



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

06-73254

54. TÍTULO "FORMAS POLIMORFICAS DE UN AGONISTA DE GABA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 498/04 A61K31/435
A61P25/20

71. SOLICITANTE MERCK SHARP & DOHME LIMITED

DOMICILIO HERTFORDSHIRE, INGLATERRA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 26 JUL 2006

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-073254-00000-0000
Fec: 2008-07-28 10:45:45 Dep. 2020 NUECREACIONES
TOL 11 PATENTE/II
Evo: 370 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Folios: 54

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

30-08-06

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: MERCK SHARP & DOHME LIMITED

Dirección: Hertford Road, Hoddesdon,
Hertfordshire EN11 9BU, Inglaterra.Nacionalidad o Domicilio: Hertfordshire,
Inglaterra.

Lugar de Constitución: Inglaterra.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: COOPER, Vincent, Brett.

Dirección: MSD, Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2005/000288

Fecha: 28/01/05

Publicación Internacional No. WO 2005/073237 A3

Fecha: 11/08/05

⑥

Título (54)

"FORMAS POLIMÓRFICAS DE UN AGONISTA DE GABA_A"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 498/04

A61K31/435 // A61P25/20

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

30/01/04

(31) Número de Solicitud

0402118.4

⑨

Comprobante de Pago No. 08-51,753

Fecha: 10 de Julio de 2008

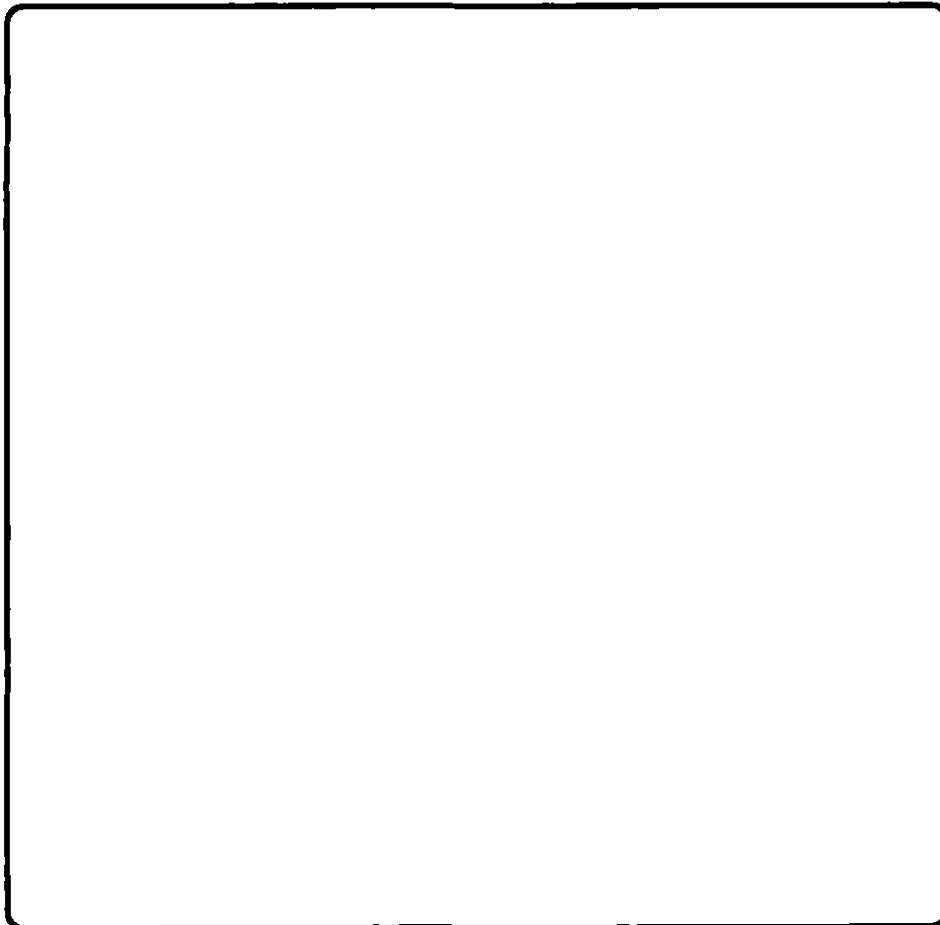
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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.
- ☐ 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

Alicia Lloreda Ricaurte

C.C. 39.690.713-Usaquén T.P. 53215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NTT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 51,753
FECHA : JULIO 10 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-073254-00000-0000
Fec: 2006-07-28 18:48:45 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trib. 11 PATENTENYU
Eve: 370 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 54

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45283971	10/07/2006	4,945.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-09-580
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

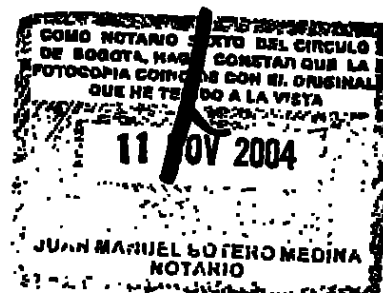
Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

Cristy L. Craig

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión Expira el 4 de septiembre de 2006



ASUNTOS DE PATENTES

RESUELVE, que cualquiera de los siguientes:

Raymond V. Gilmartin – Presidente de la Junta, Presidente y Funcionario Ejecutivo Principal

Kenneth C. Frazier – Vicepresidente Senior y Asesor General

Joseph F. DiPrima – Vicepresidente Senior y Sub-Asesor General

Paul D. Matukaitis – Vicepresidente Senior y Sub-Asesor General

Edward W. Murray – Asesor, Litigios

Charles M. Caruso – Asesor, Internacional

Valerie J. Camara – Asesor, Patentes

Mark R. Daniel – Asesor, Patentes

Joanne M. Giesser – Asesor, Patentes

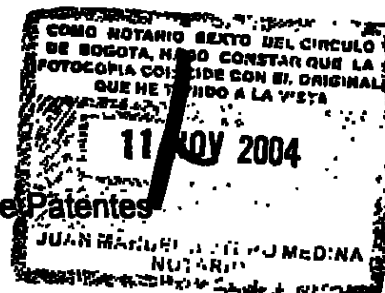
Anthony Rollins - Asesor, Patentes Europeas

David L. Rose – Asesor, Patentes

Jack L. Tribble – Asesor, Patentes

Melvin Winokur – Asesor, Patentes

Donna L. Margiotto – Gerente Senior, Administración de Patentes



están autorizados para ejecutar y revocar en nombre de Merck & Co., Inc. y sus afiliadas (incluyendo subsidiarias) los siguientes documentos relacionados con asuntos de patentes:

45

6

Poderes prescritos por la ley según sean necesarios y apropiados en conexión con la adquisición, registro, mantenimiento y ejecución de patentes y solicitudes de patentes, incluyendo poderes relacionados con la prosecución o defensa de derechos de patentes ante los tribunales de ley u otros tribunales, agencias o departamentos gubernamentales; afidávits y declaraciones; y cualquier otro documento que sea necesario y apropiado para la adquisición, registro, mantenimiento, litigio y protección de patentes.

