redujo a la mitad del volumen. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó ácido DL-láctico (1,5 eq., ~ 789 mmol), y la solución se sembró con 0,5% de la forma β. Al cabo de 5 minutos, se inició la precipitación, y la suspensión se dejó en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. La suspensión se enfrió luego sobre hielo, se filtró, se lavó

10 con 200 ml de Me-THF y se secó durante toda la noche al vacío a 50°C.

Tabla 1: Síntesis de reflexiones seleccionadas para los patrones de XRPD, punto de fusión y solubilidad a temperatura ambiente de las formas de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina, lactato

Sal	Forma cristalina	Reflexiones de XRPD seleccionadas (°2θ)	Punto de fusión (°C)	Solubilidad (mg de base/ml)
L-lactato	AH1	4,65, 10,96, 13,97	~140	na
L-lactato	MH1	4,36, 8,73, 11,18, 11,81, 12,78, 13,11	na	na (>26)
L-lactato	MH2	5,33, 9,75, 10,10, 14,44, 14,63	na	26 (pH=5,2)
DL-lactato	α	6,67, 8,33, 9,44, 11,82, 15,35	~119	na
DL-lactato	β	6,01, 10,10, 10,32, 12,06, 12,84, 13,08, 13,58	~149	8 (pH=6)
DL-lactato	MH	4,37, 8,73, 11,14, 11,78, 12,75, 13,11	na	na
DL-lactato	γ	4,63, 10,94, 11,65, 13,93	~123	na

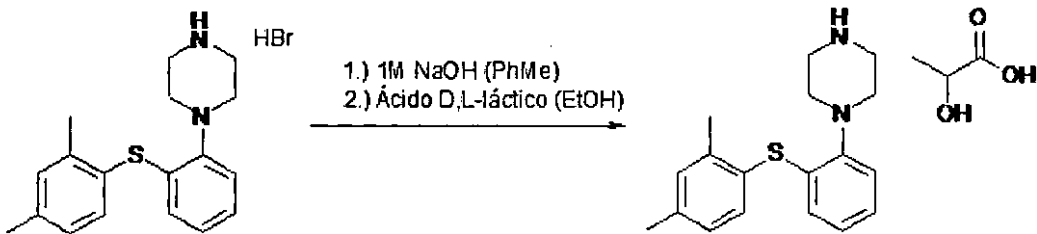
15 na = no aplicable

36

Tabla 2: Solubilidad a temperatura ambiente de las formas de sal previamente conocidas de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina

Sal	Solubilidad (mg de base/ml)
Base cristalina	0,1
HBr, forma α	2,0
HBr, forma β	1,2
HCl	3,0
HCl, MH	2,0
Fumarato	0.4
Maleato	~ 1
Meso-tartrato	~ 0,7
L-(+)-tartrato	~ 0,4
D-(-)-tartrato	~ 0,4
Sulfato	~ 0,1
Fosfato	~ 1
Nitrato	~ 0,8
Mesilato	>45

5 Ejemplo 9. Síntesis de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, sal de D,L-lactato



Se suspendió 50 g (132 mmol) de la sal de HBr en 800 ml de tolueno, y se agregó
10 250 ml (250 mmol; 1,9 eq.) de NaOH 1M acuoso. La mezcla bifásica se calentó hasta 65°C, hasta que todo el sólido se disolvió en solución, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Las fases se separaron, y la fase orgánica se evaporó al vacío para obtener un sólido levemente amarillo. Se agregó 125 ml de etanol y 20 ml

37

(269 mmol; 2,0 eq.) de ácido DL-láctico (90%), y la suspensión se calentó hasta que todos los sólidos se disolvieron, tras lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución se sembró con unos cristales de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina D,L-lactato, forma β, y la suspensión se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y luego se enfrió en un baño de hielo. El precipitado se filtró, se lavó con etanol y se secó en un horno de vacío para proporcionar 36,5 g de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina D,L-lactato, forma β (rendimiento del 71%).

10 Ejemplo 10. Formulaciones orales concentradas

Las formulaciones orales concentradas que se indican a continuación se prepararon y se sometieron a una evaluación de la estabilidad en las condiciones indicadas. 25/60 indica 25°C y 60% de humedad relativa, 40/75 indica 40°C y 75% de humedad relativa, y 60 indica 60°C. Los números indican la cantidad de compuesto activo residual luego del período de prueba.

