

Industria y
SUPERINTL

DELEGATURA DE PR

División de Nu

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-105192-00000-0000

Fecha: 2013-04-25 11:19:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037985-00005-0000

Fecha: 2013-04-25 11:19:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 46

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
FORMULACION ORAL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO VALBY, DINAMARCA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de USAQUEN

22. BOGOTÁ, D.C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 13-105192- -00000-0000

Fecha: 2013-04-25 11:19:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037985- -00005-0000

Fecha: 2013-04-25 11:19:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 46

DIRECCIÓN DE NUEV
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FL

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión
- ☒ División
- ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

H. LUDBECK A/S

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Dinamarca	Ottiliavej 9, 2500 Valby, Dinamarca	Valby
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : 11.037.985

De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5. Comprobante de Pago No 13-0035798 Fecha : 2013/04/16
Comprobante de Pago No 13-0035834 Fecha : 2013/04/16

6. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000.

☒ Comprobante de pago por 3 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$90.000 .

☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquéen	Tarjeta Profesional 23.555 TP # 23555055

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 11.037.985. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 22744 notificado por fijación en lista del 18 de diciembre de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 29 de marzo de 2011 y las prioridades que allí se reivindican el 03 de octubre de 2008 y 07 de mayo de 2009.

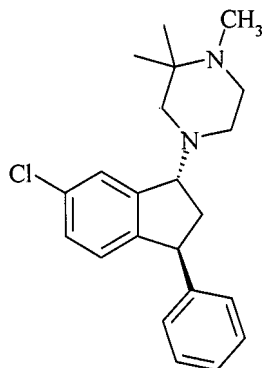
Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 11.037.985.

FORMULACIÓN ORAL

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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



(I)

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

2005/016900 también sugiere que el uso del compuesto de fórmula I para el tratamiento de trastornos de ansiedad, trastornos afectivos incluidas la depresión, tratamiento de trastornos bipolares, alteraciones del sueño, migraña, parkinsonismo inducido por fármaco de neurolépticos, así como abuso de cocaína, abuso de nicotina, abuso de alcohol y otros trastornos de abuso. Otras publicaciones que describen el compuesto de fórmula I y compuestos relacionados, que tienen el perfil farmacológico anterior son EP 638 073; Bøgesø K.P. et al. *J. Med. Chem.*, 1995, 38, páginas 4380–4392; y Bøgesø K.P. "*Drug Hunting, the Medicinal Chemistry of 1–Piperazino–3–phenylindanes and Related Compounds*", 1998, ISBN 87–88085–10–4 (cf. ej. compuesto 69 en tabla 3, p 47 y en tabla 9A, p 101).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

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

En un estudio de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) en sujetos sanos usando ^{11}C –SCH23390 y ^{11}C –racloprida como rastreadores de receptores D1 y D2, se halló que el compuesto de fórmula I induce a la ocupación del receptor D2 desde 11 a 43% en el putamen cuando se aumenta la dosis de 2 a 10mg/día proporcionados diariamente durante 18 días. Dicho nivel de ocupación del receptor D2 es bajo en comparación con el de los fármacos antipsicóticos actuales usados, que en general requieren una ocupación del receptor D2 de aproximadamente 50% o que exceda dicho porcentaje para ser

terapéuticamente efectivo (Stone JM, Davis JM, Leucht S, Pilowsky LS. *Cortical Dopamine D2/D3 Receptors Are a Common Site of Action for Antipsychotic Drugs; An Original Patient Data Meta-analysis of the SPECT and PET In Vivo, Schizophr Bull.* 2008 Feb 26. [Publicación electrónica en adelanto a impresión].). En el mismo estudio PET, se halló que el compuesto de fórmula I induce al aumento de la ocupación del receptor D1 de 32 a 69% en putamen cuando se aumenta la dosis de 2 a 10mg/día proporcionados diariamente durante 18 días. Un nivel de ocupación de D1 tan alto, generalmente, no se ve con el uso de los fármacos antipsicóticos actuales (Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. *Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry.* 1992; 49(7):538–44.). Por lo tanto, el compuesto de fórmula I exhibe una relación única de ocupación de receptor D1 con respecto a D2 en bajas dosis diarias.

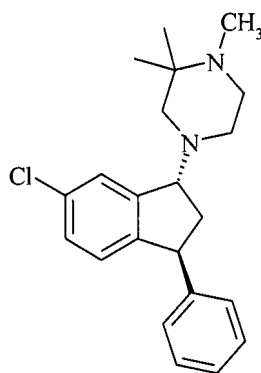
En base a lo anterior, se espera que el compuesto de fórmula I tenga efectos terapéuticos clínicamente significativos en pacientes con esquizofrenia en dosis (desde 4mg/día a 14mg/día) que inducen solo un bajo nivel de ocupación de receptor D2. Esto bien puede ser una consecuencia de la alta ocupación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

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

Los métodos para la preparación de composiciones farmacéuticas sólidas o preparaciones son muy conocidos en la técnica. Por lo tanto, los comprimidos

pueden prepararse mediante la mezcla del ingrediente activo con adyuvantes, rellenos y diluyentes convencionales y la compresión posterior de la mezcla en una maquina compresora adecuada. Los ejemplos de adyuvantes, rellenos y diluyentes comprende maicena, lactosa, talco, estearato de magnesio, gelatina, gomas, y similares. Los rellenos típicos son seleccionados de lactosa, manitol, sorbitol, celulosa y celulosa microcristalina. Cualquier otro adyuvante o agregado, como colorantes, aromas, conservantes, etcétera, también pueden usarse siempre que sean compatibles con el ingrediente activo.