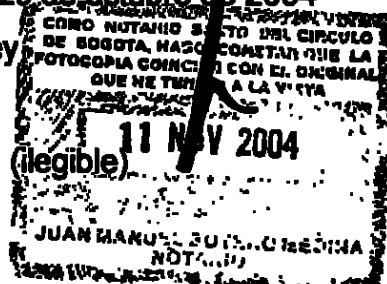
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Cristy L Craig
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Cristy L Craig, Notario

CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey
6. el día 29 de octubre de 2004
6. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
8. No. A211722
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello del Estado de New Jersey



Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de octubre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

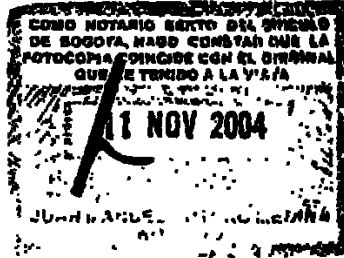
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

283159
Amir Escobar
CUYA FIRMA ATARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 NOV 10 P 10:39

WCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



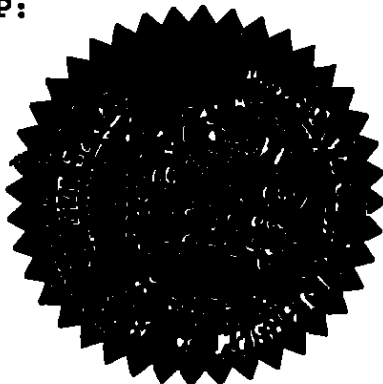
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

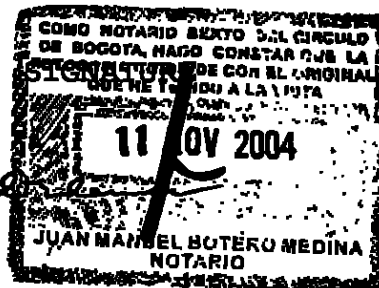
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
CRISTY L CRAIG
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
CRISTY L CRAIG, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A211722
9. SEAL/STAMP:



10.



Los abajo firmados, MERCK SHARP & DOHME LIMITED, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra.

con domicilio en Hertford Road, Hoddesdon,
Hertfordshire EN11 9BU,
Inglaterra

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, MERCK SHARP & DOHME LIMITED, a corporation organized and existing under the laws of England.

domiciled at Hertford Road, Hoddesdon,
Hertfordshire EN11 9BU,
England

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all instalments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents, in our own behalf, as complainants as well as respondents before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to assist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good, all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 21st day of October, 2004.

x Donna L. Margiotto
Donna L. Margiotto
Senior Manager, Patent Administration

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

REINO UNIDO
Gran Bretaña {ss
Condado de Essex

Hoy 21 de Octubre de 2004, compareció , a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Donna L. Margiotto, Gerente Senior, Administración Patentes de MERCK SHARP & DOHME LIMITED, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Inglaterra, domiciliada en la ciudad de Hoddesdon, condado de Hertford legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Inglaterra, que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder, que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad. El suscrito Notario ha visto la Resolución Corporativa No. 5 de Merck & Co., Inc. -Asuntos de Patentes firmada en , modificada el 28 de Septiembre de 2004, que otorga autorización a los funcionarios mencionados para firmar poderes en nombre de Merck & Co., Inc. y sus subsidiarias de las cuales Merck Sharp & Dohme Limited es una, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

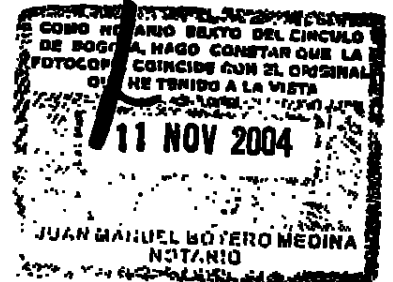
x Cristy L. Craig

CRISTY L. CRAIG
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Sept. 4, 2006

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

UNITED KINGD M
Great Britain
County of Essex {ss

On this 21st day of October, 2004 , personally came Ms. Donna L. Margiotto, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that she is the Sr. Manager, Patent Administration of MERCK SHARP & DOHME LIMITED, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the England, domiciled at the City of Hoddesdon, county of Hertford legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of England, that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company. The undersigned Notary Public has seen the Merck & Co., Inc.'s Corporate Resolution No. 5 - Patent Matters, executed at Whitehouse Station, NJ, USA, amended on September 28, 2004, grants authority to the Officers listed to sign Powers of Attorney on behalf of Merck & Co., Inc., and any of its subsidiaries, of which Merck Sharp & Dohme Limited is one, and hereby certifies that under the laws of said County the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which she attests.



10

General Corporate Resolution #5

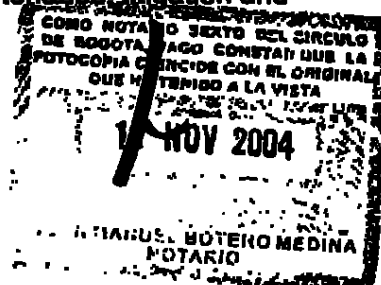
PATENT MATTERS

RESOLVED, that any of the following:

Raymond V. Gilmartin-Chairman of the Board, President and Chief Executive Officer
Kenneth C. Frazier-Senior Vice President and General Counsel
Joseph F. DiPrima-Vice President and Assistant General Counsel
Paul D. Matukaitis-Vice President and Assistant General Counsel
Edward W. Murray-Counsel, Litigation
Charles M. Caruso-Counsel, International
Valerie J. Camara-Counsel, Patents
Mark R. Daniel-Counsel, Patents
Joanne M. Giesser-Counsel, Patents
Anthony Rollins-Counsel, European Patents
David L. Rose-Counsel, Patents
Jack L. Tribble-Counsel, Patents
Melvin Winokur-Counsel, Patents
Donna L. Margiotto-Senior Manager, Patent Administration

are authorized to execute and to revoke on behalf of Merck & Co., Inc. and its affiliates (including subsidiaries) the following documents relating to patent matters:

Powers of attorney as fully in law as may be necessary and proper in connection with the acquisition, registration, maintenance and enforcement of patents and applications for patents, including powers of attorney relating to the prosecution or defense of patent rights before courts of law or other governmental tribunals, agencies or departments; affidavits and declarations; and any other documents which are necessary and proper for the acquisition, registration, maintenance, litigation and protection of patents.



0805S



AD

Folio 11 extraído
12 y 13 torjeto

u

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente T1653Y	PARA FUTURAS ACCIONES ver Forma PCT/ISA/220 así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/GB2005/000288	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 28/01/2005	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 30/01/2004
Solicitante MERCK SHARP & DOHME LIMITED		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 3 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ La búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. I.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla III).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en la Casilla No. IV. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2005/000288

12

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO IPC 7 C07D498/04 A61K31/435 A61P25/20		
Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07D A61K		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Internacional, CHEM ABS Dato		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	EP 0 000 338 A (H. LUNDBECK & CO., A/S) 24 de Enero de 1979 (1979-01-24) citado en la solicitud páginas 2-3; reivindicación 1	1-15
P, X	WO 2004/112786 A (H. LUNDBECK A/S; SANCHEZ, CONNIE; EBERT, BJARKE) 29 de Diciembre de 2004 (2004-12-29) p. 3, líneas 15-19	1-15
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 1 de Agosto de 2005		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 10/08/2005
Nombre y dirección de correo de la ISA Oficina de Patentes Europea, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Wolf, C

15

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2005/000288

13

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
EP 0000338 A	24-01-1979	AT	368505 B	25-10-1982
		AT	448678 A	15-02-1982
		AU	3724478 A	03-01-1980
		AU	521040 B2	11-03-1982
		AU	3729878 A	03-01-1980
		CA	1107736 A1	25-08-1981
		CA	1125288 A2	08-06-1982
		DE	2861342 D1	28-01-1982
		DK	270278 A	21-12-1978
		DK	270378 A	21-12-1978
		EP	0000167 A1	10-01-1979
		EP	0000338 A2	24-01-1979
		EP	0027279 A1	22-04-1981
		EP	0028017 A1	06-05-1981
		ES	470912 A1	01-02-1979
		ES	470913 A1	01-02-1979
		FI	781954 A,B,	21-12-1978
		FI	781955 A	21-12-1978
		IE	47200 B1	11-01-1984
		IT	1159739 B	04-03-1987
		JP	54036275 A	16-03-1979
		JP	54036290 A	16-03-1979
		NO	782127 A,B,	21-12-1978
		NO	782128 A	21-12-1978
		NO	792839 A	21-12-1978
		NZ	187615 A	15-12-1981
		US	4301287 A	17-11-1981
		US	4278676 A	14-07-1981
		ZA	7803492 A	27-06-1979
		ZA	7803493 A	27-06-1979
WO 2004112786 A	29-12-2004	WO	2004112786 A2	29-12-2004

716

PCT

14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference T1653Y ✓	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/GB2005/000288 ✓	International filing date (day/month/year) 28/01/2005 ✓	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/01/2004 ✓
Applicant MERCK SHARP & DOHME LIMITED		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