La cantidad residual de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina en las formulaciones orales en gotas se determinó por HPLC en fase inversa por gradiente. La fase móvil consistió en una mezcla de agua y acetonitrilo con agregado de TFA. La detección fue por UV a 226 nm.

20

- a)
1,3% de compuesto activo ~ 1% de base libre
0,08% de metilparahidroxibenzoato
0,02% de propilparahidroxibenzoato
- 25 Agua c.s.p. 100%

Tiempo (meses:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	10,6	10,6	10,6
½	10,6	10,4	10,4
1	10,4	10,5	10,4

38

2	10,1	10,1	10,2
3	9,8	9,8	9,9

b)

1,3% de compuesto activo ~1% de base libre

5% de hidroxipropilbetaciclodextrina

5 Agua c.s.p. 100%

Tiempo (meses:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	10,4	10,4	10,4
½	10,3	10,3	10,3
1	10,4	10,4	10,4
2	9,9	10,1	10,2
3	9,7	9,5	9,8

c)

1,3% de compuesto activo ~1% de base libre

10 0,1% de hidroxietilcelulosa

Agua c.s.p. 100%

Tiempo (meses:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	10,4	10,4	10,4
½	10,5	10,6	10,5
1	10,4	10,5	10,5
2	10,1	10,2	10,1
3	9,6	9,5	9,6

d)

15 1,3% de compuesto activo ~1% de base libre

39

1,1% de ácido L-láctico
0,1% de hidroxietilcelulosa
Agua c.s.p. 100%

Tiempo (meses:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	10,5	10,5	10,5
½	10,5	10,7	10,5
1	9,7	9,8	9,8
2	10,4	10,4	10,3
3	10,1	10,1	10,1
6	9,8	9,8	9,8

5

e)
2,6% de compuesto activo ~2% de base libre
10% de hidroxipropilbetaciclodextrina
Agua c.s.p. 100%

10

Tiempo (meses:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	20,6	20,6	20,6
½	20,7	20,6	20,8
1	19,9	18,9	19,6
2	21,1	21,0	20,9
3	20,2	20,8	20,7
6		19,7	20,1

f)
2,6% de compuesto activo ~2% de base libre
10% de hidroxipropilbetaciclodextrina

15 10% de etanol 96%

Agua c.s.p. 100%

Tiempo (meses:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	20,8	20,8	20,8
½	20,9	20,7	21,1
1	19,7	19,8	19,7
2	21,0	20,9	20,8
3	20,7	20,6	20,9
6		19,9	20,0

g)

- 5
- 2,6% de compuesto activo ~2% de base libre
10% de metilbetaciclodextrina
Agua c.s.p. 100%

Tiempo (meses:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	20,8	20,8	20,8
½	19,6	19,3	19,6
1	21,0	20,4	20,6
2	20,0	20,5	20,2
3	20,8	21,1	21,0
6	20,3	19,9	19,6

10 h)

- 2,6% de compuesto activo ~2% de base libre
10% de metilbetaciclodextrina
10% de etanol 96%
Agua c.s.p. 100%

Tiempo (meses:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	21,0	21,0	21,0
½	19,7	20,2	19,8
1	20,7	20,9	20,8
2	20,2	20,7	20,4
3	21,3	21,2	21,0
6	20,3	20,5	20,0