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



(I)

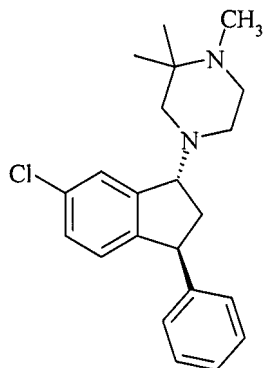
como se utiliza a través de la presente descripción la frase "compuesto de fórmula I" se propone designar a cualquier forma del compuesto, como la base libre, sales farmacéuticamente aceptables del mismo, ej. sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, como sales de succinato y malonato,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

El compuesto de fórmula I que estará comprendido en la composición de la presente invención también comprende sales del mismo, típicamente, sales farmacéuticamente aceptables. Dichas sales incluyen sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como ácidos orgánicos. Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido hidrocórico, hidrobromico, hidroyodico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen fórmico, acético,

tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metansulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxalíco, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metan sulfónico, etansulfónico, tartárico, ascórbico, pamoíco, bismetilen salicílico, etandisulfónico, glucónico, citracónico, aspartico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico, ácidos p-toluensulfónicos, ácidos acéticos de teofilina, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo, 8-bromoteofilina y similares.

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

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



(I)

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

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

composición de la invención está en el tratamiento de esquizofrenia, como síntomas positivos de esquizofrenia, o disfunción cognitiva en esquizofrenia.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

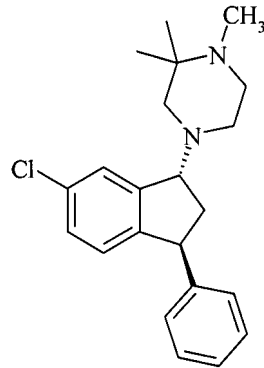
En otras realizaciones de la composición, uso, o método de tratamiento, la cantidad del compuesto de fórmula (I) es de 9–11 mg, por ejemplo 10 mg.

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

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

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

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



(I)

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

En una realización, el aglutinante está presente en un rango de concentración de 2–10% (p/p). Típicamente en un rango de concentración de 2–4%, 4–6%, 6–8%, o 8–10% (p/p). Cuando el aglutinante es povidona o copovidona los rellenos típicos son seleccionados de hidrógeno de fosfato de calcio lactosa, manitol, sorbitol, celulosa y celulosa microcristalina, y preferentemente lactosa, manitol, sorbitol, celulosa y celulosa microcristalina, como lactosa. En una realización el relleno, como cualquiera de los anteriores, se encuentra en un rango de concentración de 15–50% (p/p). Típicamente, el relleno, como cualquiera de lactosa, manitol, sorbitol, celulosa y celulosa microcristalina, está en un rango de concentración de 15–25 %, 20–50%, 30–45% (p/p).

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

Experimentos

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

del compuesto de fórmula I y una decisión de iniciar el siguiente nivel de dosis en base a la evaluación de seguridad y tolerancias de conformidad con la parte previa del estudio. La eficacia y la seguridad del compuesto de fórmula I serán evaluadas en comparación con el grupo de placebo de todas las partes del estudio.

5

Eficacia en déficits cognitivos en esquizofrenia

Se ha mostrado que el compuesto de fórmula I posee propiedades de mejoramiento de la cognición en modelos preclínicos de disfunciones cognitivas. Se cree que la afinidad del receptor 5-HT₆ del compuesto de fórmula I está
10 implicada en los efectos precognitivos del compuesto. Asimismo, se cree que dicho efecto precognitivo del compuesto de fórmula I será evidente a un bajo nivel de ocupación de receptor D₂, que es beneficioso en términos de perfil de efectos colaterales.

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

25

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

Desarrollo Farmacéutico

Un estudio de compatibilidad de los excipientes y el compuesto de fórmula I
30 demostró que los componentes usados en la formulación de comprimidos eran

compatibles con el compuesto. En base a esto, una granulación húmeda tradicional, proceso de compresión y recubrimiento se desarrolló usando los métodos estándar y excipientes.

Descripción del producto de fármaco

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

Composición

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

15

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

Nombre de Ingrediente	Cantidad por Unidad		Función	Referencia a Estándar ¹
	5 mg	7 mg		
SUSTANCIA DE FÁRMACO				
Compuesto de fórmula I	6,665 mg	9,331 mg	Ingrediente activo	In-house spec.
Correspondiente al compuesto de fórmula I	5 mg	7 mg		
EXCIPIENTES				
Núcleo del comprimido:				
Hidrógeno de fosfato de calcio, anhidro	37,990 mg	36,213 mg	Relleno	Ph.Eur.
Almidón de maíz	18,995 mg	18,106 mg	Relleno	Ph.Eur.
Copovidona	3,35 mg	3,35 mg	Aglutinante	Ph.Eur.
Agua, purificada ²	q.s.	q.s.	Líquido de	Ph.Eur.