A2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB2005/000288A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D498/04 A61K31/435 A61P25/20

15

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)
IPC 7 C07D A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 000 338 A (H.LUNDBECK & CO., A/S) 24 January 1979 (1979-01-24) cited in the application pages 2-3; claim 1	1-15
P,X	WO 2004/112786 A (H. LUNDBECK A/S; SANCHEZ, CONNIE; EBERT, BJARKE) 29 December 2004 (2004-12-29) p. 3, lines 15-19	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 August 2005

Date of mailing of the international search report

10/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Wolf, C

AB

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB2005/000288

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0000338	A	24-01-1979	AT 368505 B	25-10-1982
			AT 448678 A	15-02-1982
			AU 3724478 A	03-01-1980
			AU 521040 B2	11-03-1982
			AU 3729878 A	03-01-1980
			CA 1107736 A1	25-08-1981
			CA 1125288 A2	08-06-1982
			DE 2861342 D1	28-01-1982
			DK 270278 A	21-12-1978
			DK 270378 A	21-12-1978
			EP 0000167 A1	10-01-1979
			EP 0000338 A2	24-01-1979
			EP 0027279 A1	22-04-1981
			EP 0028017 A1	06-05-1981
			ES 470912 A1	01-02-1979
			ES 470913 A1	01-02-1979
			FI 781954 A ,B,	21-12-1978
			FI 781955 A	21-12-1978
			IE 47200 B1	11-01-1984
			IT 1159739 B	04-03-1987
			JP 54036275 A	16-03-1979
			JP 54036290 A	16-03-1979
			NO 782127 A ,B,	21-12-1978
			NO 782128 A	21-12-1978
			NO 792839 A	21-12-1978
			NZ 187615 A	15-12-1981
			US 4301287 A	17-11-1981
			US 4278676 A	14-07-1981
			ZA 7803492 A	27-06-1979
			ZA 7803493 A	27-06-1979
WO 2004112786	A	29-12-2004	WO 2004112786 A2	29-12-2004

X19

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
11 de Agosto de 2005 (11.08.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/073237 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 498/04,
A61K 31/435, A61P 25/20

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB2005/000288

(22) Fecha de Registro Internacional:
28 de Enero de 2005 (28.01.2005)

(25) Idioma de Registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0402118.4 30 de Enero de 2004 (30.01.2004) GB

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): MERCK SHARP & DOHME LIMITED [GB/GB]; Hertford Road, Hoddeston Hertfordshire EN11 9BU (GB).

(72) Inventor; e

(75) Inventor/Solicitante (para Estados Unidos de América solamente): COOPER, Vincent, Brett [GB/GB]; MSD, Hertford Road, Hoddeston Hertfordshire EN11 9BU (GB).

(74) Agente: BUCHAN, Gavin, MacNicol; Terlings Park, Eastwick Road, Harlow, Essex CM20 2QR (GB).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser republicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda Internacional:
20 de Octubre de 2005

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: FORMAS POLIMÓRFICAS DE UN AGONISTA DE GABA_A

(57) Resumen: Se revelan dos nuevos monohidratos cristalinos y dos nuevos anhidratos cristalinos de gaboxadol junto con los procedimientos para prepararlos.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 August 2005 (11.08.2005) ✓

PCT

(10) International Publication Number

WO 2005/073237 A3 ✓

(51) International Patent Classification⁷: C07D 498/04,
A61K 31/435, A61P 25/20

(21) International Application Number:
PCT/GB2005/000288

(22) International Filing Date: 28 January 2005 (28.01.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0402118.4 30 January 2004 (30.01.2004) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK
SHARP & DOHME LIMITED [GB/GB]; Hertford Road,
Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU (GB).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): COOPER, Vincent,
Brett [GB/GB]; MSD, Hertford Road, Hoddesdon Hert-
fordshire EN11 9BU (GB).

(74) Agent: BUCHAN, Gavin, MacNicol; Terlings Park, East-
wick Road, Harlow, Essex CM20 2QR (GB).

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

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
20 October 2005

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

(54) Title: POLYMORPHIC FORMS OF A GABA_A AGONIST

(57) Abstract: Two new crystalline monohydrates and two new crystalline anhydrides of gaboxadol are disclosed together with meth-
ods for preparing them.

WO 2005/073237 A3

BA

**CAPÍTULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCIÓN**

70

REIVINDICACIONES

1. El compuesto monohidrato de gaboxadol en una forma cristalina.
- 5 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en una forma cristalina seleccionada de:
- (a) forma I la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a $11,5^\circ$; y
- (b) forma II la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en
- 10 polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a $25,2^\circ$.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 el cual es monohidrato de gaboxadol cristalino de forma II el cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a $25,2^\circ$.
- 15 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 el cual se caracteriza adicionalmente mediante cambios químicos en RMN ^{13}C en el estado sólido de 17,5, 40,3, 102,2, 158,5 y 172,5 ppm con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonilo de glicina.
- 20 5. El compuesto anhidrato de gaboxadol en una forma cristalina seleccionada de:
- (a) forma I la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a $12,8^\circ$; y
- (b) forma II la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en
- 25 polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a uno o más de $16,0^\circ$, $24,7^\circ$ y $28,4^\circ$.
6. El compuesto de acuerdo con reivindicación 5 el cual es anhidrato de gaboxadol cristalino de forma II el cual se caracteriza mediante un espectro de
- 30 difracción de rayos X en polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a uno o más de $16,0^\circ$, $24,7^\circ$ y $28,4^\circ$ en la ausencia de un pico a $12,8^\circ$.

~~70~~

7. Un procedimiento para preparar monohidrato de gaboxadol cristalino de forma I como se define en la reivindicación 2 constituido por las etapas de:
- (a) disolver una sal de adición de ácidos de gaboxadol en agua;
 - (b) añadir base suficiente para proporcionar un pH de aproximadamente 6,5; y
 - (c) recoger el precipitado resultante inmediatamente.
8. Un procedimiento para preparar monohidrato de gaboxadol cristalino de forma II como se define en la reivindicación 3 que comprende las etapas de:
- (a) disolver una sal de adición de ácido de gaboxadol en agua;
 - (b) añadir base suficiente para proporcionar un pH de aproximadamente 6,5;
 - (c) dejar madurar la mezcla resultante durante al menos 12 horas; y
 - (d) recoger el sólido resultante.
9. Un procedimiento de preparar anhidrato de gaboxadol cristalino de forma I como se define en la reivindicación 5 calentando el monohidrato de gaboxadol cristalino de forma I a una temperatura por encima de los 100°C a presión atmosférica.
10. Un procedimiento de preparar anhidrato de gaboxadol cristalino de forma II como se define en la reivindicación 6 calentando el monohidrato de gaboxadol cristalino de forma II a una temperatura por encima de los 100°C a presión atmosférica.
11. Un procedimiento de preparar anhidrato de gaboxadol cristalino de forma II como se define en la reivindicación 6 agitando una suspensión de anhidrato de gaboxadol de forma I en un alcohol que contiene hasta 6 átomos de carbono a temperatura ambiente o con calentamiento.
12. Una composición farmacéutica que comprende, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 que comprende monohidrato de gaboxadol de forma II como se define en la reivindicación 3.

5 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para usar en medicina.

10 15. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos neurológicos o psiquiátricos tales como epilepsia, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia y enfermedad de Huntington; trastornos del sueño tales como insomnio; síndrome premenstrual; trastornos de la audición tales como tinnitus; trastornos vestibulares tales como enfermedad de Meniere; trastorno de hiperactividad con déficit de atención; temblor intencional; y síndrome de las piernas inquietas.