Reivindicaciones

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

1. Una formulación farmacéutica líquida que comprende una sal de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina seleccionada de la sal de adición del ácido DL-láctico, la sal de adición del ácido L-láctico y la sal de adición del ácido D-láctico.
10
2. La formulación líquida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha sal es la sal de adición del ácido DL-láctico.
3. La formulación líquida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha sal
15 es la sal de adición del ácido L-láctico.
4. La formulación líquida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha sal es la sal de adición del ácido D-láctico.
- 20 5. La formulación líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la concentración de dicha sal es superior a 2,5 mg/ml.
6. Un método para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de trastornos del estado de ánimo; trastorno depresivo grave; trastorno de ansiedad generalizada;
25 trastorno de pánico; trastorno de estrés post-traumático; depresión asociada con el deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer o ansiedad; depresión con síntomas residuales; dolor crónico; trastorno de la alimentación o abuso, donde dicho método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 a un
30 paciente que lo necesita.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde se mide un volumen predeterminado de dicha formulación líquida, y el volumen resultante se agrega a un líquido, el cual es administrado por vía oral al paciente.
- 5 8. El uso de una sal de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina seleccionada de la sal de adición del ácido DL-láctico, la sal de adición del ácido L-láctico y la sal de adición del ácido D-láctico en la elaboración de una formulación líquida para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de trastornos del estado de ánimo; trastorno depresivo grave; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno de pánico; trastorno de estrés post-traumático; depresión asociada con el deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer o ansiedad; depresión con síntomas residuales; dolor crónico; trastorno de la alimentación o abuso, en donde dicha sal está en una formulación líquida.
- 10
- 15 9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicha sal es la sal de adición del ácido DL-láctico.
10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicha sal es la forma β de la sal de adición del ácido DL-láctico.
- 20
11. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicha sal es la sal de adición del ácido L-láctico.
12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha sal es la forma MH2 de la sal de adición del ácido L-láctico.
- 25
13. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicha sal es la sal de adición del ácido D-láctico.
- 30 14. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-13, en donde dicha formulación líquida comprende más de 2,5 mg/ml de dichas sales.

15. Una sal de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina seleccionada de la sal de adición del ácido DL-láctico, la sal de adición del ácido L-láctico y la sal de adición del ácido D-láctico para usar en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de trastornos del estado de ánimo; trastorno depresivo grave; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno de pánico; trastorno de estrés post-traumático; depresión asociada con el deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer o ansiedad; depresión con síntomas residuales; dolor crónico; trastorno de la alimentación o abuso, en donde dicha sal está en una formulación farmacéutica líquida.
- 10 16. La sal de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicha sal es la sal de adición del ácido DL-láctico.
17. La sal de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicha sal es la sal de adición del ácido L-láctico.
- 15 18. La sal de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la sal es la sal de adición del ácido D-láctico.
19. La sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15-18, en donde
20 dicha formulación líquida comprende más de 2,5 mg/ml de dicha sal.
20. Un compuesto que es la sal de adición del ácido L-láctico de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina.
- 25 21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, que es la forma MH2 de la sal de adición del ácido L-láctico.
22. Un compuesto que es la sal de adición del ácido D-láctico de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina.
- 30 23. Un compuesto que es la forma β de la sal de adición del ácido DL-láctico.

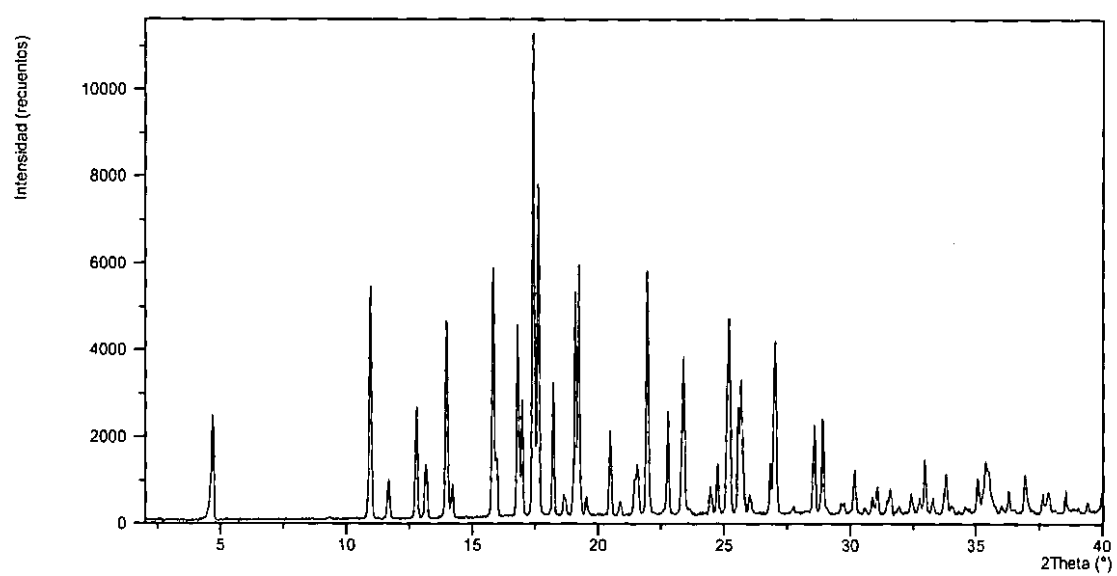
24. Un recipiente que tiene un gotero adosado, en donde el recipiente comprende una formulación líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–5.