Nombre de Ingrediente	Cantidad por Unidad		Función	Referencia a Estándar ¹
	5 mg	7 mg		
			granulación	
Celulosa, microcristalina	25 mg	25 mg	Relleno	Ph.Eur.
Croscarmelosa de sodio	3 mg	3 mg	Desintegrante	Ph.Eur.
Talco	4 mg	4 mg	Lubricante	Ph.Eur.
Estearato de magnesio	1 mg	1 mg	Lubricante	Ph.Eur.
Peso de cada núcleo del comprimido	100 mg	100 mg		
<i>Recubrimiento:</i>				
<i>Opadry Y-1-7000 blanco que consiste de:</i>				
Hipromelosa (5 mPa.s.)	1,563 mg	1,563 mg	Formador de película	Ph.Eur.
Macrogol 400	0,156 mg	0,156 mg	Plastificantes	Ph.Eur.
Dióxido de titanio (E171)	0,781 mg	0,781 mg	Pigmento	Ph.Eur.
Agua, purificada ²	q.s.	q.s.	Solvente	Ph.Eur.
Peso de cada comprimido con recubrimiento	102,5 mg	102,5 mg		
Estearato de Magnesio	q.s.	q.s.	Lubricante	Ph.Eur.

¹ Se utiliza la farmacopea actual

² Material volátil

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

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

Potencia	5 mg		7 mg	
Ingredientes	Cantidad (g)	% p/p (por núcleo de comprimido)	Cantidad (g)	% p/o (por núcleo de comprimido)
Núcleo de comprimido:				
Compuesto de fórmula I succinato	66,65	6,665	93,31	9,331
Hidrógeno fosfato de calcio, anhidro	379,90	37,990	362,13	36,213
Almidón de maíz	189,95	18,995	181,06	18,106
Copovidona	33,5	3,35	33,5	3,35
Agua, purificada ¹	q.s.	—	q.s.	—
Celulosa, microcristalina	250	25	250	25
Croscarmelosa de sodio	30	3	30	3
Talco	40	4	40	4
Estearato de Magnesio	10	1	10	1
Peso del comprimido del núcleo	100 mg		100 mg	
Recubrimiento:				
Opadry Y-1-7000 blanco	25	2,5	25	2,5
Agua, purificada ¹	q.s.	—	q.s.	—
Peso del comprimido con recubrimiento	102,5 mg		102,5 mg	

5 Descripción de Proceso de Fabricación y Controles del Proceso

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

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

Agregar agua purificada para iniciar la aglomeración.

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

Cribar los gránulos húmedos.

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

Cribar lo gránulos secos.

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

10 Agregar estearato de magnesio al mezclador y mezclar.

Comprimir el granulado en comprimidos en una máquina compresora.

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

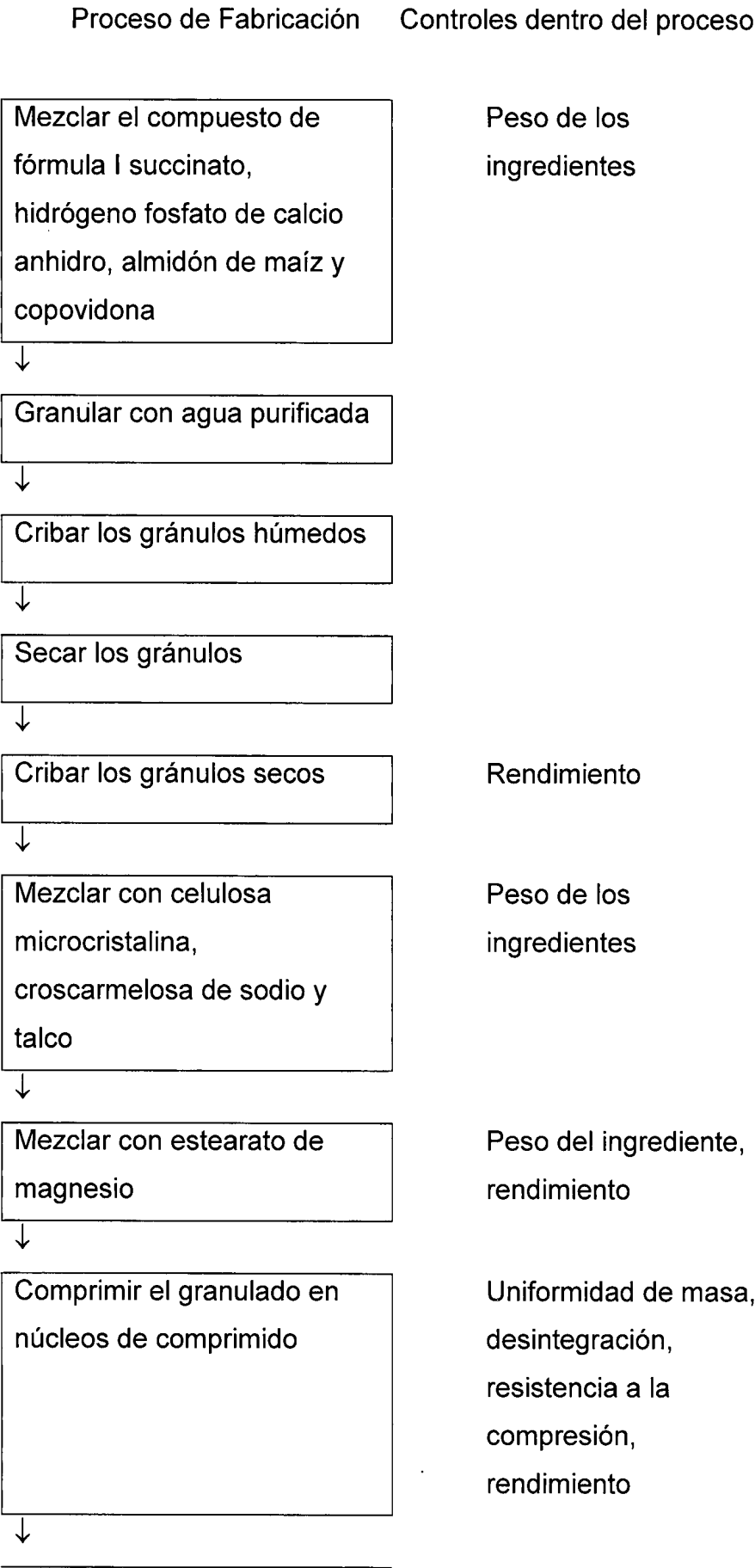
15 Tabla 3. Condiciones de equipamiento y proceso para el proceso de recubrimiento.