15

~~22~~

CLAIMS

1. The compound gaboxadol monohydrate in a crystalline form.
- 5 2. The compound according to claim 1 in a crystalline form selected from:
(a) form I which is characterised by an X-ray powder diffraction spectrum in 2θ values using $\text{CuK}\alpha$ radiation having a peak at 11.5° ; and
(b) form II which is characterised by an X-ray powder diffraction spectrum in 2θ values using $\text{CuK}\alpha$ radiation having a peak at 25.2° .
- 10 3. The compound according to claim 2 which is crystalline gaboxadol monohydrate of form II which is characterised by an X-ray powder diffraction spectrum in 2θ values using $\text{CuK}\alpha$ radiation having a peak at 25.2° .
- 15 4. The compound according to claim 3 which is additionally characterised by solid state ^{13}C NMR chemical shifts of 17.5, 40.3, 102.2, 158.5 and 172.5 ppm with reference to a value of 176.03 ppm for the carbonyl peak of glycine.
- 20 5. The compound gaboxadol anhydrate in a crystalline form selected from:
(a) form I which is characterised by an X-ray powder diffraction spectrum in 2θ values using $\text{CuK}\alpha$ radiation having a peak at 12.8° ; and
(b) form II which is characterised by an X-ray powder diffraction spectrum in 2θ values using $\text{CuK}\alpha$ radiation having a peak at one or more of 16.0° , 24.7° and 28.4° .
- 25 6. The compound according to claim 5 which is crystalline gaboxadol anhydrate of form II which is characterised by an X-ray powder diffraction spectrum in 2θ values using $\text{CuK}\alpha$ radiation having a peak at one or more of 16.0° , 24.7° and 28.4° in the absence of a peak at 12.8° .
- 30 7. A method of preparing crystalline gaboxadol monohydrate of form I as defined in claim 2 comprising the steps of:

24

- (a) dissolving an acid addition salt of gaboxadol in water;
- (b) adding sufficient base to provide a pH of about 6.5; and
- (c) collecting the resulting precipitate immediately.

- 5 8. A method of preparing crystalline gaboxadol monohydrate of form II as defined in claim 3 comprising the steps of :
- (a) dissolving an acid addition salt of gaboxadol in water;
 - (b) adding sufficient base to provide a pH of about 6.5;
 - (c) aging the resulting mixture for at least 12 hours; and
 - 10 (d) collecting the resulting solid.
9. A method of preparing crystalline gaboxadol anhydrate of form I as defined in claim 5 by heating crystalline gaboxadol monohydrate of form I at a temperature above 100°C at atmospheric pressure.
- 15 10. A method of preparing crystalline gaboxadol anhydrate of form II as defined in claim 6 by heating crystalline gaboxadol monohydrate of form II at a temperature above 100°C at atmospheric pressure.
- 20 11. A method of preparing crystalline gaboxadol anhydrate of form II as defined in claim 6 by stirring a suspension of gaboxadol anhydrate of form I in an alcohol containing up to 6 carbon atoms at ambient temperature or with warming.
- 25 12. A pharmaceutical composition comprising, in a pharmaceutically acceptable carrier, a compound according to any of claims 1-6.
13. A pharmaceutical composition according to claim 12 which comprises gaboxadol monohydrate of form II as defined in claim 3.
- 30 14. A compound according to any of claims 1-6 for use in medicine.
15. The use of a compound according to any of claims 1-6 for the manufacture of a medicament for treatment of neurological or psychiatric disorders such as epilepsy,

25

Parkinson's disease, schizophrenia and Huntington's disease; sleep disorders such as insomnia; premenstrual syndrome; hearing disorders such as tinnitus; vestibular disorders such as Meniere's disease; attention deficit/hyperactivity disorder; intention tremor; or restless leg syndrome.

26

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente T1653Y	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional No. PCT/GB2005/000288	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 28.01.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 30.01.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D498/04, A61K31/435, A61P25/20		
Solicitante MERCK SHARP & DOHME LIMITED		
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 4 hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (Indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).		
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases del reporte ☒ Casilla No. II Prioridad ☐ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación ☒ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 28.11.2005	Fecha de terminación de este reporte 04.01.2006	
Nombre y dirección de correo de la autoridad examinadora preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Wolf, C Teléfono No. +49 89 2399-8285	

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma , el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según las Reglas 12.3 y 23.1 (b))
☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Respecto a los elementos* de la solicitud internacional, este reporte se basó en (hojas reemplazadas las cuales han sido suministradas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, Páginas

1-12 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-15 como se presentaron originalmente

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s) - ver Casilla Suplementaria en Relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ el listado de secuencia (especificar):
☐ cualquier tabla(s) relacionada al listado de secuencia (especificar):

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos modificados a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ el listado de secuencia (especificar):
☐ alguna tabla(s) relacionada al listado de secuencia (especificar):

* Si el ítem 4 aplica, algunas o todas de estas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No. **28**
PCT/GB2005/000288

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ Este reporte ha sido establecido como si no se hubiera reclamado prioridad debido a que no se proporcionó en el tiempo límite establecido:
- ☒ la copia solicitada de la solicitud más antigua de la cual se reclama prioridad (Regla 66.7(a)).
- ☐ la traducción solicitada de la solicitud más antigua cuya prioridad ha sido reclamada (Regla 66.7(b)).
2. ☐ Este reporte ha sido establecido como si no se hubiera reclamado prioridad debido al hecho de que la reclamación de prioridad ha sido encontrada inválida (Regla 64.1). Debido a esto, para los propósitos de este reporte, la fecha de presentación internacional indicada arriba será considerada como la fecha relevante.
3. Observaciones adicionales, si son necesarias:

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-15
	No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones 1-15
	No: Reivindicaciones
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-15
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):
ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)
y/o
2. Descripciones no escritas (Regla 70.9)
ver hoja separada

Re Ítem V.

Se hace referencia al siguiente documento:

D1 : EP 0 000 338 A (H. LUNDBECK & CO., A/S) 24 de Enero de 1979 (1979-01-24)

A la luz de la técnica anterior citada D1 se considera que la materia objeto reivindicada es novedosa y comprende un nivel inventivo (Artículos 33(2) y (3) PCT.

La materia objeto reivindicada en la presente solicitud se refiere al monohidrato de gaboxadol en una forma cristalina. En D1 no se revela una forma monohidrato de gaboxadol pero se revela un hidrobromuro de gaboxadol en forma cristalina.

El problema técnico implícito en la presente solicitud fue la disposición de compuestos adicionales útiles como agonistas GABA_A.

A la luz del efecto inesperado de la forma cristalina reivindicada monohidrato de gaboxadol respecto a las formas cristalinas de gaboxadol estrechamente relacionadas estructuralmente reveladas en D1, (es decir los cristales de hidrobromuro) según se dan en la descripción de la página 1, líneas 28-32 y p. 6, líneas 1-15 (la forma de sal novedosa es estable pero no es corrosiva), la materia objeto reivindicada parece que comprende un nivel inventivo sobre D1.

Re Ítem VI.

El documento D2: WO 2004/112786 A (H. LUNDBECK A/S; SANCHEZ, CONNIE; EBERT, BJARKE) 29 de Diciembre de 2004 (2004-12-29) no será considerado en esta fase, puesto que no está prepublicado en la fecha de prioridad de la presente solicitud y se asume que la prioridad ha sido válidamente reivindicada.

Se observa que D2 no será considerado en la fase regional y por lo tanto destruye la novedad de la materia objeto reivindicada, puesto que en D2 las formas cristalinas de monohidrato de gaboxadol se revelan en el página 3, líneas 18-19.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference T1653Y	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/GB2005/000288	International filing date (day/month/year) 28.01.2005	Priority date (day/month/year) 30.01.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D498D4, A61K31435, A61P2520		
Applicant MERCK SHARP & DOHME LIMITED		
1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☒ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 28.11.2005	Date of completion of this report 04.01.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Wolf, C Telephone No. +49 89 2399-8285 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/GB2005/000288

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-12 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/GB2005/000288

Box No. II Priority

- 1. ☒ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
 - ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a)).
 - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b)).
- 2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1). Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
- 3. Additional observations, if necessary:

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-15	
	No: Claims		
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-15	
	No: Claims		
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15	
	No: Claims		
- 2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

- 1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or
- 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

[Handwritten signature]

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/GB2005/000288

Re Item V.