Resumen

Se proporcionan formulaciones líquidas de sales de adición del ácido láctico de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina.

4x

1/7

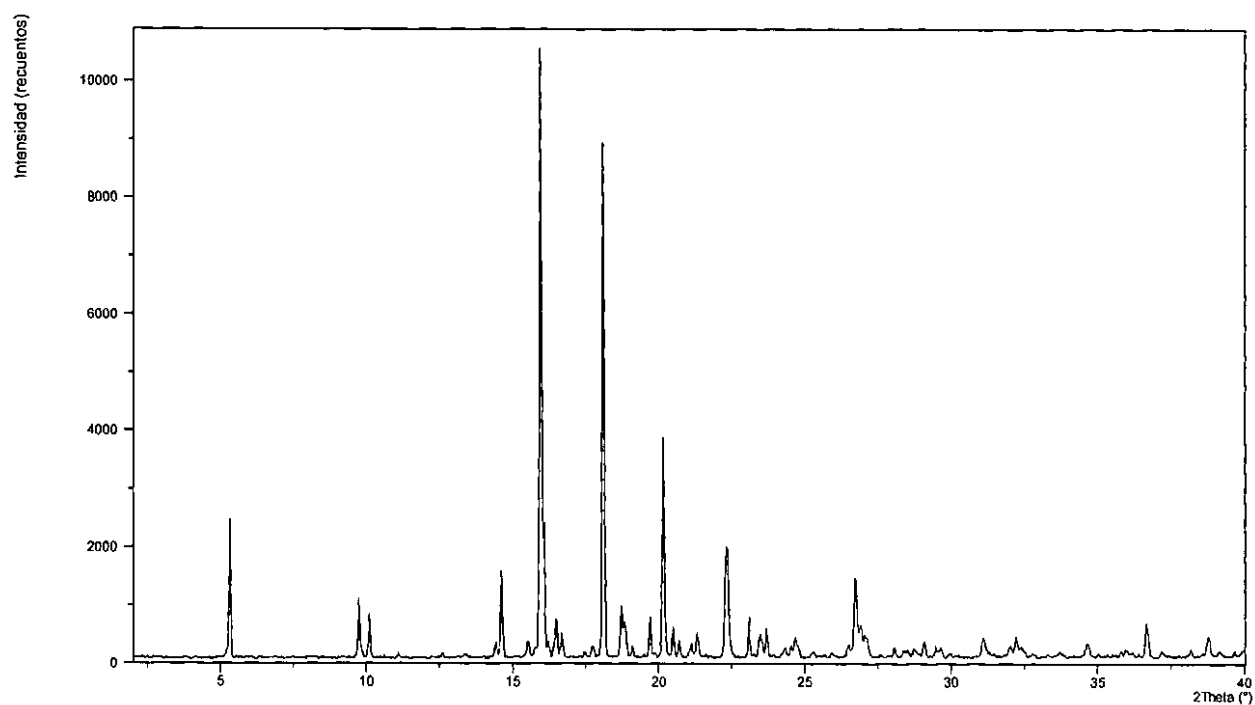


XRPD de L-lactato anhidrato 1 (AH1)