Equipamiento	Carga (g)	Tasa de atomización (g/min)	Entrada de flujo de aire (m³/h)	Temp. De entrada de aire (°C)	Temp. de salida de aire (°C)
Compu Lab 15"	1360–1500	10	500	60	58

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

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

5



Recubrir los núcleos de comprimidos

Rendimiento

Efectos inesperados del aglutinante en la formulación de comprimidos

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

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

Potencia	2,5 mg	
Ingredientes	% p/p (por núcleo de comprimido)	% p/p (por núcleo de comprimido)
Núcleo de comprimido:		
Compuesto de fórmula I succinato	2,67	2,67
Hidrógeno fosfato de calcio, anhidro	40,66	40,66
Almidón de maíz	20,33	20,33
Copovidona	3,3	0,0
Maltodextrina	0,00	3,35
Agua, purificada ¹	–	–
Celulosa, microcristalina	26,0	26,0
Croscarmelosa de sodio	3,0	3,0
Talco	3,0	3,0
Estearato de magnesio	1,0	1,0
Peso del núcleo de comprimido	125 mg	

El uso de copovidona como aglutinante proporciona a los comprimidos mejores propiedades técnicas farmacéuticas, ej. la capacidad de producir

comprimidos más duros con baja pérdida en la friabilidad sin comprometer el tiempo de desintegración, como se demostró en la tabla 5:

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

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

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

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

Tratamiento	Descomposición total (%) del compuesto de fórmula I	
	Copovidona	Maltodextrina
Análisis inicial	<0,05	<0,05
Luego de autoclave	0,91	1,1

80°C durante 48 horas	0,99	2,0
80°C durante 120 horas	1,4	3,7
40°C/75%RH durante 3 semanas	<0,05	<0,05
60°C durante 3 semanas	0,95	1,41

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

Desarrollo Farmacéutico

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

10 Descripción del producto del fármaco

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

Composición

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

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

Nombre del Ingrediente	Cantidad por unidad		Función	Referencia a Estándar ¹
	2,5 mg	5 mg		
SUSTANCIA DE FÁRMACO				
Compuesto I, succinato	3,333 mg	6,667 mg	Ingrediente activo	In-house spec.
Correspondiente al Compuesto I	2,5 mg	5 mg		
EXCIPIENTES				
Núcleo del comprimido:				
Hidrógeno fosfato de calcio, anhidro	40,000 mg	80,000 mg	Relleno	Ph.Eur.
Almidón de maíz	20,000 mg	40,000 mg	Relleno	Ph.Eur.
Copovidona	5,00 mg	10,00 mg	Aglutinante	Ph.Eur.
Agua, purificada ²	q.s.	q.s.	Líquido de granulación	Ph.Eur.
Celulosa, microcristalina	26,17 mg	52,34 mg	Relleno	Ph.Eur.
Croscarmelosa de sodio	3 mg	6 mg	Desintegrante	Ph.Eur.
Talco	1,5 mg	3 mg	Lubricante	Ph.Eur.
Estearato de magnesio	1 mg	2 mg	Lubricante	Ph.Eur.
Peso de cada núcleo de comprimido	100 mg	200 mg		
Recubrimiento:				
Opadry Y-1-7000 blanco que consiste de:				
Hipromelosa (5 mPa.s.)	1,563 mg	3,126 mg	Formador de recubrimiento	Ph.Eur.
Macrogol 400	0,156 mg	0,312 mg	Plastificante	Ph.Eur.
Dióxido de Titanio (E171)	0,781 mg	1,562 mg	Pigmento	Ph.Eur.
Agua, purificada ²	q.s.	q.s.	Solvente	Ph.Eur.
Peso de cada comprimido con recubrimiento	102,5 mg	205 mg		

22

Nombre del Ingrediente	Cantidad por unidad		Función	Referencia a Estándar ¹
	2,5 mg	5 mg		
Estearato de magnesio	q.s.	q.s.	Lubricante	Ph.Eur.