Reference is made to the following document:

D1 : EP 0 000 338 A (H.LUNDBECK & CO., A/S) 24 January 1979 (1979-01-24)

In the light of the cited prior art D1 the subject matter claimed is considered to be novel and to involve an inventive step (Articles 33(2) and (3) PCT).

The subject matter claimed in the present application refers to the monohydrate of gaboxadol in a crystalline form. In D1 a monohydrate form of gaboxadol is not disclosed but a hydrobromide of gaboxadol is disclosed in crystalline form.

The technical problem underlying the present application was the provision of further compounds useful as GABA_A agonists.

In the light of the unexpected effect of the claimed monohydrate crystalline form of gaboxadol vis-a-vis the structurally closely related crystalline forms of gaboxadol disclosed in D1 , (i.e. the hydrobromide crystals) as given in the description on page 1, lines 28-32 and p. 6, lines 1-15 (novel salt form is stable but not corrosive), the subject matter claimed appears to involve an inventive step over D1.

Re Item VI.

The document D2: WO 2004/112786 A (H. LUNDBECK A/S; SANCHEZ, CONNIE; EBERT, BJARKE) 29 December 2004 (2004-12-29) will not be considered at this stage, since it is not prepublished to the priority date of the present application and it is assumed that the priority has been validly claimed.

It is noted that D2 will be considered in the regional phase and it is then novelty-destroying to the subject matter claimed, since in D2 monohydrate crystalline forms of gaboxadol are disclosed on page 3, lines 18-19.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

FORMAS POLIMÓRFICAS DE UN AGONISTA DE GABA_A

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

- 5 Se revelan dos nuevos monohidratos cristalinos y dos nuevos anhidratos cristalinos de gaboxadol junto con los procedimientos para prepararlos.

FORMAS POLIMÓRFICAS DE UN AGONISTA DE GABA_A

Esta invención se refiere a formas polimórficas novedosas del compuesto 4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol tanto en estado anhidro como en estado hidratado. La invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que contienen dichas formas polimórficas como un ingrediente activo, al uso de dichas formas polimórficas en medicina, y a los procedimientos para la preparación de dichas formas polimórficas.

El compuesto 4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol (también conocido como THIP o gaboxadol, y en adelante en este documento referido como gaboxadol) y es un conocido agonista del receptor GABA_A (véase, por ejemplo, el documento EP 0 000 338) y se ha sugerido por lo tanto útil en el tratamiento de una diversidad de trastornos neurológicos y psiquiátricos tales como epilepsia, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia y corea de Huntington. Más recientemente, se ha desvelado el uso de gaboxadol para el tratamiento de los trastornos del sueño (documento WO 97/02813) y el síndrome premenstrual (documento WO 02/40009), y la revelación de que gaboxadol es un agonista particularmente potente para los receptores GABA_A que comprende subunidades $\alpha 4$ y δ (Brown y col., *British J. Pharmacol.*, 136, 965-74 (2002)).

Otras indicaciones para las cuales el gaboxadol puede ser adecuado incluyen trastornos de la audición (especialmente tinnitus), trastornos vestibulares, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, temblor intencional y síndrome de las piernas inquietas.

La preparación de gaboxadol se desvela en el documento EP 0 000 338, tanto en forma de la base libre como en forma de una sal de adición de ácido (específicamente, el bromohidrato), pero aquí no hay ninguna mención de formas hidratadas, y el bromohidrato fue la forma usada para la prueba farmacológica descrita en el documento EP 0 000 338.

El gaboxadol se vende comercialmente (por ejemplo por Sigma) en la forma de la sal de clorohidrato, y los documentos WO 01/22941 y WO 02/094225 desvelan composiciones farmacéuticas granuladas constituidas por gaboxadol en la forma de la sal de clorohidrato.

Como se detalla en el documento WO 02/094255, el uso de sales de adición de ácidos de gaboxadol tales como clorohidrato en la fabricación de las formas de dosificación oral farmacéutica tales como comprimidos ocasionan problemas de corrosión cuando se emplean las técnicas convencionales y el equipamiento. Hay por lo tanto una necesidad de formas novedosas de gaboxadol adecuadas para la incorporación en formulaciones farmacéuticas de dosificación oral.

De acuerdo con la invención, en un primer aspecto de la misma, se proporciona el compuesto monohidrato de gaboxadol en una forma cristalina. En particular, dicha forma cristalina se selecciona de:

10 (a) forma I, la cual se caracteriza mediante un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a $11,5^\circ$; y

(b) forma II, la cual se caracteriza mediante un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a $25,2^\circ$.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona el compuesto anhidrato de gaboxadol en una forma cristalina seleccionada de:

15 (a) forma I, la cual se caracteriza mediante un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a $12,8^\circ$; y

(b) forma II, la cual se caracteriza mediante un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a uno o más de $16,0^\circ$, $24,7^\circ$ y $28,4^\circ$.

De acuerdo con un tercer aspecto de la invención se proporcionó un procedimiento para preparar monohidrato de gabodaxol cristalino de fórmula I como se define anteriormente constituido por las etapas de:

- 25 (a) disolver una sal de adición de ácidos de gaboxadol en agua;
(b) añadir base suficiente para proporcionar un pH de aproximadamente 6,5; y
(c) recoger el precipitado resultante inmediatamente.

De acuerdo con un cuarto aspecto de la invención se proporciona un procedimiento de preparar monohidrato de gabodaxol cristalino de forma II como se definió anteriormente constituido por las etapas de:

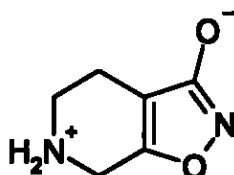
- 30 (a) disolver una sal de adición de ácidos de gaboxadol en agua;
(b) añadir base suficiente para proporcionar un pH de aproximadamente 6,5;
(c) dejar madurar la mezcla resultante durante al menos 12 horas; y
(d) recoger el sólido resultante.

De acuerdo con un quinto aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para preparar anhidrato de gaboxadol cristalino de forma I como se ha definido anteriormente calentando monohidrato de gabodaxol cristalino de forma I a una temperatura por encima de 100°C a presión atmosférica.

- 5 De acuerdo con un sexto aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para preparar anhidrato de gabodaxol cristalino de forma II según se ha definido anteriormente calentando monohidrato de gabodaxol cristalino de forma II a una temperatura por encima de 100°C a presión atmosférica.

- 10 De acuerdo con un séptimo aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para preparar anhidrato de gabodaxol cristalino de forma II como se ha definido anteriormente agitando una suspensión de anhidrato de gaboxadol de forma I como se ha definido anteriormente en etanol a temperatura ambiente.

- 15 Para la evitar cualquier duda, "gaboxadol" como se usa en el presente documento se refiere a la base libre 4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol, la cual se cree que se encuentra como molécula bipolar:



- 20 Cuando una sal de adición de ácidos de gaboxadol tal como el clorohidrato o el bromohidrato (preferiblemente el clorohidrato) se disuelve en agua y se neutraliza con una base adecuada (por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o una amina terciaria soluble en agua, preferiblemente trietilamina), el monohidrato de gaboxadol precipita en una forma cristalina designada en el presente documento como forma I. El mismo producto se obtiene si la neutralización se lleva a cabo en una mezcla acuosa-orgánica usando hidróxido de sodio como base, preferiblemente a
- 25 aproximadamente 0°C. El componente orgánico de la mezcla es típicamente un alcohol (por ejemplo n-propanol o 2,2,2-trifluoroetanol) o un disolvente miscible en agua tal como acetona, tetrahidrofurano, dimetoxietano, N-metilpirrolidona o N,N-dimetilacetamida. El contenido en agua de la mezcla está típicamente en el intervalo 30%-70%, preferiblemente en el intervalo 40%-50%. El pH después de la neutralización es típicamente $6,5 \pm 0,5$, preferiblemente 6,5. Esta forma cristalina se
- 30 caracteriza mediante el espectro de difracción de rayos X en polvo que tiene un pico a

11,5° (2θ). Otros picos que pueden estar presentes adicionalmente incluyen picos a 18,1, 23,2, 24,9, 26,7 y/o 35,1°. El espectro de difracción de rayos X en polvo de esta forma cristalina se caracteriza adicionalmente por d-espaciados de 7,6, 3,8, 3,6, 3,3, 2,5 y 2,4 Å. Esta forma cristalina se caracteriza adicionalmente mediante una curva DSC la cual muestra una endoterma a aproximadamente 108°C (pico) con un comienzo extrapolado a aproximadamente 89°C, y una exoterma a aproximadamente 248°C (pico) con un comienzo extrapolado a aproximadamente 241°C. Esta forma cristalina se caracteriza adicionalmente mediante una curva TGA la cual muestra una pérdida de peso de 11,18% entre 50 y 125°C, consistente con la pérdida de un equivalente molar de agua, seguida adicionalmente por pérdida de peso (descomposición) a aproximadamente 250°C. Esta forma cristalina se caracteriza adicionalmente mediante cambios químicos de RMN ¹³C en el estado sólido de 16,4, 40,2, 102,8, 159,4 y 172,7 ppm con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonilo de glicina.