Fig. 1

49

3/7

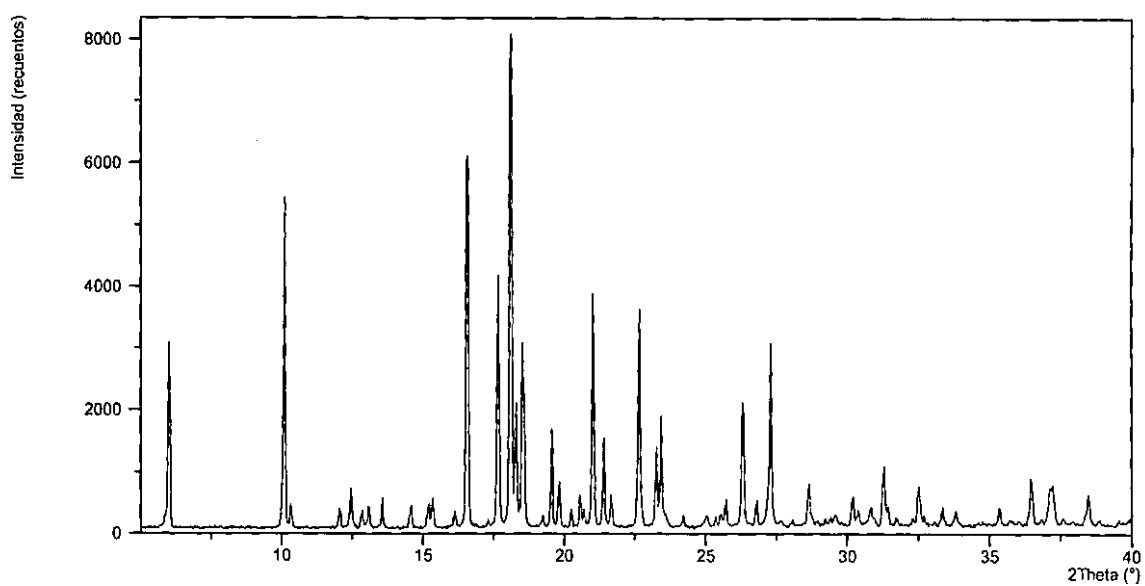


XRPD de L-lactato monohidrato 2 (MH2)

Fig. 3

51

5/7

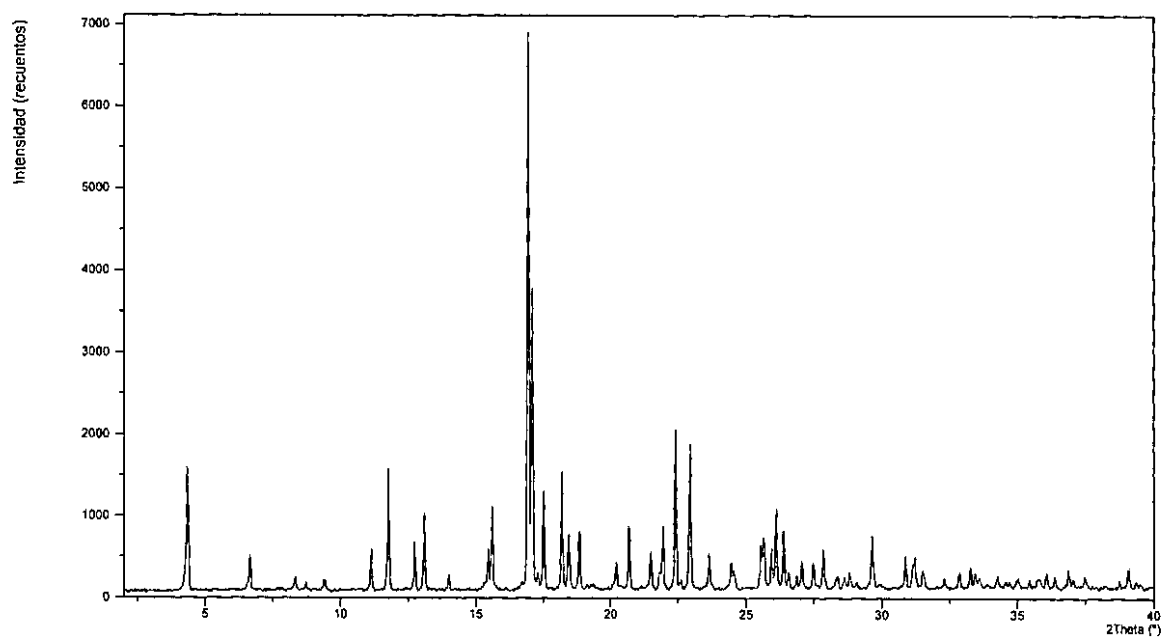


XRPD de DL-lactato, forma beta (β)