¹ Se usa la farmacopea actual

² Material Volátil

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

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

Potencia	2,5 mg		5 mg	
Ingredientes	Cantidad (g)	% p/p (por núcleo de comprimido)	Cantidad (g)	% p/p (por núcleo de comprimido)
Núcleo de comprimido:				
Compuesto de fórmula I succinato	33,33	3,333	66,67	3,333
Hidrógeno fosfato de calcio, anhidro	400,00	40,000	800,00	40,000
Almidón de maíz	200,00	20,000	400,00	20,000
Copovidona	50,0	5,00	100,0	5,00
Agua, purificada ¹	q.s.	–	q.s.	–
Celulosa, microcristalina	261,7	26,17	523,4	26,17
Croscarmelosa de sodio	30	3	60	3
Talco	15	1,5	30	1,5
Estearato de magnesio	10	1	20	1
Peso del núcleo de comprimido	100 mg		200 mg	
Recubrimiento:				
Opadry Y–1–7000 blanco	25	2,5	50	2,5

Potencia	2,5 mg		5 mg	
Agua, purificada ¹	q.s.	–	q.s.	–
Peso del comprimido con recubrimiento	102,5 mg		205 mg	

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

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

5 Efectos inesperados del aglutinante en la formulación de comprimido II

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

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

Potencia	2,5 mg			
Ingredientes	% p/p (por núcleo de comprimido)	% p/p (por núcleo de comprimido)	% p/p (por núcleo de comprimido)	% p/p (por núcleo de comprimido)
Formulación n.º:	1	2	3	4
Núcleo de comprimido:				
Compuesto de fórmula I succinato	3,33	3,33	3,33	3,33
Hidrógeno fosfato de calcio, anhidro	40,66	40,66	40,66	40,66
Almidón de maíz	20,33	20,33	20,33	20,33
Almidón pregelatinizado	5,0	0,0	0,0	0,0

Potencia	2,5 mg			
Hipromelosa	0,0	5,0	0,0	0,0
Povidona	0,0	0,0	5,0	0,0
Metilcelulosa	0,0	0,0	0,0	5,0
Agua, purificada ¹	–	–	–	–
Celulosa, microcristalina	25,2	25,2	25,2	25,2
Croscarmelosa de sodio	3,0	3,0	3,0	3,0
Talco	1,5	1,5	1,5	1,5
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0	1,0
Peso del núcleo del comprimido	100 mg			

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

Potencia	2,5 mg		
Ingredientes	% p/p (por núcleo de comprimido)	% p/p (por núcleo de comprimido)	% p/p (por núcleo de comprimido)
Formulación n.º:	5	6	7
Núcleo de comprimido:			
Compuesto de fórmula I succinato	3,33	3,33	2,67
Hidrógeno fosfato de calcio, anhidro	40,66	40,00	40,66
Almidón de maíz	20,33	20,00	20,33
Sucrosa	5,0	0,0	0,0
Copovidona	0,0	5,0	0,0
Maltodextrina	0,0	0,0	3,35
Agua, purificada ¹	–	–	–

Celulosa, microcristalina	25,2	26,2	26,0
Croscarmelosa de Sodio	3,0	3,0	3,0
Talco	1,5	1,5	3,0
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0
<i>Peso del núcleo del comprimido</i>	<i>100 mg</i>	<i>100 mg</i>	<i>125 mg</i>

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

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

Datos técnicos farm.	Peso del núcleo del comprimido	Dureza	Friabilidad (16 min)	Desintegración (seg.)
<i>Form. 1</i>	100 mg	46 N	0,5%	11
<i>Form. 2</i>	100 mg	50 N	0,6%	22
<i>Form. 3</i>	100 mg	48 N	0,5%	35
<i>Form. 4</i>	100 mg	53 N	–	39
<i>Form. 5</i>	100 mg	63 N	–	45
<i>Form. 6</i>	100 mg	37 N	0,5%	112
<i>Form. 7</i>	125 mg	36 N	0,7%	43

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

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

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

60°C durante 1 semana	0,59	0,55	1,1	0,61	0,28	0,69
60°C durante 3 semanas	1,6	1,5	3,5	1,6	0,48	1,8
60°C durante 6 semanas	2,4	2,4	6,2	2,5	0,88	2,9
60°C durante 10 semanas	3,5	3,6	9,6	3,9	1,2	4,6
60°C durante 12 semanas	3,7	3,8	10,3	4,2	1,4	5

ND = No detectado

Tabla 11 cont. Descomposición del compuesto de la formulación 7, en la formulación donde maltodextrina se usa como aglutinante, la composición de comprimidos se proporciona en la tabla 9

5

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

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

Desarrollo Farmacéutico

10

Un estudio de la compatibilidad de los excipientes y el Compuesto I demostró que los componentes usados en la formulación de comprimido eran

compatibles con el compuesto. De conformidad con esto, una granulación húmeda tradicional, se desarrolló un proceso de compresión y recubrimiento usando los métodos estándar y excipientes.