El monohidrato de gaboxadol anteriormente descrito de forma I se obtiene cuando el clorhidrato de gaboxadol (u otra sal de adición) se neutraliza mediante disolución acuosa y el precipitado resultante se recoge inmediatamente. Mediante "inmediatamente" se quiere decir que no hay ningún retraso significativo entre el fin del proceso de neutralización y la recogida del sólido, un periodo de agitación corto, subsiguiente a la adición de la base neutralizante, es tolerable, por ejemplo, de hasta aproximadamente 1 hora.

Sin embargo, si el precipitado formado inicialmente se deja madurar durante largos periodos, por ejemplo agitando la mezcla durante varias horas, preferiblemente durante toda una noche o durante un periodo más largo, se forma monohidrato de gaboxadol en una forma cristalina diferente (designada en el presente documento como forma II). Esta forma cristalina se caracteriza mediante un espectro de difracción de rayos X en polvo que tiene un pico a 25,2° (2θ). Otros picos que pueden estar adicionalmente presentes incluyen picos a 14,0, 19,0, 21,6, 24,8, 26,7 y/o 27,8°. El espectro de difracción de rayos X en polvo de esta forma cristalina se caracteriza adicionalmente por d-espaciados de 7,6, 6,3, 5,7, 4,7, 4,1 y 3,5 Å. Esta forma cristalina se caracteriza adicionalmente mediante una curva DSC la cual muestra una endoterma a aproximadamente 114°C (pico) con un comienzo extrapolado a aproximadamente 107°C, y una exoterma a aproximadamente 255°C (pico) con una

aparición extrapolada a aproximadamente 247°C. Esta forma cristalina se caracteriza adicionalmente mediante la curva TGA que muestra una pérdida de peso de 10,13% entre 75 y 125°C, consistente con la pérdida de un equivalente molar de agua, seguida adicionalmente por pérdida de peso (descomposición) a aproximadamente 250°C.

- 5 Esta forma cristalina se caracteriza adicionalmente mediante cambios químicos en RMN ¹³C en el estado sólido de 17,5, 40,3, 102,2, 158,5 y 172,5 ppm con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonilo de glicina.

La conversión anteriormente descrita de monohidrato de gaboxadol de forma I en monohidrato de gaboxadol de forma II se acelera mediante la adición a la mezcla
10 agitada de un alcohol (preferiblemente isopropanol) y/o cristales iniciadores de monohidrato de gaboxadol auténtico de forma II. Por lo tanto un procedimiento alternativo de preparar monohidrato de gaboxadol cristalino de fórmula II comprende las etapas de:

- (a) disolver una sal de adición de ácido de gaboxadol en agua;
15 (b) añadir suficiente base para proporcionar un pH de aproximadamente 6,5;
(c) añadir isopropanol a la mezcla; y
(d) recoger el producto.

Todas las operaciones anteriores se llevan a cabo típicamente a temperatura
20 ambiente. Una base preferida es hidróxido de sodio acuoso. En la etapa (b), cristales iniciadores de monohidrato de gaboxadol auténtico de forma II se añaden preferiblemente después de que se hayan añadido aproximadamente de 0,3 a 0,4 equivalentes de base. En la etapa (c), se añade lentamente preferiblemente al menos un volumen equivalente de isopropanol. Después de la adición de isopropanol, la
25 mezcla se deja madurar preferiblemente al menos una hora. La suspensión obtenida después de la etapa (c) se puede someter a triturado húmedo, si se desea, para ajustar la distribución del tamaño de partículas. En la etapa (d) el producto es típicamente recogido mediante filtración y se puede lavar (por ejemplo con isopropanol acuoso) y secar mediante medios convencionales.

30 Los dos polimorfismos cristalinos de monohidrato de gaboxadol anteriormente descritos, cuando se calientan por encima de 100°C (por ejemplo a 110°C), se convierten en distintos polimorfismos cristalinos de anhidrato de gaboxadol, designados en el presente documento como forma I y forma II respectivamente. El

anhidrato de gaboxadol de forma I tiene un pico característico en su espectro de difracción de rayos X en polvo a 12,8°. Otros picos que pueden estar presentes adicionalmente incluyen picos a 16,1, 24,7 y/o 28,5°.

5 El anhidrato de gaboxadol de forma II tiene picos característicos en su espectro de difracción de rayos X en polvo a 16,0, 24,7 y 28,4°, pero falta un pico a 12,8°. El espectro de difracción de rayos X en polvo de esta forma cristalina se caracteriza adicionalmente por d-espaciados de 6,3, 6,1, 5,5, 3,7, 3,6 y 3,1 Å.

10 El anhidrato cristalino de gaboxadol de forma I se puede convertir en anhidrato cristalino de gabodaxol de forma II agitándolo en forma de una suspensión en etanol u otro alcohol inferior durante un periodo de horas a temperatura ambiente, preferiblemente de 10 horas o más largo. "Alcoholes inferiores" se refiere a alcoholes que contienen hasta 6 (preferiblemente hasta 4) átomo de carbono. Otros alcoholes inferiores adecuados incluyen metanol y n-propanol, y la conversión se puede acelerar mediante calentamiento. Anhidrato de gaboxadol cristalino de forma II se puede
15 obtener también agitando una suspensión de monohidrato de gaboxadol de forma I o forma II en un alcohol inferior, preferiblemente durante al menos 12 horas y preferiblemente con calentamiento.

Ambas formas cristalinas de monohidrato de gaboxadol y ambas formas cristalinas de anhidrato de gaboxadol son adecuadas para su incorporación en
20 formulaciones farmacéuticas. En particular, estos nuevos polimorfismos de base libre de gaboxadol se pueden incorporar en formulaciones de dosificaciones orales convencionales tales como comprimidos que usan técnicas convencionales y equipamiento sin el riesgo de corrosión. Además, en vista de su grado significativo de solubilidad en agua, se espera que los nuevos polimorfismos muestren
25 biodisponibilidad equivalente a la de las sales de adición de ácidos usadas previamente para este propósito.

El monohidrato de gaboxadol de forma II es más estable termodinámicamente que el monohidrato de forma I, y es por lo tanto el monohidrato preferido para uso farmacéutico. De forma similar, el anhidrato de gaboxadol de forma II es más estable
30 que el anhidrato de forma I, y es el anhidrato preferido para uso farmacéutico. (El anhidrato de forma I revierte a monohidrato a 25°C/70% de humedad relativa, mientras que el anhidrato de forma II revierte al monohidrato a 25°C/90% de

humedad relativa). El monohidrato de forma II tiene un perfil térmico más seguro que la forma II anhidro basada en los estudios de descomposición térmica.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, monohidrato de gaboxadol de forma I o forma II como se ha definido anteriormente, o anhidrato de gaboxadol de forma I o forma II como se ha definido anteriormente, o cualquier combinación de los mismos. Preferiblemente, dicha composición contiene monohidrato de gaboxadol de forma II o anhidrato de gaboxadol de forma II. Más preferiblemente, dicha composición contiene monohidrato de gaboxadol de forma II.