Fig. 5

52

6/7

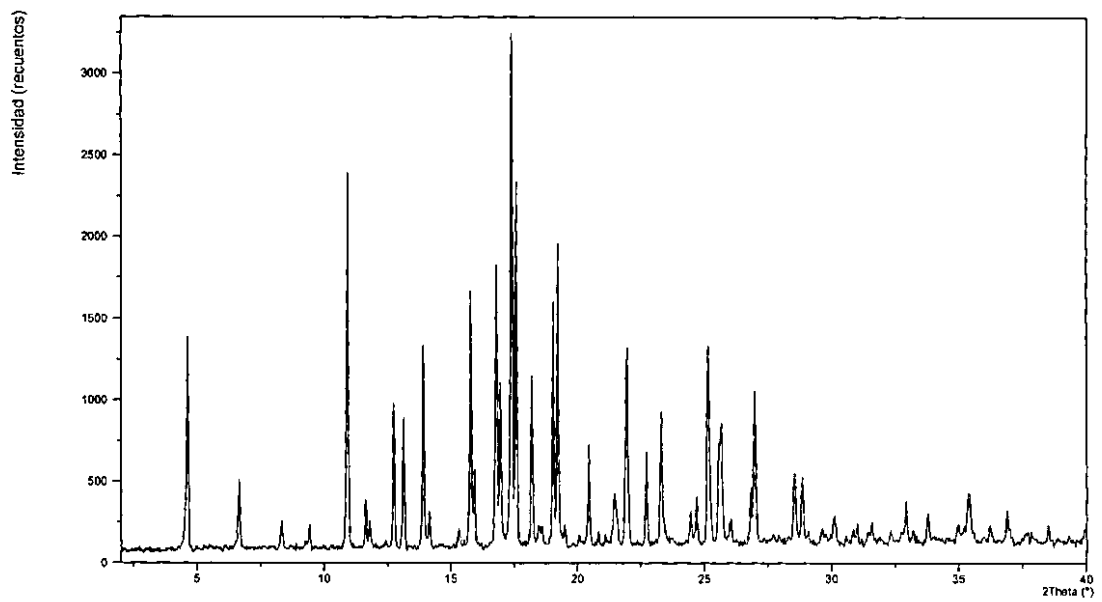


XRPD de DL-lactato monohidrato (MH), con contenido de forma α

Fig. 6

S

7/7



XRPD de DL-lactato, forma gamma (γ), con contenido de forma α

Fig. 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2010/050084

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/495 A61K9/08 A61P25/00 A61P25/22 A61P25/24
A61P25/28

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/029232 A1 (LUNDBECK & CO AS H [DK]; RUHLAND THOMAS [DK]; SMITH GARRICK PAUL [DK];) 10 April 2003 (2003-04-10) cited in the application page 2, lines 25-30 page 6, lines 10,30 page 8, line 31 - page 9, line 2 page 10, lines 12-20 ----- -/-	1-24



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 September 2010

Date of mailing of the international search report

20/09/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Houyvet-Landriscina

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/DK2010/050084

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/144005 A1 (LUNDBECK & CO AS H [DK]; BANG-ANDERSEN BENNY [DK]; FALDT ANDRE [DK]; M) 21 December 2007 (2007-12-21) cited in the application page 2, lines 22-26 page 4, line 23 - page 5, line 1 page 7, lines 9-12 page 14, line 19 - page 15, line 6 page 16, line 5; examples 4b, 4d, 5b, 5d, 6b, 7b, 8b, 9b, 10b, 11b, 12b, 13b, 14b, -----	1-24
Y	WO 2008/113359 A2 (LUNDBECK & CO AS H [DK]; MOORE NICHOLAS [US]; STENSBOEL TINE BRYAN [DK] 25 September 2008 (2008-09-25) cited in the application page 5, paragraph 2-4 page 7, paragraph 3 page 12, paragraph 4-5 figures 1-17 -----	1-24
Y	WO 2008/113358 A1 (LUNDBECK & CO AS H [DK]; LASSKOGEN GUDRUN [DK]; STENSBOEL TINE BRYAN [] 25 September 2008 (2008-09-25) page 1, line 5 - page 2, line 13 page 2, lines 21-26 page 3, lines 12-20, 27- - page 4, line 11 page 10, line 26 - page 11, line 5 table 2 -----	1-24
Y	WO 2007/144006 A1 (LUNDBECK & CO AS H [DK]; BANG-ANDERSEN BENNY [DK]; FALDT ANDRE [DK]; S) 21 December 2007 (2007-12-21) page 4, lines 25-28 page 5, lines 10, 18-19 page 7, lines 1-10 page 13, line 12 - page 14, line 16 table 3 -----	1-24
T	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE LNKD- DOI:10.1007/3-540-69178-2_5, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954 the whole document -----	