Descripción del producto de Fármaco

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

Composición

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

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

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

Nombre del Ingrediente	Cantidad por Unidad		Función	Referencia Estándar ¹
	2,5 mg	5 mg		
SUSTANCIA DE FÁRMACO				
Compuesto I, succinato	3,333 mg	6,667 mg	Ingrediente activo	In-house spec.
Correspondiente al Compuesto I	2,5 mg	5 mg		
EXCIPIENTES				
Núcleo del comprimido:				
Hidrógeno fosfato de calcio,	40,000 mg	40,000	Relleno	Ph.Eur.

Nombre del Ingrediente	Cantidad por Unidad		Función	Referencia Estándar ¹
	2,5 mg	5 mg		
anhidro		mg		
Almidón de maíz	20,000 mg	20,000 mg	Relleno	Ph.Eur.
Copovidona	5,00 mg	5,00 mg	Aglutinante	Ph.Eur.
Agua, purificada ²	q.s.	q.s.	Líquido de granulación	Ph.Eur.
Celulosa, microcristalina	26,17 mg	22,83 mg	Relleno	Ph.Eur.
Croscarmelosa de sodio	3 mg	3 mg	Desintegrante	Ph.Eur.
Talco	1,5 mg	1,5 mg	Lubricante	Ph.Eur.
Estearato de magnesio	1 mg	1 mg	Lubricante	Ph.Eur.
Peso de cada núcleo de comprimido	100 mg	100 mg		
Recubrimiento:				
Opadry Y-1-7000 blanco que consiste de:				
Hipromelosa (5 mPa.s.)	1,563 mg	1,563 mg	Formador de recubrimiento	Ph.Eur.
Macrogol 400	0,156 mg	0,156 mg	Plastificante	Ph.Eur.
Dióxido de titanio (E171)	0,781 mg	0,781 mg	Pigmento	Ph.Eur.
Agua, purificada ²	q.s.	q.s.	Solvente	Ph.Eur.
Peso de cada comprimido con recubrimiento	102,5 mg	102,5 mg		
Estearato de Magnesio	q.s.	q.s.	Lubricante	Ph.Eur.

¹ Se utiliza la farmacopea actual

² Material Volátil

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

Nombre del Ingrediente	Cantidad por unidad		Función	Referencia a Estándar ¹
	2,5 mg	5 mg		
SUSTANCIA DE FÁRMACO				
Compuesto I, succinato	3,333 mg	6,667 mg	Ingrediente activo	In-house spec.
Correspondiente al Compuesto I	2,5 mg	5 mg		
EXCIPIENTES				
Núcleo del comprimido:				
Lactosa	39,330 mg	39,330 mg	Relleno	Ph.Eur.
Almidón de maíz	15,000 mg	15,000 mg	Relleno	Ph.Eur.
Copovidona	3,35 mg	3,35 mg	Aglutinante	Ph.Eur.
Agua, purificada ²	q.s.	q.s.	Líquido de granulación	Ph.Eur.
Celulosa, microcristalina	34,99 mg	31,65 mg	Relleno	Ph.Eur.
Croscarmelosa de Sodio	3 mg	3 mg	Desintegrante	Ph.Eur.
Estearato de magnesio	1 mg	1 mg	Lubricante	Ph.Eur.
Peso de cada núcleo de comprimido	100 mg	100 mg		
Recubrimiento:				
Opadry Y-1-7000 blanco que consiste de:				
Hipromelosa (5 mPa.s.)	1,563 mg	1,563 mg	Formador de recubrimiento	Ph.Eur.
Macrogol 400	0,156 mg	0,156 mg	Plastificante	Ph.Eur.
Dióxido de titanio (E171)	0,781 mg	0,781 mg	Pigmento	Ph.Eur.
Agua, purificada ²	q.s.	q.s.	Solvente	Ph.Eur.
Peso de cada comprimido con recubrimiento	102,5 mg	102,5 mg		

Nombre del Ingrediente	Cantidad por unidad		Función	Referencia a Estándar ¹
	2,5 mg	5 mg		
Estearato de magnesio	q.s.	q.s.	Lubricante	Ph.Eur.

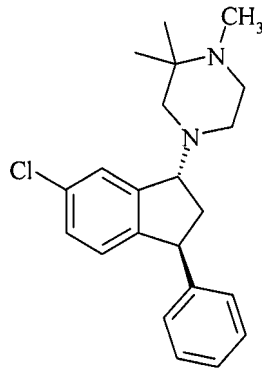
¹ Se utiliza la farmacopea actual

² Material Volátil

REIVINDICACIONES

Nosotros reivindicamos:

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



(I)

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

10

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

15

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

20

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

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

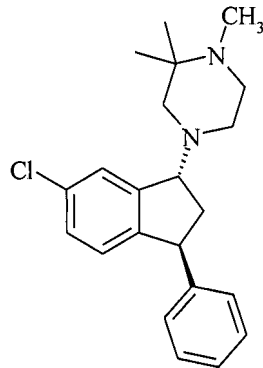
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1–5 en donde dicha composición además comprende copovidona, como Kollidon VA64, como un aglutinante.

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

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

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

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



(I)

5 y povidona o copovidona como aglutinante.

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

10

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

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

15

p. de: H. LUNDBECK A/S

20

RESUMEN

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

10

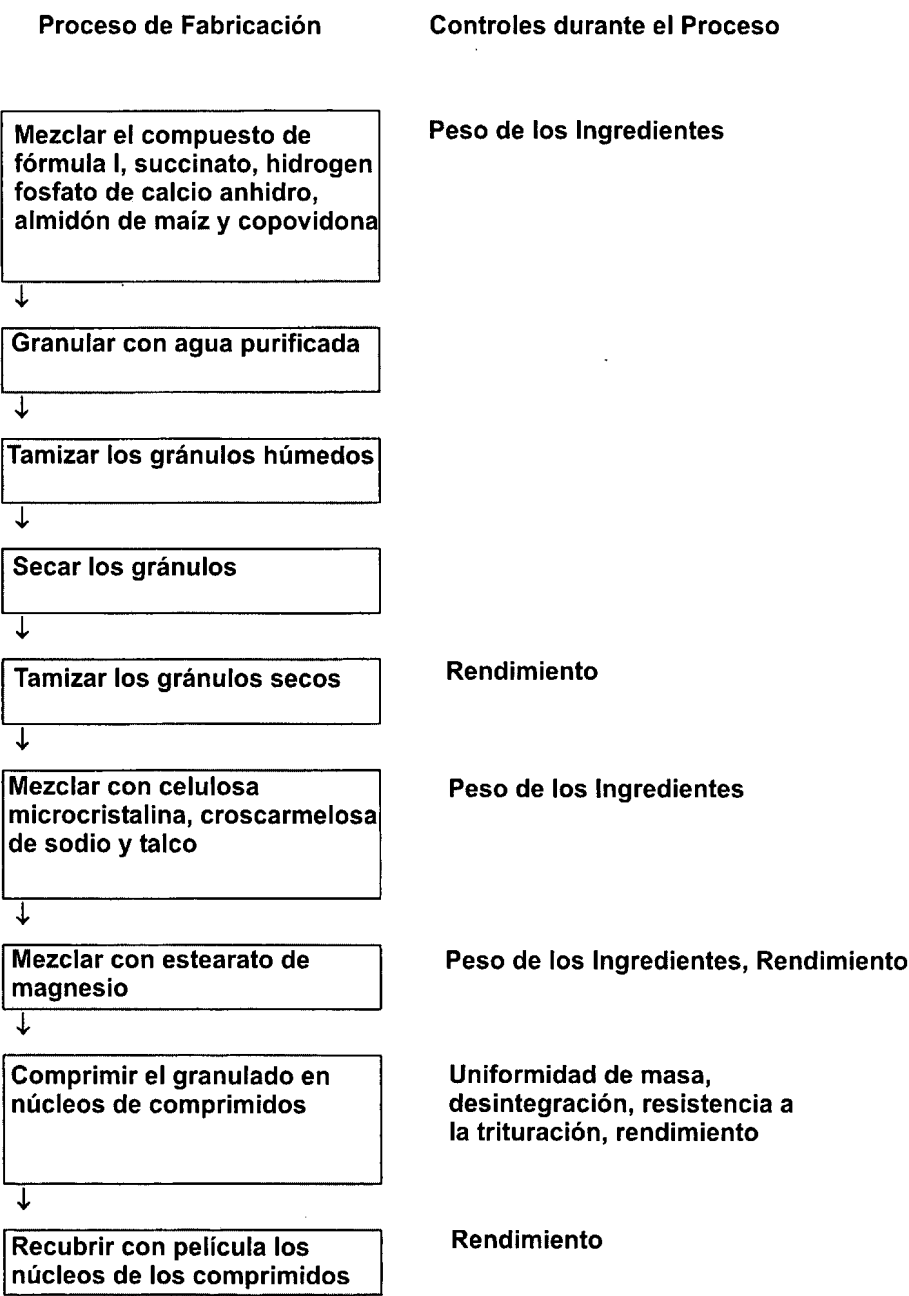
15

20

25

30

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



270 03X
For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

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

H. LUNDBECK A/S

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

03003

06049

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

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

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

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

Given and signed this/Dado y firmado hoy _____

11 June 1998

in/en Copenhægen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen

Signature

John Meidahl Petersen

Patent Department

Firma

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

164033 06 0001.2101 12.06.98 RA
60100-02364/98 200.00 K

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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

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

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

John Meidahl Petersen,

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

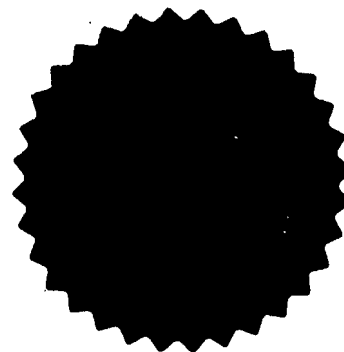
H. LUNBECK A/S,

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

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

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 18 JUNI 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

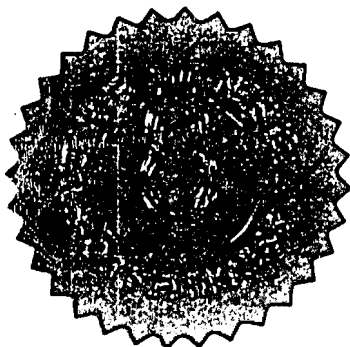
[Signature]
JYNTUNDE MINISTRE



The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

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

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



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist



THE TRUE SIGNATURE OF
P. A. SØDEQUIST
FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.
18 MAI 1998
E. A.

INGER BLIGAARD

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

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

C E R T I F I C A :

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

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

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

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

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

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



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

651248
Calb. Rinal
CUMPLIMIENTO DE LA LEY
DOCUMENTO DE EMISIÓN
LAS FUNCIONES INDICADAS

58 JUL -1 PM 4:40

mlf
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTO DOMINGO, D.R.

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

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

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

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

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

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

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

atestigua que

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

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

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist

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

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

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

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

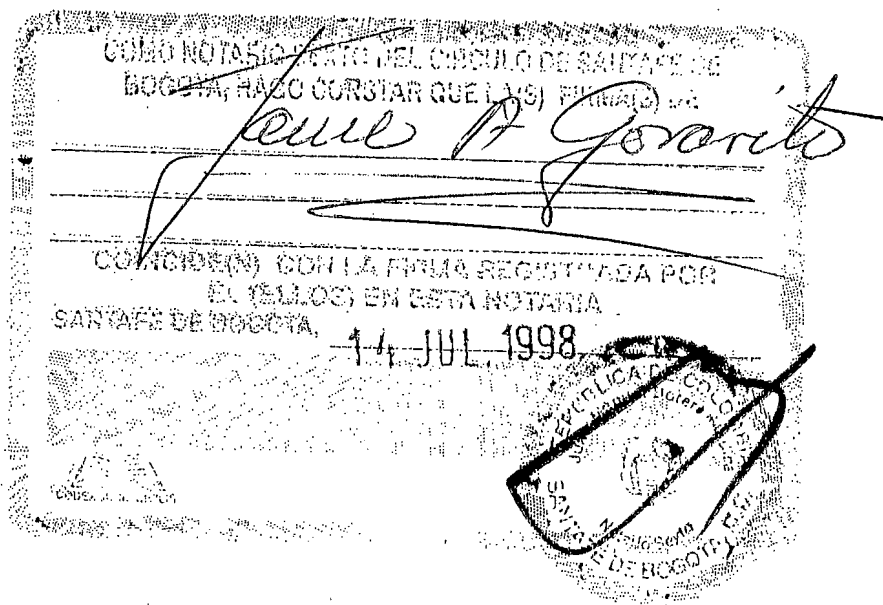
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

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

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

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.
054833
Cuya firma aparece en el documento de las funciones indicadas

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



RECEIVED
NOTARY PUBLIC
BOGOTA

14 JUL 1998

NOTARY PUBLIC
BOGOTA

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

44
TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el : 11/06/1998

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

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

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL.
 Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Compareció(ron) *Emilio Ferrero*
Williamson y Luz Clementina
Suárez de Róz
 Quié(n) se(s) exhibió(ron) la(s) C.C.
 CC 438019 TP 31929
 CC 357456344 TP 23555
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia yo firmo esta diligencia.

Emilio Ferrero
Luz Clementina Suárez de Róz



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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0035798

Bogotá D.C., Abril 16 de 2013 - 16:50:20

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

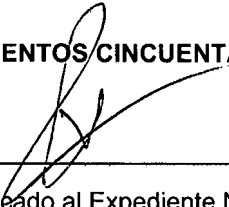
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	196871846	16/04/2013	29.281.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				\$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-105192- 00000-0000

Fecha: 2013-04-25 11:19:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037985- 00005-0000

Fecha: 2013-04-25 11:19:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 46

010-03003-841-128-3

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

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

, Abril 16 de 2013 - 16:50:37

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0035834

Bogotá D.C., Abril 16 de 2013 - 16:50:20

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

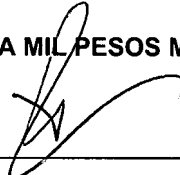
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	196871846	16/04/2013	29.281.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
3	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	90.000.00
				\$90.000.00

SON: **NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-105192- 00000-0000

Fecha: 2013-04-25 11:19:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037985- 00005-0000

Fecha: 2013-04-25 11:19:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 46

0010-03003-841-128-3

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

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

Abril 16 de 2013 - 16:50:38