La composición farmacéutica de esta invención es una preparación farmacéutica, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida la cual contiene uno o más de los compuestos de la presente invención como un ingrediente activo en mezcla con un vehículo orgánico o inorgánico o excipiente adecuado para aplicaciones externas, enterales o parenterales. El ingrediente activo puede estar compuesto, por ejemplo, con los vehículos usuales farmacéuticamente aceptables no tóxicos para comprimidos, sedimentos, cápsulas, supositorios, emulsiones, suspensiones, y cualquier otra forma adecuada para usar. Los vehículos los cuales se pueden usar incluyen glucosa, lactosa, goma arábica, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea y otros vehículos adecuados para usar en la fabricación de preparaciones en forma sólida, semisólida o líquida, y además de manera auxiliar, se pueden usar agentes estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes. El compuesto objeto activo se incluye en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o afección de la enfermedad.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes convencionales que forman un comprimido tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando referimos estas composiciones de preformulación como homogéneas, significa que el ingrediente activo se dispersa

regularmente por toda la composición de forma que la composición se puede subdividir fácilmente en unidades de formas de dosificación igualmente efectivas tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide después en unidades de formas de dosificación del tipo descrito anteriormente que contiene de 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden cubrirse o por el contrario componerse para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y un componente de dosificación externa, estando el último en la forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes se pueden separar mediante una capa entérica la cual sirve para resistir desintegración en el estómago y permite al componente interno pasar intacto al duodeno o retrasarse en su liberación. Se puede usar una diversidad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales una cantidad de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con tales materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Composiciones para inhalación o insuflamiento incluyen suspensiones en disolventes acuosos y orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables como se propone más arriba. Tales composiciones se administran por vía oral o respiratoria nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones de suspensión o de polvo se pueden administrar, preferiblemente oralmente o nasalmente, a partir de dispositivos los cuales administran la formulación de una manera apropiada.

La composición farmacéutica de la invención está preferiblemente en una forma adecuada para administración oral, tal como comprimidos o cápsulas.

Los procedimientos y materiales para la formulación de ingredientes activos como composiciones farmacéuticas son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo a partir de los textos tales como el documento Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing, 1990).

El monohidrato o anhidrato de gabodaxol cristalino de acuerdo con la invención es útil en el tratamiento terapéutico del cuerpo humano, y en particular el

tratamiento de trastornos susceptibles de mejora mediante agonismo del receptor GABA_A.

5 De acuerdo con esto, la invención proporciona adicionalmente un procedimiento para tratar trastornos susceptibles de mejora mediante agonismo del receptor GABA_A que comprenden administrar a un paciente en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente efectiva de monohidrato de gaboxadol cristalino de forma I o forma II como se define anteriormente, o de anhidrato de gaboxadol cristalino de forma I o forma II como se define anteriormente.

10 La invención proporciona adicionalmente el uso de monohidrato de gaboxadol cristalino de forma I o forma II como se define anteriormente, o de anhidrato de gaboxadol cristalino de forma I o forma II como se define anteriormente, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de trastornos susceptibles de mejora mediante agonismo del receptor GABA_A.

15 En una realización particular de la invención, el trastorno es susceptible de mejora mediante agonismo de los receptores GABA_A constituidos por subunidades $\alpha 4$ y δ .

20 En una realización adicional de la invención, el trastorno se selecciona a partir de trastornos neurológicos o psiquiátricos tales como epilepsia, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia y enfermedad de Huntington; trastornos del sueño tales como insomnio; síndrome premenstrual; trastornos de la audición tales como tinnitus; trastornos vestibulares tales como enfermedad de Meniere; trastorno de hiperactividad con déficit de atención; temblor intencional; y síndrome de las piernas inquietas.

25 En aún una realización adicional de la invención, el trastorno es un trastorno del sueño, en particular insomnio tal como insomnio primario, insomnio crónico o insomnio transitorio. En esta realización se proporciona el uso de los compuestos de esta invención para la elaboración de un medicamento para incrementar el tiempo de sueño total, incrementar el tiempo de sueño no-REM (movimiento rápido de los ojos) y/o disminuir la latencia del sueño.

30 Los compuestos de esta invención se pueden administrar a pacientes en necesidad de tal tratamiento en dosificaciones que proporcionarán eficacia farmacéutica óptima. Se apreciará que la dosis requerida para usar en cualquier aplicación particular variará de paciente a paciente, no solo con el compuesto o composición particular seleccionado, sino también con la ruta de administración, la

naturaleza de la afección que se está tratando, la edad y condición del paciente, medicación concurrente o dietas especiales que posteriormente serán seguidas por el paciente, y otros factores los cuales reconocerán aquellos expertos en la técnica, con la dosificación apropiada estando definitivamente a la discreción del médico que atiende.

- 5 Una dosis típica en el rango de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg por persona adulta por día, por ejemplo 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o 25 mg diariamente.

EJEMPLOS

10

Ejemplo 1 – Preparación de monohidrato de gaboxadol de forma I.

Una disolución de clorhidrato de gaboxadol (aproximadamente 10% p/p) se trató con suficiente trietilamina para dar un pH de 6,5. El sólido blanco resultante se recogió mediante filtración y secado al aire.

- 15 El espectro de difracción de rayos X en polvo se registró a temperatura ambiente (radiación $\text{CuK}\alpha$, 3° a 40° (2θ), etapas de $0,014^\circ$, 0,2 segundos por etapa), dando los resultados resumidos más adelante.

Se registró un vestigio DSC entre 25 y 300°C ($10^\circ\text{C}/\text{minutos}$), bajo un flujo de nitrógeno seco, dando los resultados resumidos más adelante.

- 20 Se llevó a cabo TGA entre 25 y 300°C ($10^\circ\text{C}/\text{minutos}$), bajo un flujo de nitrógeno seco, dando los resultados resumidos más adelante.

Sumario de Datos para monohidrato de gaboxadol de forma I.

XRPD

- 25 El pico principal a $11,5^\circ$, picos subsidiarios a 18,1, 23,2, 24,9, 26,7 y $35,1^\circ$; d-espaciados de 7,6, 6,3, 5,7, 4,7, 4,1 y $3,5 \text{ \AA}$.

DSC

- 30 Endoterma a 114°C (pico, comienzo extrapolado 107°C), exoterma 255°C (pico, comienzo extrapolado 247°C).

TGA

Pérdida de peso del 10,13% entre 75 y 125°C y pérdida de peso adicional (descomposición) por encima de los 250°C.

5 RMN ¹³C en Estado Sólido

16,4, 40,2, 102,8, 159,4 y 172,7 ppm con referencia a una valor de 176,03 ppm del pico carbonilo de glicina.

Ejemplo 2 – Preparación de monohidrato de gaboxadol de forma II.

- 10 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, pero antes de recoger el sólido mediante filtración, la mezcla se agitó aproximadamente 60 horas a temperatura ambiente.

El espectro de difracción de rayos X en polvo se registró a temperatura ambiente (radiación CuK α , 3° a 40° (2 θ), etapas de 0,014°, 0,3 segundos por etapa), dando los resultados resumidos más adelante.

- 15 Se registró un vestigio DSC entre 25 y 300°C (10°C/minutos), bajo un flujo de nitrógeno seco, dando los resultados resumidos más adelante.

Se llevó a cabo TGA entre 25 y 300°C (10°C/minutos), bajo un flujo de nitrógeno seco, dando los resultados resumidos más adelante.

20 Sumario de Datos para monohidrato de gaboxadol de forma II.XRPD

El pico principal a 25,2°, picos subsidiarios a 14,0, 19,0, 21,6, 24,8, 26,7 y 27,8°; d-espaciados de 7,6, 3,8, 3,6, 3,3, 2,5 y 2,4 Å.

25 DSC

Endoterma a 108°C (pico, comienzo extrapolado 89°C), exoterma 248°C (pico, comienzo extrapolado 241°C).

TGA

- 30 Pérdida de peso del 11,18% entre 50 y 125°C y pérdida de peso adicional (descomposición) por encima de 250°C.