56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DK2010/050084

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03029232	A1	10-04-2003	AR 036659 A1 22-09-2004
			AR 066460 A2 19-08-2009
			AT 386730 T 15-03-2008
			AT 441631 T 15-09-2009
			AU 2006215994 A1 05-10-2006
			BR 0212733 A 16-11-2004
			CA 2462110 A1 10-04-2003
			CN 1561336 A 05-01-2005
			CO 5580746 A1 30-11-2005
			DE 60225162 T2 12-02-2009
			DK 1436271 T3 09-06-2008
			DK 1749818 T3 12-10-2009
			EA 200601269 A1 27-02-2007
			EP 1436271 A1 14-07-2004
			EP 1749818 A2 07-02-2007
			ES 2298425 T3 16-05-2008
			ES 2328725 T3 17-11-2009
			HK 1072600 A1 25-01-2008
			HR 20040220 A2 28-02-2005
			HU 0402313 A2 28-02-2005
			IS 7164 A 26-02-2004
			JP 3896116 B2 22-03-2007
			JP 2005505585 T 24-02-2005
			JP 3955613 B2 08-08-2007
			JP 2007051149 A 01-03-2007
			JP 3955614 B2 08-08-2007
			JP 2007031447 A 08-02-2007
			KR 20060118020 A 17-11-2006
			KR 20070103515 A 23-10-2007
			MX PA04002959 A 05-07-2004
			NO 20041628 A 21-04-2004
			NZ 531556 A 23-12-2005
			PT 1436271 E 10-04-2008
			PT 1749818 E 06-10-2009
			SI 1436271 T1 30-06-2008
			UA 81749 C2 11-02-2008
			US 2006084662 A1 20-04-2006
			US 2005014740 A1 20-01-2005
			YU 27704 A 27-10-2006
			ZA 200401583 A 10-03-2005
WO 2007144005	A1	21-12-2007	AU 2007260355 A1 21-12-2007
			CA 2655212 A1 21-12-2007
			EP 2044043 A1 08-04-2009
			JP 2010090165 A 22-04-2010
			JP 2009541216 T 26-11-2009
WO 2008113359	A2	25-09-2008	AR 065797 A1 01-07-2009
			AU 2008228638 A1 25-09-2008
			CA 2684571 A1 25-09-2008
			CL 7952008 A1 26-09-2008
			CN 101636161 A 27-01-2010
			EA 200970870 A1 30-04-2010
			EP 2142193 A2 13-01-2010
			JP 2010521501 T 24-06-2010
			KR 20090125251 A 04-12-2009
WO 2008113358	A1	25-09-2008	AR 065796 A1 01-07-2009

57

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DK2010/050084

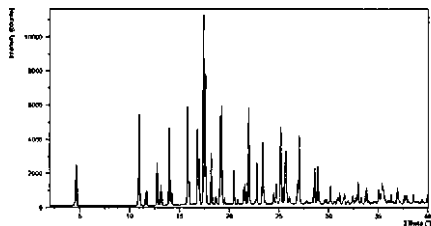
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		AU 2008228637 A1	25-09-2008
		CA 2684592 A1	25-09-2008
		CL 7972008 A1	26-09-2008
		EA 200970869 A1	26-02-2010
		EP 2129377 A1	09-12-2009
		JP 2010521500 T	24-06-2010
		KR 20090130000 A	17-12-2009
		US 2010105730 A1	29-04-2010
WO 2007144006 A1	21-12-2007	AU 2007260356 A1	21-12-2007
		CA 2656057 A1	21-12-2007
		EA 200970019 A1	28-08-2009
		EP 2044020 A1	08-04-2009
		JP 2009539890 T	19-11-2009
		US 2009264465 A1	22-10-2009

Sobra
con
Altas

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 031/495	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S	
(30) Prioridad	(31) Prioridad PA 200900531 61/214,540	(32) Fecha 24/04/2009 24/04/2009	(33) País DK US
		(72) Inventor(es) SVEND TREPPENDAHL HEIDI LOPEZ DE DIEGO	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 24/11/2011	(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 28/10/2010	
	Fecha de presentación de la solicitud: 16/04/2010	N° publicación: WO 2010/121621	
	No. de solicitud PCT/DK2010/050084		
(54) Titulo: FORMULACIONES LÍQUIDAS DE SALES DE 1-[2-(2,4-DIMETILFENILSULFANIL)FENIL]PIPERAZINA			

Resumen:

Se proporcionan formulaciones líquidas de sales de adición del ácido láctico de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)-fenil]piperazina.



XRPD de L-lactato anhidrato 1 (AH1)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0099188

Bogotá D.C., Octubre 07 de 2011 - 17:12:08

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629951	07/10/2011	57.648.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1614 TASA ANUAL A#OS 17 a 20 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE D	935.000.00	935.000.00
				\$935.000.00

SON: **NOVECIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-143307- -00000-0000

Fecha: 2011-10-24 17:24:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 61

0010:03003- 841-114-3

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

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

Octubre 7 de 2011 - 17:12:20

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

61

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 101292
		Bogotá D.C., Octubre 14 de 2011 - 17:10:34

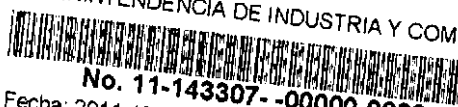
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629995	14/10/2011	41.725.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	14.000.00 14.000.00
			\$14.000.00
			=====

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

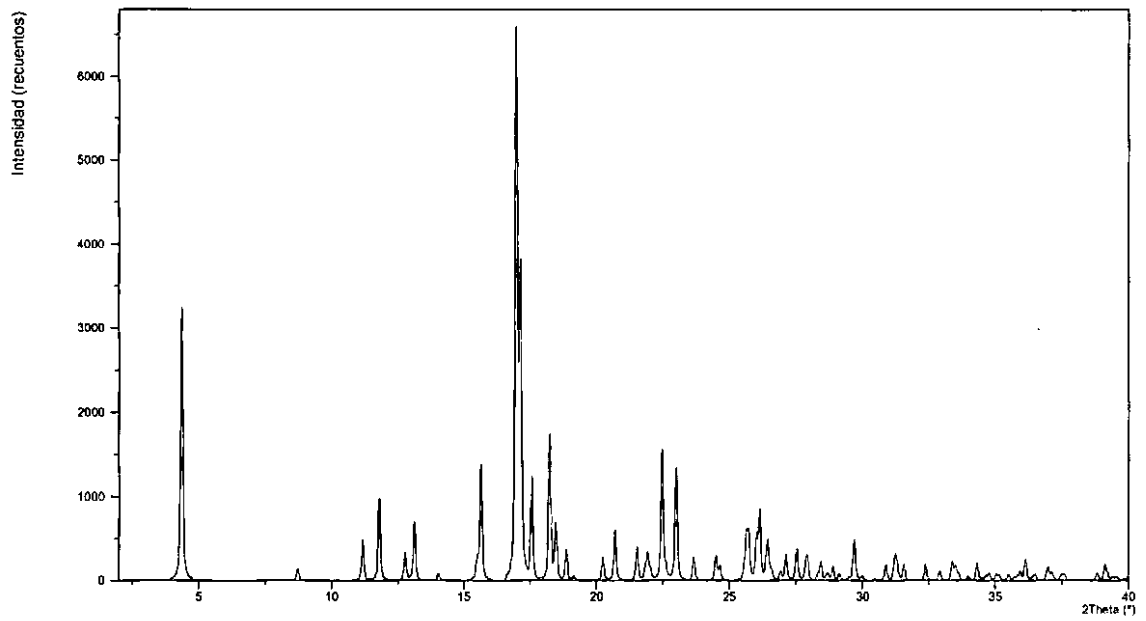
Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-143307-00000-0000
Fecha: 2011-10-24 17:24:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 61

COLO: 03003-841-114-3

48

2/7



XRPD de L-lactato monohidrato 1 (MH1)

Fig. 2



No. 11-143307-00000-0000

Fecha: 2011-10-24 17:24:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 61

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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