RMN ^{13}C en Estado Sólido

17,5, 40,3, 102,2, 158,5 y 172,5 ppm con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonilo de glicina.

5 Ejemplo 3 - preparación de monohidrato de gaboxadol de forma II

Se cargaron clorohidrato de gaboxadol (300 g, 1,698 mol) y agua (1,2 l) en un hervidor de resina de 5,0 l equipado con baño con control de temperatura, agitador de cabecera, entrada de N_2 , y aparato de triturado húmedo de células de flujo a temperatura ambiente (25 °C). Se cargó NaOH 5N (102 ml, 0,3 equiv., 0,509 mol) durante cinco minutos a temperatura ambiente y la disolución se dejó madurar durante 30 minutos. El lote se sembró con monohidrato de gaboxadol de forma II (15,0 g, 5% en peso). Se añadió NaOH 5N (238 ml, 1,189 mol) durante 3 h por medio de una bomba con jeringuilla mientras la temperatura interna del vaso se mantuvo a 25 °C. El pH de la suspensión de la reacción se controla cuidadosamente durante la carga de la base con un electrodo de pH calibrado. Cuando en pH hubo subido a ~5.5 el motor de la jeringuilla se apaga y la base restante (~ 2 ml) se descargó manualmente de la jeringuilla gota a gota hasta que se obtuvo un pH de 6,5. La suspensión se dejó madurar adicionalmente durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió iPrOH (1,86 L) gota a gota durante 2 horas a temperatura ambiente. La suspensión se dejó madurar con agitación durante 1 hora. El lote se enfrió a una temperatura interna de 0 -10 °C y se sometió a triturado húmedo a 0-10 °C. La suspensión se dejó templar a temperatura ambiente (20 °C) y se filtró. La torta húmeda se lavó por desplazamiento de 3 x 600 ml de agua/iPrOH al 30% y se secó mediante vacío/succión a 1 atmósfera o a presión reducida bajo humedad controlada de N_2 (>15% de humedad relativa) para dar monohidrato de gaboxadol de forma II.

25 Ejemplo 4 - Preparación de monohidrato de gaboxadol de forma II

Se cargaron bromohidrato de gaboxadol (100 g, 0,452 mol) y agua (300 mL) en un vaso de 2 l equipado con un agitador de cabecera, entrada de N_2 , y embudo adicional a temperatura ambiente (25 °C). Se cargó NaOH 5N (31 ml, 0,4 equiv., 0,158 mol) durante cinco minutos a temperatura ambiente y la disolución se dejó madurar durante 30 min. El lote se sembró con monohidrato de gaboxadol de forma II (15,0 g, 5% en peso). Se añadió NaOH 5N (54 ml) durante 3 horas por medio de una bomba con jeringuilla mientras la temperatura interna del vaso se mantuvo a 25 °C. El pH de la suspensión de la reacción se controla cuidadosamente durante la carga de la base con un electrodo de pH calibrado. La suspensión se dejó madurar adicionalmente durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota

iPrOH (450 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. La suspensión se dejó madurar con agitación durante 1 hora. Después de someterse a un triturado húmedo, la suspensión se dejó calentar hasta temperatura ambiente (20 °C) y se filtró. La torta húmeda se lavó por desplazamiento con 3 x 150 ml de agua/iPrOH al 30% y se secó
5 mediante vacío/succión a 1 atm o a presión reducida bajo humedad controlada de N₂ (>15% de humedad relativa) para dar monohidrato de gaboxadol de forma II.

Ejemplo 5 – Preparación de anhidrato de gaboxadol de forma I

Una muestra del producto del Ejemplo 1 se calentó a 110°C a presión atmosférica
10 durante 1,25 horas. El espectro de difracción de rayos X en polvo del sólido resultante se grabó a temperatura ambiente (radiación CuK α , de 3° a 40° (2 θ), etapas de 0,014°, 0,1 segundos por etapa), dando un pico a 12,8° y dando adicionalmente picos a 16,1, 24,7 y 28,5°.

Ejemplo 6 – Preparación de anhidrato de gaboxadol de forma II

Una muestra del producto del Ejemplo 2 se calentó a 110°C a presión atmosférica
15 durante 1,25 horas. El espectro de difracción de rayos X en polvo del sólido resultante se grabó a temperatura ambiente (radiación CuK α , de 3° a 40° (2 θ), etapas de 0,014°, 0,3 segundos por etapa), dando picos a 16,0, 24,7 y 28,4°; y d-espaciados
20 de 6,3, 6,1, 5,5, 3,7, 3,6 y 3,1 Å.

Ejemplo 7 – Conversión de anhidrato de gaboxadol de forma I a anhidrato de gaboxadol de forma II

Una muestra del producto del Ejemplo 5 se suspendió en etanol y se agitó a
25 temperatura ambiente durante toda una noche. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó al aire. Su espectro de difracción de rayos X en polvo está de acuerdo con el del producto del Ejemplo 6.

Todos los espectros de difracción de rayos X en polvo se obtuvieron usando un
30 difractómetro Bruker D8 Advance equipado con un detector PSD detector en la geometría Bragg-Bretano (θ - θ), funciona a 40 kV y 40 mA.

49

REIVINDICACIONES

1. El compuesto monohidrato de gaboxadol en una forma cristalina.
- 5 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en una forma cristalina seleccionada de:
 - (a) forma I la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a $11,5^\circ$; y
 - (b) forma II la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en
10 polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a $25,2^\circ$.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 el cual es monohidrato de gaboxadol cristalino de forma II el cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a $25,2^\circ$.
15
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 el cual se caracteriza adicionalmente mediante cambios químicos en RMN ^{13}C en el estado sólido de 17,5, 40,3, 102,2, 158,5 y 172,5 ppm con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonilo de glicina.
20
5. El compuesto anhidrato de gaboxadol en una forma cristalina seleccionada de:
 - (a) forma I la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a $12,8^\circ$; y
 - (b) forma II la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en
25 polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a uno o más de $16,0^\circ$, $24,7^\circ$ y $28,4^\circ$.
6. El compuesto de acuerdo con reivindicación 5 el cual es anhidrato de gaboxadol cristalino de forma II el cual se caracteriza mediante un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un
30 pico a uno o más de $16,0^\circ$, $24,7^\circ$ y $28,4^\circ$ en la ausencia de un pico a $12,8^\circ$.

52

7. Un procedimiento para preparar monohidrato de gaboxadol cristalino de forma I como se define en la reivindicación 2 constituido por las etapas de:
- (a) disolver una sal de adición de ácidos de gaboxadol en agua;
 - (b) añadir base suficiente para proporcionar un pH de aproximadamente 6,5; y
 - (c) recoger el precipitado resultante inmediatamente.
8. Un procedimiento para preparar monohidrato de gaboxadol cristalino de forma II como se define en la reivindicación 3 que comprende las etapas de:
- (a) disolver una sal de adición de ácido de gaboxadol en agua;
 - (b) añadir base suficiente para proporcionar un pH de aproximadamente 6,5;
 - (c) dejar madurar la mezcla resultante durante al menos 12 horas; y
 - (d) recoger el sólido resultante.
9. Un procedimiento de preparar anhidrato de gaboxadol cristalino de forma I como se define en la reivindicación 5 calentando el monohidrato de gaboxadol cristalino de forma I a una temperatura por encima de los 100°C a presión atmosférica.
10. Un procedimiento de preparar anhidrato de gaboxadol cristalino de forma II como se define en la reivindicación 6 calentando el monohidrato de gaboxadol cristalino de forma II a una temperatura por encima de los 100°C a presión atmosférica.
11. Un procedimiento de preparar anhidrato de gaboxadol cristalino de forma II como se define en la reivindicación 6 agitando una suspensión de anhidrato de gaboxadol de forma I en un alcohol que contiene hasta 6 átomos de carbono a temperatura ambiente o con calentamiento.
12. Una composición farmacéutica que comprende, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 que comprende monohidrato de gaboxadol de forma II como se define en la reivindicación 3.

6 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para usar en medicina.

//

Pa /



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 38
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []



Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia