



CSA236826

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Organización CSA Ltda

OPOS

Organización CSA Ltda

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

08-23028

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

FORMULACION SOLIDA ESTABLE DE SERTINDOL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/454

71. SOLICITANTE

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO

COPENHAGEN, DINAMARCA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

(FORMA P-10)

5.5

86
08-04-2008

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-023028- -00000-0000

Fecha: 2008-03-04 16:37:11

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 76

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **H. LUNDBECK A/S**

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca.

Dirección: Ottiliavej 9,
Valby- Copenhagen 2500,
DinamarcaDomicilio: Valby- Copenhagen,
Dinamarca**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Flemming Enok OLSEN**Pinievangen 96,
3450 Allerød,
Dinamarca3. **Ken LILJEGREN**Lagkær Vænge10,
3500 Værløse,
Dinamarca2. **Anne Ravnholdt CHRISTENSEN**Magleehøjvej 8,
2640 Hedehusene,
Dinamarca

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/DK2006/050038Fecha: 6 de septiembre de 2006Publicación Internacional No. WO 2007/065448 A1Fecha: 14 de junio de 2007

6

Título (54)**FORMULACION SOLIDA ESTABLE DE SERTINDOL**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/454

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DK

(32) Fecha

08 de septiembre de 2005

(31) Número de Solicitud

PA200501255

9

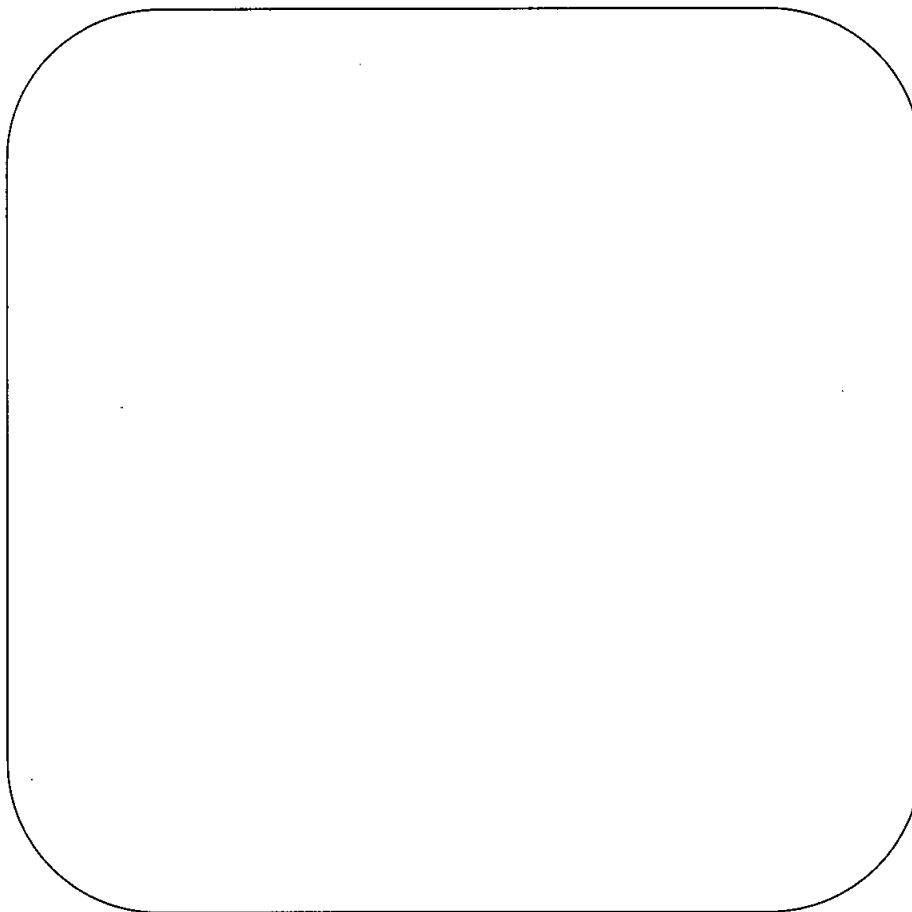
Comprobante de pago No.: 08-16,546**Fecha:** 25 de febrero de 2008

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

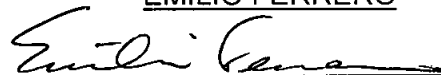
FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :


C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/065448 A1

Descripción:

Páginas 21 en el idioma original

Páginas 27 en español

Reivindicaciones: Número (s) 21

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

REPRESENTACION Y PODER

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

H. LUNDBECK A/S

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

Copenhagen, DENMARK

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

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

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

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

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

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

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

Given and signed this/Dado y firmado hoy

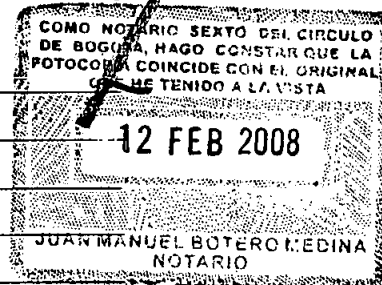
11 June 1998

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

Signature
John Meidahl Petersen

Patent Department

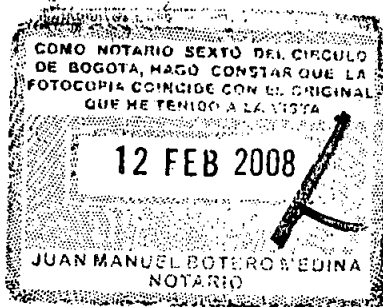


LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, 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

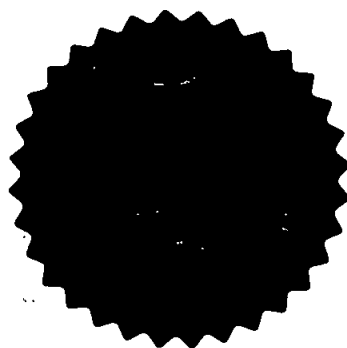
H. LUNBECK A/S,

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.

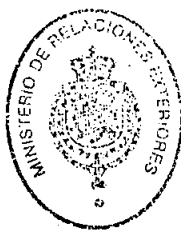
En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.

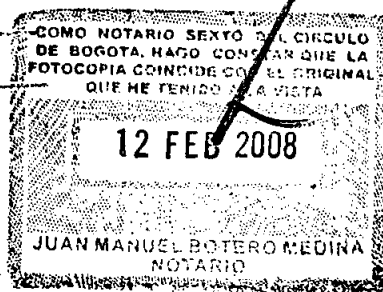


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

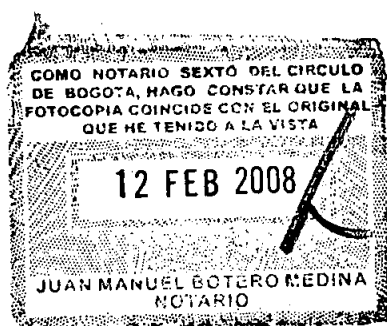
ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 10 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P. A.

[Signature]
MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES



Notary public of
Denmark

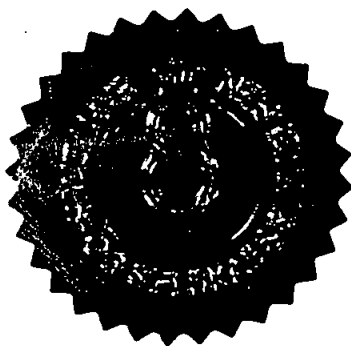




The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

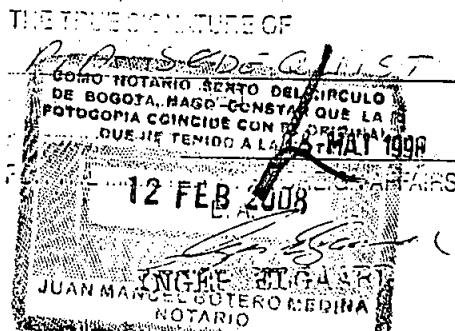
"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 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
Pia Sødequist



7

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.

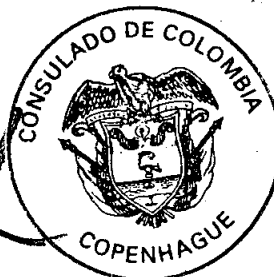
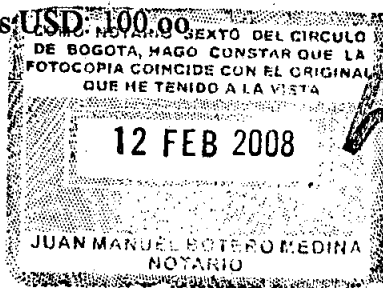
El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"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



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

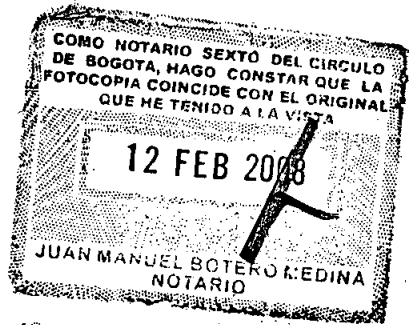
98 JUL - 1 PM 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

051248

Carla Morales
CUBA

DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS



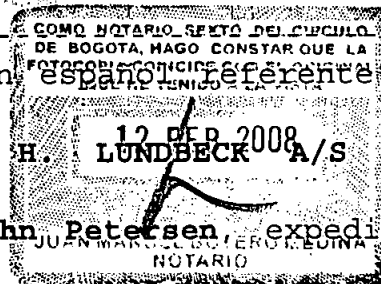
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034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

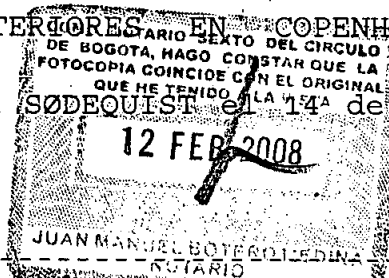
"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 14 PM 12:18

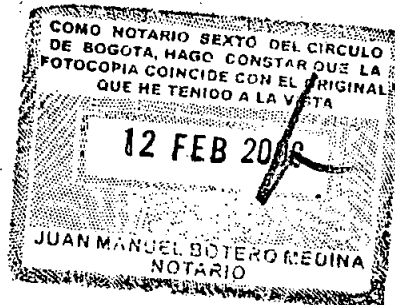
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

054833

SI LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

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



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

Juan A. Gorrito

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
BOGOTA D.C.
Circulo Sexto

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

12 FEB 2008

JUAN MANUEL BCTERO NEJIMA
NOTARIO

BOGOTA D.C. 14 JUL 1998

BOGOTA D.C. 14 JUL 1998

BOGOTA D.C. 14 JUL 1998

BOGOTA D.C. 14 JUL 1998

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

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

Poderdante: H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

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

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

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

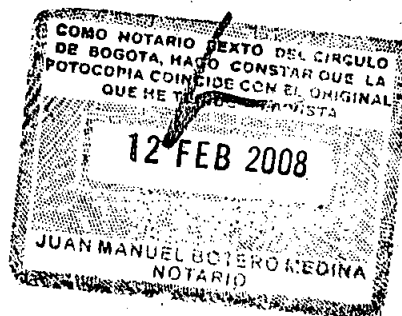
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

14 AGO. 1998

Bogotá, D. C.

Ante MI, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron)

quien(es) exhibió(aron)

al(s) C.C.

438019

2897424

y el(s) Libreta(s) Militar(es)

832-

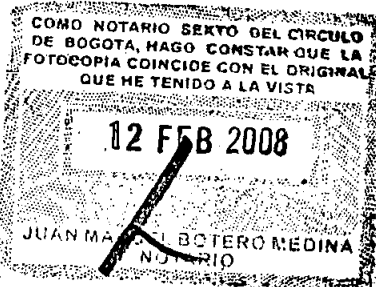
480

31429

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

[Signature]

[Signature]



ASSIGNMENT

We,

Flemming Enok Olsen, Pinievangen 96, DK-3450 Allerød, Denmark
Anne Ravnholdt Christensen, Maglehøjvej 8, DK-2640 Hedehusene, Denmark
Ken Liljegren, Langkær Vænge 10, DK-3500 Værløse, Denmark

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

Grunddata: 168305 04 0000.0023 28.01.2008 RA
60600-00102/2008 100,00 K

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 COPENHAGEN-Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in Danish Patent Application No. PA 2005 01255 filed on 8 September 2005 and corresponding patent applications, entitled

"Stable solid formulation of sertindole"

and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

Valby 31-Aug-06

Place & Date

[Signature]

Flemming Enok Olsen

Hedehusene 14-Sep-06

Place & Date

[Signature]

Anne Ravnholdt Christensen

Valby 31-Aug-06

Place & Date

[Signature]

Ken Liljegren

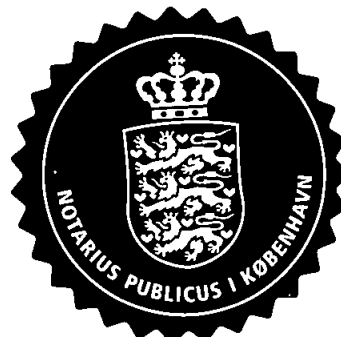
True copy certified

28 JAN. 2008

Notariate of Copenhagen, Denmark

[Signature]

N.E. Christensen



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Danmark
Country: Denmark

Dette offentlige dokument / This public document

2. er underskrevet af / has been signed by
N.E. Christensen

3. i egenskab af / acting in the capacity of
Notar / Notary Public

4. er forsynet med segl/stempel af / bears the seal/stamp of
Københavns Retskreds / Copenhagen County Court

Attesteret / Certified

5. I København
at Copenhagen

6. den 29. januar 2008
the 29 January 2008

7. af Udenrigsministeriet
by the Ministry of Foreign Affairs of Denmark

8. Nr. / N° DNK-00048602

9. Segl/stempel / Seal/stamp:

10. Underskrift / Signature:




Mia Andersen

13

TRADUCCIÓN OFICIAL No.08.952 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora e intérprete oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio del Interior y Justicia, por Resolución No. 323 de 1980

(Se traduce un documento de Cesión de Inventores a H. LUNDBECK A/S

Apostilla DNK-00048602)

208-DK-PCT

(Anotación al margen Grundaf. 168305 04 0000.0023

28.01.2008 RA 100,00

CESION

(Nosotros) abajo firmados) Flemming Enok, Pinievangen, DK-3450 de

Allerød, Dinamarca, Anne Ravnholdt Christensen,

Maglehøjvej 8, DK2640, Hedehusene, Dinamarca,

Ken Lijegren, Langkaer Vaenge 10, DK-3500

Vaerløse, Dinamarca,

Somos los inventores, quienes por el presente nos comprometemos a ceder, Y por el presente cedemos, transferimos y traspasamos a

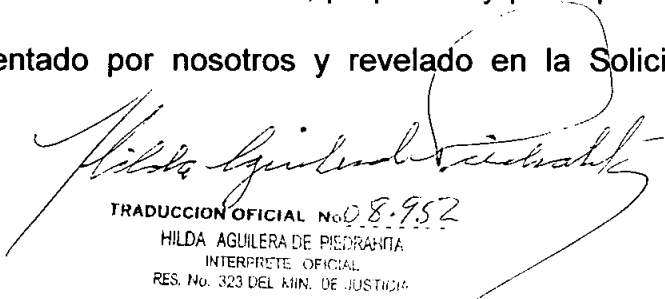
H. LUNDBECK A/S

9, Ottiliavej

DK-2500 Copenhagen-Valby

DINAMARCA

(en adelante designados como la cesionaria,) a sus sucesores, cesionarios y representantes legales la totalidad del derecho, propiedad y participación en y sobre el objeto total inventado por nosotros y revelado en la Solicitud de


TRADUCCION OFICIAL No.08.952
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE LEGISLACION

2003 FEB SC 15: 02

SECCION DE LEGISLACION
MINISTERIO

SECCION DE LEGISLACION
BOGOTÁ D.C.
2003 FEB SC 15: 02

082580

SECCION DE LEGISLACION
BOGOTÁ D.C.
2003 FEB SC 15: 02

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 June 2007 (14.06.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/065448 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/454 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

(74) Common Representative: H. LUNDBECK A/S; Corporate Patents & Trademarks, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby-Copenhagen (DK).

(21) International Application Number:
PCT/DK2006/050038

(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
6 September 2006 (06.09.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA200501255 8 September 2005 (08.09.2005) DK

(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, LV, 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).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): OLSEN, Flemming, Enok [DK/DK]; Pinievangen 96, DK-3450 Allerød (DK). CHRISTENSEN, Anne, Ravnholdt [DK/DK]; Magle-højvej 8, DK-2640 Hedehusene (DK). LILJEGREN, Ken [DK/DK]; Langkær Vænge 10, DK-3500 Værløse (DK).

Published:

— with international search report

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



WO 2007/065448 A1

(54) Title: STABLE SOLID FORMULATION OF SERTINDOLE

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising sertindole and a protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm. The present invention also relates to the use of sertindole for the preparation of a pharmaceutical composition comprising sertindole and a coating layer comprising said protective agent, such as ironoxide, for the treatment of schizophrenia.

(7)

Stable solid formulation of sertindole

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising sertindole and a protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm, such as iron oxide.

- The present invention also relates to a solid pharmaceutical composition comprising
5 sertindole and a coating layer comprising a protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm. Furthermore, it relates to use of sertindole for the preparation of a pharmaceutical composition, as well as use of iron oxide for the preparation of a coating composition.

10 Background

Sertindole, chemically named 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-3-(1-(2-(2-imidazolinon-1-yl) ethyl-4-piperidyl-1H-indole, is an antipsychotic drug with high affinity for serotonin 5-HT₂, dopamine D₂ and α_1 -adrenergic receptors. Sanchez et al., Drug Dev Res. 1991;22:239-250; Arnt J and Skarsfeldt T, Neuropsychopharmacol. 1998;18(2):63-101.

- 15 Sertindole is disclosed in U.S. Patent No. Re. 34,299, and its antipsychotic activity is disclosed in U.S. Patent No. 5,112,838. A method of manufacturing sertindole is disclosed in U.S. Patent No. 6,335,463. Another method of manufacturing sertindole is disclosed in WO 03/080597.

- 20 Most research directed at the therapeutic effectiveness of sertindole has focused on its use in the treatment of schizophrenia. See, e.g., U.S. Pat. No. 5,112,838; Brown et al., Pharmacotherapy. 1993;18(1):69-83; Samara, E. and Granneman, R., Clin. Pharmacol. & Therapeutics. 1996;59(2):187; and Tamminga et al., International Clin. Psychopharmacol. 1997;12(suppl. 1):S29-S35. Sertindole may also be effective in the treatment of other
25 disorders such as: psychosis, including drug induced psychosis (U.S. Pat. No. 5,238,945); anxiety (U.S. Pat. No. 5,439,922); memory impairment (U.S. Pat. No. 5,444,073); substance dependency (U.S. Pat. No. 5,462,948); and depression, hypertension, and extrapyramidal side effects of other antipsychotic drugs (U.S. Pat. No. 5,703,087).

- 30 During the clinical development programme, sertindole was demonstrated to have effect against both positive and negative symptoms of schizophrenia. It was well-tolerated and

showed placebo-level incidence of extrapyramidal side effects. These properties may lead to improved patient compliance with treatment and a consequent decrease in relapse rate - a problem widely recognised as one of the greatest challenges facing psychiatric medicine.

5 Description of the Invention

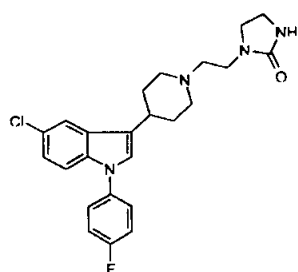
The present inventors have discovered that sertindole (manufactured by H. Lundbeck A/S, Copenhagen-Valby, Denmark) (Serdolact®, Zerdol®) undergoes a light-induced degradation process when formulated as film-coated tablets, such as tablets comprising 2
10 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 20 mg and 24 mg of sertindole (calculated as the free base) coated with a white film-coating layer, containing titanium dioxide as the white pigment, in amounts corresponding to 2-4 % film-layer relative to the tablet core weight, indicating that such tablets are sensitive to light.

15 The effect of light protection with increasing amount of titanium dioxide in the film-coating layer on a tablet formulation containing sertindole has been analysed. White film suspension offers little or almost no protection against light with wavelength below 400 nm up to 3 % of film-layer.

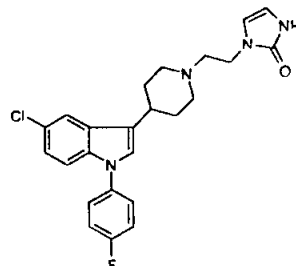
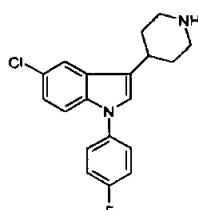
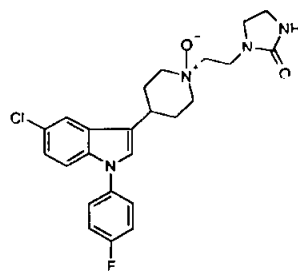
20 The effect of light protection with increasing amount of iron oxides in the film-coating layer on a tablet formulation comprising sertindole has been analysed.

During the pharmaceutical development of coloured film-coated sertindole tablets it was revealed that the tablet cores were protected against the detrimental effect of light when
25 including iron oxide, such as red, yellow, or black, in mixture or alone, in the coating.

Moreover, the light stability studies have revealed that the levels of at least three impurities (see below figure) are increased during the light-induced degradation process.



SERTINDOLE



According to the inventors, and without limiting the present invention, including iron
oxide, carbon black, or indigocarmine pure or as aluminium lake, in a coating, such as the
coating of a tablet pellets or capsule; mixed in the composition core, such as a tablet or
capsule; or in the container wall; either as an outside layer or mixed in the container wall
material (e.g. glass or organic polymeric material container) or in the primary or secondary
packaging material comprising sertindole as a liquid, such as a vial or dropping bottle
comprising iron oxide, or indigocarmine, would protect sertindole against the detrimental
effect of light.

Typically, a light-protective coating is highly interesting since it obviates the need for
special precautions against exposure to artificial or natural light after the coating process,
packaging and storage of bulk product, such as tablets, as well as finished product (e.g.
drug product in final packaging).

Typically, a light-protective composition core comprising a mixtures of iron oxide, black
carbon or indigocarmine as aluminium lake and sertindole is highly interesting since it
obviates the need for special precautions against exposure to artificial or natural light

20 during the processing, packaging and storage of bulk product, such as tablets, as well as finished product (e.g. drug product in final packaging).

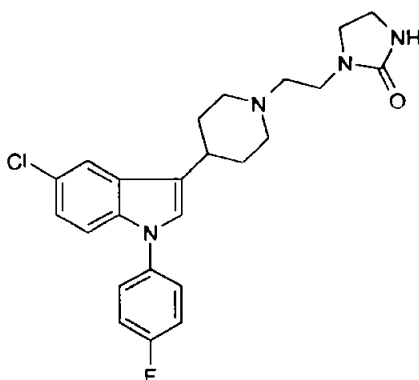
Typically, a light-protective container is highly interesting since it obviates the need for
5 special precautions against exposure to artificial or natural light after filling and storage of bulk product, such as drops and other liquid oral formulations, as well as finished product (e.g. drug product in final packaging).

Furthermore special considerations as to choice of packaging material (primary as well as
10 secondary) are no longer required. Standard packaging material can now be used.

In addition, in respect of solid compositions, it is now possible to differentiate between dosage strengths by colours. Different dosage strengths are needed due to the need of titration of dosage from lowest strength (typically 4 mg) to the strength where optimum
15 effect is obtained (typically 12- 20 mg). Different coloured tablets or capsules mitigate risk of intake of wrong dosage, and ease communication on dosage between prescriber, treatment personnel, and patient.

Sertindole has the general formula:

20



and the chemical name 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-3-(1-(2-(2-imidazolinon-1-yl) ethyl-4-
25 piperidyl)-1H-indole, and throughout the description "sertindole" is intended to include any

form of the compound, such as the base, pharmaceutically acceptable salts, e.g. pharmaceutically acceptable acid addition salts, hydrates or solvates of the base or salt, as well as anhydrides, and also amorphous, or crystalline forms.

- 5 The pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compound may be formed with non-toxic organic or inorganic acids in an aqueous miscible solvent, such as acetone or ethanol, with isolation of the salt by concentration and cooling or an excess of the acid in aqueous immiscible solvent, such as ethyl ether or chloroform, with the desired salt separating directly.

10

Exemplary of such organic salts are those with maleic, fumaric, benzoic, ascorbic, embonic, succinic, oxalic, bis methylene-salicylic, methanesulfonic, ethanedisulfonic, acetic, propionic, tartaric, salicylic, citric, gluconic, lactic, malic, mandelic, cinnamic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, p-amino-benzoic, glutamic,

- 15 benzene sulfonic and theophylline acetic acids as well as the 8-halotheophyllines, for example 8-bromo-theophylline. Exemplary of such inorganic salts are those with hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric and nitric acids. Of course, these salts may also be prepared by the classical method of double decomposition of appropriate salts, which is well-known to the art.

20

When it is desired to isolate sertindole in the form of the free base, this may be done according to conventional procedure, such as by dissolving the isolated or un-isolated salt in water, treating with a suitable alkaline material, extracting the liberated free base with a suitable organic solvent, optionally drying the extract with a suitable drying agent prior to
25 evaporating the extract to dryness to effect isolation of the free basic amine. The extract may optionally be subjected to fractional distillation.

- Iron oxides are commercially available from different suppliers, e.g. BASF or Univar Export, and comprise Fe_2O_3 or FeO as well as mixtures thereof. Throughout the
30 description "iron oxide" is intended to comprise any form thereof, such as without limitation yellow iron oxide ($\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), red iron oxide (Fe_2O_3), black iron oxide ($\text{FeO}, \text{Fe}_2\text{O}_3$), as well as mixtures thereof.

22

As used herein, a pharmaceutical composition is intended for oral administration and include solid dosage forms (also referred to as a solid pharmaceutical composition) such as capsules, tablets, orodispersible tablets, dragees, pills, lozenges, powders and granules.

5 semisolids and liquid dosage forms (also referred to as a liquid pharmaceutical composition) such as solutions, emulsions, suspensions, syrups and elixirs. Where appropriate, they can be prepared with coatings such as enteric coatings, film-coatings, sugar coatings, powder coatings and compression coating. The solid dosage form of sertindole may optionally be coated with functional and/or non-functional layers

10 comprising film-forming polymers, if desired. Suitable film-forming polymers include one or more of ethyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, carboxymethylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, cellulose acetate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate; waxes such as polyethylene glycol; methacrylic acid

15 polymers such as Eudragit ®RL and RS; and the like. Alternatively, commercially available coating compositions may be used for the coating, including film-forming polymers marketed under various trade names such as, Opadry ®. The solid dosage form of sertindole may optionally be coated with functional and/or non-functional layers comprising plasticizers within film-forming polymers, if desired. Suitable plasticizers

20 include one or more of polyethylene glycol, triethyl citrate, triacetin, acetyl triacetylcitrate, acetyltributyl citrate, dibutyl phthalate, dibutyl sebacate, diethyl phthalate, tributyl citrate.

Film-layer = Film-coating layer (dry).

Film-layer in % corresponds to percent weight of film-layer relative to weight of tablet

25 core. (Film-layer mg. on one tablet / weight of one tablet mg.)*100

Determination of amount of film-layer

Applied film-layer may be determined by one of following methods:

Weighing – determination of weight gain on a representative sample (sample size:10 –

30 1000 tablets) after the coating process.

Determination of film-coating layer by NIR

Chemical determination of amount of (pigment/colorant) followed by calculation of amount of film-layer, by the ratio of pigment in the film-coating layer.

Pigment

- 5 Amount of pigment (e.g. iron-oxide, indigocarmine, indigocarmin- Al- lake , other colorants ^A absorbing light of wavelength < 400 nm, metals or mixture of metals absorbing light of wavelength < 400 nm, salts of metals or mixture of metal salts absorbing light of wavelength < 400 nm)

^A Permanently or provisionally listed colour additives subject to U.S. certification in 2000

- 10 (Based on 21 CFR 2000).

Pigment may be expressed :

Either as

Percentage of suspension.

- 15 Pigment as % of suspension. (gram pigment / kg suspension)/100.

Percentage of dry film-layer.

Pigment as % of film-layer. (mg pigment on one tablet / mg film-layer on one tablet)*100.

20

Percentage of tablet-core or capsule content.

Pigment as % of core-weight or weight of capsule content (mg pigment in one tablet-core of capsule content/ weight (mg) of one tablet-core or weight (mg) of content of one capsule)*100.

25

Microgram (μg) per square millimetre (mm^2) tablet surface area.

Pigment $\mu\text{g} / \text{mm}^2$ tablet.

Microgram (μg) per square millimetre (mm^2) capsule surface area.

- 30 Pigment $\mu\text{g} / \text{mm}^2$ capsule.

Microgram (μg) per square millimetre (mm^2) primary container surface area.

Pigment μg / mm^2 container

Microgram (μg) per square millimetre (mm^2) packaging material surface area

5 **(PMSA).**

Pigment μg / mm^2 PMSA.

Where appropriate, the pharmaceutical composition of the invention may also comprise pharmaceutical carriers such as inert solid diluents or fillers, sterile aqueous solution and
10 various organic solvents. Examples of liquid carriers are syrup, peanut oil, olive oil, phospholipids, fatty acids, fatty acid amines, polyoxyethylene and water. Examples of solid carriers are lactose, terra alba, sucrose, cyclodextrin, talc, agar, pectin, acacia, stearic acid and lower alkyl ethers of cellulose corn starch, potato starch, talcum, magnesium stearate, gelatine, lactose, gums, and the like. Any other adjuvants or additives usually used
15 for such purposes such as colourings, flavourings, preservatives etc. may be used provided that they are compatible with the active ingredients.

Accordingly, and in one aspect, the present invention relates to a pharmaceutical composition comprising sertindole and a protective agent absorbing radiation with a
20 wavelength below 400 nm, such as iron oxide, or indigocarmine, or other pigments mentioned herein.

In a further aspect, the present invention relates to a solid pharmaceutical composition comprising sertindole and a coating layer comprising a protective agent absorbing
25 radiation with a wavelength below 400 nm. In an embodiment the solid pharmaceutical composition is selected from tablets and capsules. Typically, the amount of sertindole in the solid pharmaceutical composition, such as tablets and capsules, is from 1 mg to 48 mg mg, such as 2 mg to 24 mg, e.g. 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 20 mg and 24 mg.

30 Typically, a coating suspension is made by mixing a dry powder comprising a polymer, such as a film-forming polymer, a plasticizer, optionally a second film-forming polymer, optionally a pigment, such as titanium dioxide, and optionally an anti-caking agent, and

then mixing with water and optionally adding an anti-coalescing agent to prevent the coating suspension from clogging the nozzles and lines of the spray gun apparatus.

Examples of coating compositions from “Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms”, Drugs and the pharmaceutical Sciences Vol. 79, Second Ed., Marcel

5 Dekker Inc., Edited by James W. McGinity.

10

Component	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Eudragit NE 30D ^a	15.0	-	-
Eudragit RL 30 D ^a	-	5.0	-
Eudragit RS 30 D ^a	-	-	11.5
PEG 6000	-	0.5	-
Triethyl Citrate	-	1.0	2.2
Talc	7.5	8.5	5.8
Pigments incl. TiO ₂	-	5.0	-
Water	77.5	80.0	80.5
	100.0	100.0	100.0
Applied coating, mg polymer/cm ²	1-5	1-2	2-5
^a 30 % dry substance			

15

20

Component	Amount
HPMCAS (AS_MF)	7.00 %
Triethyl citrate	1.96 %
Sodium lauryl sulfate	0.21 %
Talc	2.1 %
Sorbitan sesquioleate	0.0025
Water	88.73 %

25

Component	Amount
Hydroxypropylmethylcellulose (pharmacoat 606)	6 %
Titanium dioxide	0.5 %
Water	93.5 %

30

Kollidon VA 64	5 g	Sucrose	40 g
Ethocel® 20	5 g	Kollidon VA 64	10 g
Titanium dioxide	20 g	Lutrol E 400	8 g
Talc	13 g	Colour lake	3 g
Colour lake	q.s.	Titanium dioxide	6 g
Isopropanol	98 g	Talc	10 g
Water	ad 200 g	Water	ad 240 g

28

Alternatively, commercially available coating compositions (such as Opadry ®) may be used and mixed with the protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm, such as iron oxide, and then applied to the surface of the solid pharmaceutical composition, such as tablets or capsules. Typically, the coating layer is provided onto the
5 tablets or capsules by spraying.

Typically, the protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm is present in an amount sufficient to protect the sertindole from light degradation, and such protective agent is without limitation selected from iron oxide, such as yellow, red, or
10 black iron oxide as well as mixtures thereof. Alternatively, the protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm is selected from Carbon black, indigocarmine, indigocarmine- aluminium lake, other colorants (Permanently or provisionally listed color additives subject to U.S. certification in 2000 (Based on 21 CFR 2000) absorbing light of wavelength < 400 nm, metals or mixture of metals absorbing light of wavelength < 400
15 nm, salts of metals or mixture of metal salts absorbing light of wavelength < 400 nm.

The protective agent, such as iron oxide, is preferably distributed evenly in the coating layer. Typically, the coating layer is less than 20 % weight relative to the core of the composition, and for processing, handling and convenience, it is less than 10 % weight,
20 such as 0.5% to 10%, typically, the coating layer is 0.5-4 % by weight.

The coating layer comprising the protective agent may be a first or second or further coating layer, thus for instance, a tablet core may be coated with a sugar coating, and then with the coating layer comprising the protective agent, or vice versa. Typically, the coating
25 layer comprising the protective agent is a final coating layer.

Typically, when the coating layer comprises iron oxide as the protective agent, such as iron oxide is present in an amount of at least $0.1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ surface area of the composition. This is protecting the sertindole from the detrimental effect of light. Alternative amounts of iron
30 oxide in the coating layer is selected from at least $0.15 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, at least $0.2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, at least $0.25 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, at least $0.3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ or at least $0.35 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ surface area of the composition. The inventors have shown that iron oxide present in the coating layer in an

amount of above 0.4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ surface area of the composition is just as effective as a dark control. However, this is not intended to limit the invention in any way.

Additionally, the coating layer may comprise titanium dioxide. Titanium dioxide in an amount of about 30 weight % of dry substance in the coating layer corresponds to approximately 12 hours in the coating process to obtain a comparable light protecting effect to iron oxides and is considered inconvenient, on the other hand it is desirable to include titanium dioxide in the coating layer of at least 2 weight % of dry substance in the coating layer.

10

In an embodiment the coating layer comprises a film-forming polymer, such as one or more of ethyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, carboxymethylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, cellulose acetate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate; waxes such as polyethylene glycol; methacrylic acid polymers such as Eudragit ®RL and RS; and the like.

15

A conventional coating layer may contain sugar and/or calcium carbonate and/or talc and/or titanium dioxide.

20

Hard or soft capsules consist of gelatine, microcrystalline cellulose or starches.

In the solid pharmaceutical composition as described above in any one of the embodiments, the coating layer may comprise a plasticizer, for instance, to soften the polymer. Exemplary of such plasticizer is one or more of polyethylene glycol (molecular weight from 200 to 8000, e.g. Carbowax by Union Carbide), glycerine, propylene glycol, acetylated monoglyceride, triethylcitrate, Triacetin (available from Pfizer), acetyl triacetyl citrate, acetyl tributyl citrate, dibutyl phthalate, dibutyl sebacate, diethyl phthalate, tributyl citrate. Typically, polyethyleneglycol 400 (PEG 400) is used as the plasticizer.

25

The study as described in the experimental part was originally planned to be performed with film-coating suspensions containing PEG 400 corresponding to 12 weight % in the solid film coating layer. Increasing amount of degradation, after light stress testing, was

30

found, when increasing amount of film coating layer from film suspension containing yellow iron oxide and PEG 400 corresponding to 12 weight % in the solid film-layer was applied. No negative effect of the plasticizer, PEG 400, were seen in amounts from above 0 weight % to about 8 weight % of the film coating layer, however at a level of 12 weight %
5 PEG 400 a reduction in light protection effect was observed.

Thus, in a further embodiment the coating layer comprises a polyethylene glycol in an amount of less than 12 weight % relative to the coating layer, such as less than 8 weight %, less than 6 weight %, less than 4 weight %, typically from above 0 weight % to 8 weight
10 %.

Another alternative of the present invention is preparation of a mixture comprising sertindole and a protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm, and wherein said mixture is formulated into a solid pharmaceutical composition.

15 Accordingly, in a further aspect the present invention relates to a solid pharmaceutical composition comprising a mixture of sertindole and a protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm, such as iron oxide, or indigocarmine as aluminium lake. In an embodiment the solid pharmaceutical composition is selected from tablets and
20 capsules. Typically, the amount of sertindole in the solid pharmaceutical composition, such as tablets and capsules, is from 1 mg to 48 mg, such as 2 mg to 24 mg, e.g. 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 20 mg and 24 mg.

Typically, the protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm is
25 present in an amount sufficient to protect the sertindole from light degradation, and such protective agent is without limitation selected from iron oxide, such as yellow, red, or black iron oxide as well as mixtures thereof. Alternatively, the protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm is selected from carbon black, or
indigocarmine, alone or linked to aluminum.

30

29

In a further embodiment the protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm is present in an amount of 0.1 % to 5 % relative to the weight of the solid composition.

- 5 In a further embodiment the solid pharmaceutical composition, such as tablet or capsule, further comprises a coating layer, such as a film-coating layer. A typical coating layer is described above in relation to the coating comprising iron oxide.

- 10 In a further embodiment the coating layer comprises iron oxide, such as iron oxide in an amount of at least $0.1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ surface area of the composition. A particular embodiment is the solid pharmaceutical composition comprising iron oxide mixed together with sertindole as well as a coating layer comprising iron oxide.

- 15 In a further aspect, the present invention relates to a liquid peroral pharmaceutical composition consisting of a container means comprising sertindole in a liquid formulation, wherein said container means comprises a protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm, such as iron oxide.

- 20 In a further aspect the present invention relates to use of sertindole for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of schizophrenia, wherein the composition comprises sertindole and a protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm, such as iron oxide.

- 25 In a further aspect the present invention relates to a method of treating a subject in need thereof, comprising administering a pharmaceutical composition for the treatment of schizophrenia, wherein the composition comprises sertindole and a protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm, such as iron oxide. In an embodiment sertindole is administered in an amount of 2-24 mg once daily.

- 30 In a further aspect the present invention relates to use of iron oxide for the preparation of a coating composition comprising a protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm, such as iron oxide.

30

In a further aspect the present invention relates to a coating composition comprising a protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm, such as iron oxide, a polymer, and a plasticizer. In an embodiment the coating composition comprises iron
5 oxide and Opadry®.

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

10 Experimental section

Materials and Equipment

Materials:

The following ingredients were used:

- 15 Sertindole (as free base) (H. Lundbeck A/S), Maize Starch (Maize starch B, Roquette, Lestrem Cedex, France), Lactose monohydrate (Pharmatose 350 M, DMV International, Veghel, Netherlands), Hydroxypropylcellulose (Klucel EXF Pharm, Hercules, Virginia, U.S.A), Magnesium stearate, (Liga magnesium Stearate MF-2-V, Akros Chemical, Venlo, Netherlands), Microcrystalline Cellulose (Avicel PH-102, FMC
20 International, Cork, Ireland) , Croscarmellose Sodium, (Ac-Di-Sol , FMC International, Cork, Ireland), Iron Oxide yellow, red and black, (Univar Export, Essex, England) Polyethylene glycol 400, (Polyglykol 400, Clariant GmbH, Gendorf, Germany), Titanium dioxide, (1700 Titanium dioxide, Univar Export, Essex England) Hypromellose (Methocel E5 premium LV EP, (Dow Chem. Company, Louisiana, U.S.A).

25

Equipments:

The following apparatus were obtained from the indicated sources:

- Diosna P 250 (Diosna and Soehne, Osnabruck, Germany), tray oven Lytzen type BB (Lytzen and Co Herlev, Denmark), sieve Frewitt type MGM 284 (Frewitt Fabrique,
30 Fribourg, Switzerland), Blender Bohle PM100 (L.B. Bohle GmbH, Ennigerloh, Germany), Kilan T 300 (IMA, Kilian GmbH & Co, Cologne, Germany). Labcoat IIX (Ohara technologies, Toronto, Ontario, Canada). Drum 15".

Example 1

Preparation of tablets

- 5 The formulation composition comprising sertindole 8 mg/tablet in this study is given below: (Batch size: 800,000 tablets).

Table 1

Ingredient	% in formulation w/w
Sertindole	5.3
Lactose monohydrate	49
Maize starch	25
Hydroxy propyl cellulose	2
Microcrystalline Cellulose	16
Croscarmellose Sodium	2
Magnesium stearate	0.7

Composition of sertindole tablets 8 mg

10

Granulation, Drying and Blending

Sertindole, maize starch, lactose monohydrate, and hydroxyl propyl cellulose are mixed in a Diosna P 250 for 3 minutes at high speed (mixer II/ impeller II).

Purified water (q.s.) is added during 1 min. (mixer and impeller at low speed(I/I)).

- 15 Finally granulate is formed during 3 minutes at low speed (II/II).

The wet granulate is passed though a sieve (screen size 4.0 mm) before drying in a tray drying oven.

The granulate is dried on trays by direct heating (static solid bed) at a set point of 50 °C

- 20 until equilibrium relative humidity is between 25 – 45 %.

The dried granulate is oscillated together with microcrystalline cellulose and croscarmellose sodium through a screen size 1.000 mm.

The powder is blended in the bin blender for 6 minutes at 6 rotations per minute (rpm).

Magnesium stearate prior sieved (0.8 mm) is added and blended for 3 min. at 6 rpm.

5

Compression

- 10 Tablets are compressed on toolings: 6.5 mm x 9.5 mm oval punch curved for coating with embossing "S8" at the upper tablet surface.

Compression speed: about 200.000 tablets/hour

Tablet weight: 150 mg

- 15 Tablet Height: 3.3 mm

Surface area of one tablet: 127 mm²

Hardness: About 60 N (measured in the longitude direction)

Disintegration time: about 2 minutes

- 20 **Coating of tablets**

3 coating processes with repetition (i.e. 6 coatings) were performed, each comprising 3 kg of core tablets. 3 different coating suspensions formulae, all containing yellow iron oxide, were included. The plastiziser, Polyethylenglycol 400, were added at following levels: 0 %, 4 % and 8 % of the dry solid film-layer.

- 25 As reference 1 coating was performed on 3 kg of tablet cores with a white film-coating (i.e. without yellow iron oxide). Amount of plastiziser in the white coated tablets formula D was 4 %.

Formula of film-coating suspensions see table 2.

- 30 Batch size of film-coating suspensions: 3000 g:

Table 2

Formula	Purified water	Hypromellose 5 cps	Titanium Dioxide	Polycethylene glycol 400	Iron oxide Yellow	Batch Coated Tablets
A	90.8 %*	5.87 %	3.14 %	0 %	0.19 %	Exp.1 Exp.2
B	90.8 %*	5.87 %	2.77 %	0.37 %	0.19 %	Exp.3 Exp.4
C	90.8 %*	5.87 %	2.41 %	0.74 %	0.19 %	Exp.5 Exp.6
White Ref. D	90.8 %*	5.87 %	2.96 %	0.37 %	0 %	Exp.7

Experimental numbers and composition of film-coating suspensions (content of individuals shown as percentage w/w of actual batchsize of suspension).

* Purified water evaporates during the coating process.

Coating parameters:

- 10
- Drum : 15"
 - Temperature inlet: about 60 °C
 - Temperature outlet : about 46 °C
 - Drum: about 12 rpm
 - Air flow: about 560 m³/h
- 15
- Susp. Flow rate: about 30 g/ min
 - Atomizer Pressure: 3.4 bar

Film coating suspension applied: 1027 g

34

Sampling (during the coating process)

Table 3

Amount of dry substance applied to core tablets (% w/w)						
Sample 1	Sample 2	Sample 3	Sample 4	Sample 5	Sample 6	Sample 7
0 %	0.5 %	1 %	1.5 %	2 %	2.5 %	3 %

Sample number versus amount of film-coating layer (as percentage relative to core weight)

5

Light stability studies

10 tablets of each sample were placed in a light cabinet (Heraeus Suntest CPS+) and were exposed to light providing an overall illumination of not less than 1.2 million lux hours, and an integrated near ultraviolet energy of not less than 200 watt hours/m². The tablets were placed directly in petri dishes in a single layer. A dark control was used to evaluate the contribution of thermally induced changes to the total change. The dark control was placed beside the sample and was protected against light, wrapped in aluminium foil. After light exposure the tablets (sample and dark control) were analysed for degradation products by HPLC analysis.

Preparation of samples for HPLC analysis

The samples of 10 tablets were disintegrated by the means of 0.1 M acetic acid. Next acetonitrile was added for extraction and subsequently the samples were made to volume with methanol/ water (50/ 50). Final concentration: 0.4 mg/ ml.

HPLC analysis

Samples from the light stability studies were analysed by HPLC. Reversed phase chromatography was performed using a LiChrospher 100 RP-8, 5 µm, 250 x 4 mm ID with pre-column: LiChrospher 100 RP-8, 5 µm. The mobile phase consisted of Tetrahydrofurane/ acetonitrile/ 25 mM phosphate buffer pH 7.2 (7/ 43/ 50).

35

25 mM Phosphate Buffer pH 7.2: Dissolve 5.82 g of $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ and 1.19 g of KH_2PO_4 in 1 litre of water. Adjust the pH by means of NaOH or H_3PO_4 .

The flow rate was set at 1.2 ml/min, the column temperature at 40°C, UV detection at UV 230 nm.

- 5 Quantification of the degradation products was done from area %, using the normalization factor 0.9 for Lu 26-115 (1-(2-(4-(5-Chloro-1-(4-fluorophenyl)-1*H*-indol-3-yl)-1-piperidinyl-1-oxide)ethyl)-2-imidazolidinone) and the normalization factor 1.0 for other impurities.

Results

Table 4

5

Sample	Film % of tabl. Weight	Degradation as percentage of content of sertindole (Sum %)					
		Exp.1	Exp.2	Exp.3	Exp.4	Exp.5	Exp.6
		Polyethylen glykol 400 - 0 %		Polyethylen glykol 400 - 4 %		Polyethylen glykol 400 - 8 %	
Dark control		0.094	NT	0.085	0.1	0.095	0.087
Sample 1	0%	0.45	NT	0.37	0.35	0.43	0.5
Sample 2	0.5 %	0.26	0.22	0.32	0.19	0.3	0.33
Sample 3	1%	0.17	0.14	0.17	0.14	0.17	0.19
Sample 4	1.5 %	0.12	0.11	0.11	0.11	0.15	0.16
Sample 5	2%	0.11	0.11	0.12	0.1	0.1	0.12
Sample 6	2.5 %	0.1	0.11	0.12	0.091	0.12	0.12
Sample 7	3%	0.1	0.1	0.12	0.12	0.11	0.12

10 *Sertindole filmcoated tablets 8 mg. Amount of filmcoating layer containing yellow iron oxide (composition refer til table 2) versus amount of degradants (per cent relative to sertindole) after exposure to 1.2 mio Lux. (NT = not testet)*

15

Table 5

20

Sample	Film % of tabl. Weight	Degradation (Sum %)
		Exp.7
		Polyethylen glykol 400 - 4 %
Dark control		0.13
Sample 1	0%	0.37
Sample 2	0.5 %	0.35
Sample 3	1%	0.34
Sample 4	1.5 %	0.32
Sample 5	2%	0.29
Sample 6	2.5 %	0.28
Sample 7	3%	0.28

25

30 *Sertindole filmcoated tablets 8 mg. Amount of filmcoating layer without yellow iron oxide (composition refer til table 2) versus amount of degradants (per cent relative to sertindole) after exposure to 1.2 mio Lux.*

37

Table 6

Degradation as percentage of content of sertindole (Sum %)						
Experiment	Exp.1	Exp.2	Exp.3	Exp.4	Exp.5	Exp.6
Polyethylen glykol 400	Polyethylen glykol 400 : 0 %		Polyethylen glykol 400 : 4 %		Polyethylen glykol 400 : 8 %	
mcg Iron Oxide Yellow/mm2						
Dark control	0.094	NT	0.085	0.10	0.095	0.087
0.00	0.45	NT	0.37	0.35	0.43	0.50
0.12	0.28	0.22	0.32	0.19	0.30	0.33
0.25	0.17	0.14	0.17	0.14	0.17	0.19
0.37	0.12	0.11	0.11	0.11	0.15	0.16
0.50	0.11	0.11	0.12	0.10	0.10	0.12
0.62	0.10	0.11	0.12	0.091	0.12	0.12
0.74	0.10	0.10	0.12	0.12	0.11	0.12

Sertindole filmcoated tablets 8 mg. Amount of yellow iron oxide per unit tablet surface area (mcg/mm2) (composition refer til table 2) versus amount of degradants (per cent relative to sertindole) after exposure to 1.2 mio Lux. (NT = not testet)

38

We claim:

1. A pharmaceutical composition comprising sertindole and a protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm.
- 5 2. A solid pharmaceutical composition comprising a mixture of sertindole and a protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm.
- 10 3. The solid pharmaceutical composition of claim 1 or 2 wherein the protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm, is present in an amount sufficient to protect the sertindole from light degradation.
- 15 4. The solid pharmaceutical composition of any one of claims 1-3 wherein it is selected from tablets and capsules.
- 20 5. The solid pharmaceutical composition of any one of claims 1-4 wherein the protective agent absorbing radiation wavelength below 400 nm is selected from iron oxide, such as yellow, red, or black iron oxide as well as mixtures thereof.
- 25 6. The solid pharmaceutical composition of any one of claims 1-4 wherein the protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm is selected from Carbon black, indigocarmine, indigocarmine- aluminium lake, and permanently or provisionally listed colour additives subject to U.S. certification in 2000 (Based on 21 CFR 2000) absorbing light of wavelength < 400 nm, metals or mixture of metals absorbing light of wavelength < 400 nm, salts of metals or mixture of metal salts absorbing light of wavelength < 400 nm
- 30 7. The solid pharmaceutical composition of any one of claims 1-6 wherein the protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm is present in an amount up to 5 % relative to the weight of the solid composition.
8. The solid pharmaceutical composition of any one of claims 1-7 further comprising a coating, such as a film-coating layer.

9. The solid pharmaceutical composition of claim 8 wherein the coating layer comprises titanium dioxide, such as titanium dioxide in an amount of at least 0.5 weight % of dry substance in the coating layer.

5

10. A solid pharmaceutical composition comprising sertindole and a coating layer comprising a protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm.

11. The solid pharmaceutical composition of claim 10 wherein the protective agent
10 absorbing radiation with a wavelength below 400 nm, is present in an amount sufficient to protect the sertindole from light degradation.

12. The solid pharmaceutical composition of any one of claims 10-11 wherein it is selected from tablets and capsules.

15

13. The solid pharmaceutical composition of any one of claims 10-12 wherein the protective agent absorbing radiation wavelength below 400 nm is selected from iron oxide, such as yellow, red, or black iron oxide as well as mixtures thereof.

20 14. The solid pharmaceutical composition of any one of claims 10-12 wherein the protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm is selected from Carbon black, indigocarmine, indigocarmine- aluminium lake, and permanently or provisionally listed colour additives subject to U.S. certification in 2000 (Based on 21 CFR 2000) absorbing light of wavelength < 400 nm, metals or mixture of metals absorbing
25 light of wavelength < 400 nm, salts of metals or mixture of metal salts absorbing light of wavelength < 400 nm.

15. The solid pharmaceutical composition of any one of claims 10-14 wherein the coating layer further comprises titanium dioxide, such as titanium dioxide in an amount of at least
30 0.5 weight % of dry substance in the coating layer.

16. The solid pharmaceutical composition of any one of claims 10-15 wherein the coating layer comprises iron oxide, such as iron oxide in an amount of at least $0.1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ surface area of the composition.
- 5 17. The solid pharmaceutical composition of any one of claims 10-16 wherein the coating layer is less than 20 % weight relative to the core of the composition.
18. The solid pharmaceutical composition of any one of claims 10-17 wherein the coating layer further comprises a plasticizer, such as one or more of polyethylene glycol, triethyl
- 10 citrate, triacetin, acetyl triacetylcitrate, acetyltributyl citrate, dibutyl phthalate, dibutyl sebacate, diethyl phthalate, tributyl citrate.
19. The solid pharmaceutical composition of any one of claims 10-18 wherein the coating layer further comprises a polyethylene glycol in an amount of less than 12 weight %
- 15 relative to the coating layer, such as less than 8 weight %.
20. The solid pharmaceutical composition of any one of claims 1-19 wherein the amount of sertindole in the composition is from 1 mg to 48 mg, such as 2 mg to 24 mg.
- 20 21. Use of sertindole for the preparation of a pharmaceutical composition comprising sertindole and a coating layer comprising a protective agent absorbing radiation with a wavelength below 400 nm, such as iron oxide, for the treatment of schizophrenia.

Formulación sólida estable de sertindol

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende sertindol y un agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm, tal como óxido de hierro. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende sertindol y una capa de recubrimiento que comprende un agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm. Adicionalmente, éste se refiere al uso de sertindol para la preparación de una composición farmacéutica, así como también el uso de óxido de hierro para la preparación de una composición de recubrimiento.

Antecedentes

El sertindol, denominado químicamente 5-cloro-1(4-fluorofenil)-3-(1-(2-(2-imidazolinon-1-il) etil-4-piperidil-1H-indol, es un fármaco antipsicótico con alta afinidad por los receptores de serotonina 5-HT₂, dopamina D₂ y α_1 -adrenérgicos. Sanchez et al., Drug Dev Res. 1991;22:239-250; Arnt J and Skarsfeldt T, Neuropsychopharmacol. 1998;18(2):63-101. El sertindol se describe en la Patente U.S. No. Re. 34,299, y su actividad antipsicótica se describe en la Patente U.S. No. 5,112,838. Un método para elaborar sertindol se describe en la Patente U.S. No. 6,335,463. Otro método para elaborar sertindol se describe en la WO 03/080597.

La mayor parte de la investigación dirigida a la eficacia terapéutica del sertindol se ha enfocado en su utilización en el tratamiento de esquizofrenia. Ver, por ejemplo, Patente U.S. No. 5,112,838; Brown et al., Pharmacotherapy. 1993;18(1):69-83; Samara, E. y Granneman, R., Clin. Pharmacol. & Therapeutics. 1996;59(2):187; y

Tamminga et al., Internacional Clin. Psychopharmacol. 1997;12(suppl. 1):S29-S35.

El sertindol también puede ser efectivo en el tratamiento de otras afecciones tales como: psicosis, que incluye psicosis inducida por fármacos (Patente U.S. No. 5,238,945); la ansiedad (Patente U.S. No. 5,439,922); el daño de la memoria
5 (Patente U.S. No. 5,444,073); dependencia a la sustancias (Patente U.S. No. 5,462,948); y la depresión, la hipertensión, y los efectos colaterales extrapiramidales de otros fármacos antimicóticos (Patente U.S. No. 5,703,087).

Durante el programa de desarrollo clínico, el sertindol demostró tener efectos tanto
10 contra los síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia. Ésta fue bien tolerada y mostró incidencia a nivel de placebo de los efectos colaterales extrapiramidales. Estas propiedades pueden conducir a un mejor cumplimiento del paciente con el tratamiento y una disminución consecuente en la tasa de relapso-, un problema ampliamente reconocido como uno de los retos mayores que
15 enfrenta la medicina psiquiátrica.

Descripción de la Invención

Los presentes inventores han descubierto que el sertindol (elaborado por H.
20 Lundbeck A/S, Copenhagen-Valby, Dinamarca) (Serdolact®, Zerdol®) sufre un proceso de degradación inducido por la luz cuando se formulan como tabletas recubiertas con una película, tales como tabletas que comprenden 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 20 mg y 24 mg de sertindol (calculado como la base libre) recubiertas con una capa de recubrimiento de película blanca, que contiene
25 dióxido de titanio como el pigmento blanco, en cantidades que corresponden a 2-4% la capa de película con relación al peso del núcleo de la tableta, indicando que tales tabletas son sensibles a la luz.

El efecto de protección a la luz con una cantidad creciente de dióxido de titanio en la capa de recubrimiento de la película en una formulación de tableta que contiene sertindol ha sido analizado. La suspensión de película blanca ofrece poca o casi ninguna protección contra la luz con longitud de onda por debajo de 400 nm hasta 3% de la capa de película.

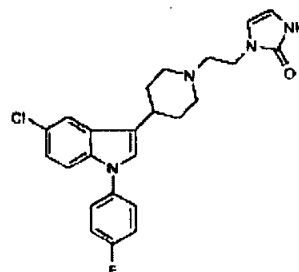
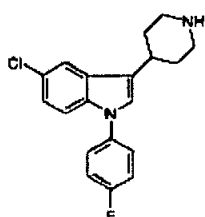
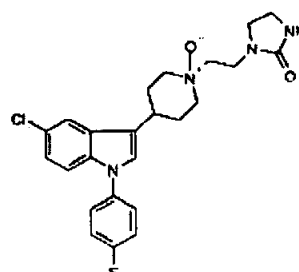
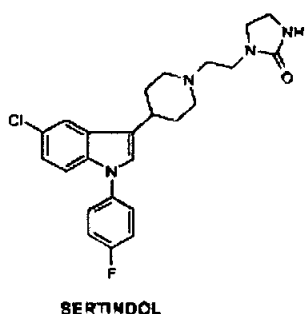
El efecto de la protección a la luz con una cantidad creciente de óxidos de hierro en la capa de recubrimiento de película en una formulación de tableta que comprende sertindol ha sido analizado.

10

Durante el desarrollo farmacéutico de tabletas de sertindol recubiertas con una película coloreada se ha revelado que los núcleos de las tabletas se protegieron contra el efecto perjudicial de la luz cuando se incluye óxido de hierro, tal como rojo, amarillo o negro, en una mezcla o solo, en el recubrimiento.

15

Más aún, los estudios de estabilidad de la luz han revelado que se incrementan por lo menos los niveles de tres impurezas (ver figura adelante) durante el proceso de degradación inducido por la luz.



De acuerdo con los inventores, y sin limitar la presente invención, incluyendo óxido de hierro, negro de humo, o índigo carmín puro o como laca de aluminio, en un recubrimiento, tal como el recubrimiento de comprimidos de tableta o cápsula; mezclado en el núcleo de la composición, tal como una tableta o cápsula; o en la pared del recipiente; como una capa exterior o mezclada en el material de la pared del recipiente (por ejemplo, recipiente de material polimérico de orgánico u vidrio) o en el material de empaque primario o secundario que comprende sertindol como un líquido, tal como un frasco o botella de goteo que comprende óxido de hierro, o índigo carmín, protegería el sertindol contra el efecto perjudicial de la luz.

Típicamente, un recubrimiento protector de la luz es altamente interesante en razón a que éste obvia la necesidad de precauciones especiales contra la exposición a la luz artificial o natural después del proceso de recubrimiento, empaque y almacenamiento del producto en masa, tal como tabletas, así como también el producto terminado (por ejemplo, producto farmacológico en un empaque final).

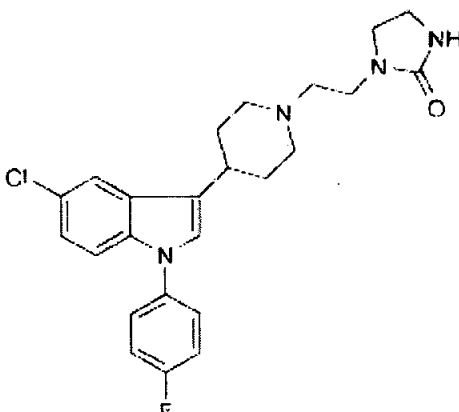
Típicamente, un núcleo de composición protector de la luz comprende una mezcla de óxido de hierro, negro de humo, o índigo carmín como laca de aluminio y sertindol es altamente interesante en razón a que éste obvia la necesidad de precauciones especiales contra la exposición a la luz artificial o natural durante el procesamiento, empaque y almacenamiento del producto en masa, tal como tabletas, así como también el producto terminado (por ejemplo, producto farmacológico en empaque final).

Típicamente, un recipiente protector de la luz es altamente interesante en razón a que éste obvia la necesidad de precauciones especiales contra la exposición a la luz artificial o natural después de rellenar y almacenar el producto en masa, tal como gotas y otras formulaciones orales líquidas, así como también el producto terminado (por ejemplo, producto farmacológico en empaque final).

Consideraciones especiales adicionales como la elección del material de empaque (primario así como también secundario) ya no se requieren. Ahora se puede utilizar el material de empaque estándar.

Además, con respecto a las composiciones sólidas, es ahora posible diferenciar entre concentraciones de dosificación por colores. Se necesitan diferentes concentraciones de dosificación debido a la necesidad de titulación de la dosis desde la concentración más baja (típicamente 4 mg) a la concentración donde se obtiene el efecto óptimo (típicamente 12-20 mg). Las tabletas o cápsulas con diferentes colores disminuyen el riesgo de la toma de una dosis equivocada, y facilitan la comunicación sobre la dosificación entre el profesional que receta la medicación, el personal a cargo del tratamiento y el paciente.

El sertindol tiene la fórmula general:



y el nombre químico 5-cloro-1-(4-fluorofenil)-3-(1-(2-(2-imidazolinon-1-il) etil-4-
 5 piperidil-1H-indol, y a lo largo de la descripción "sertindol" pretende incluir cualquier forma del compuesto, tal como la base, sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de la base o de la sal, así como también anhidratos, y también las formas amorfas o cristalinas.

10

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto se pueden formar con ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos en un disolvente miscible acuoso, tal como acetona o etanol, con aislamiento de la sal mediante la concentración y enfriamiento o un exceso del ácido en disolvente no miscible
 15 acuoso, tal como etil éter o cloroformo, con la sal deseada separándose directamente.

Ejemplo de tales sales orgánicas son aquellas con ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, embónico, succínico, oxálico, bis metileno-salicílico,
 20 metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucómico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-amino-benzoico, glutámico, benceno sulfónico y

teofilino acético así como también 8-haloteofilinos, por ejemplo, 8-bromo-teofilino. Ejemplos de tales sales inorgánicas son aquellas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico. Por supuesto, estas sales también se pueden preparar mediante el método clásico de la doble
5 descomposición de las sales apropiadas, que son bien conocidas en la técnica.

Cuando se desea aislar el sertindol en la forma de la base libre, esto se puede hacer de acuerdo con el procedimiento convencional, tal como al disolver la sal aislada o no aislada en agua, tratar con un material alcalino adecuado, extraer la
10 base libre liberada con un disolvente orgánico adecuado, opcionalmente secar el extracto con un agente de secado adecuado antes de evaporar el extracto hasta sequedad para efectuar el aislamiento de la amina básica libre. El extracto puede ser opcionalmente sometido a destilación de fracción.

15 Los óxidos de hierro están comercialmente disponibles de diferentes proveedores, por ejemplo BASF o Univar Export, y comprenden Fe_2O_3 o FeO así como también mezclas de éstos. A lo largo de la descripción "óxido de hierro" pretende comprender cualquier forma de éste, tal como sin limitación óxido de hierro amarillo ($\text{Fe}_2\text{O}_3, \text{H}_2\text{O}$), óxido de hierro rojo (Fe_2O_3), óxido de hierro negro
20 ($\text{FeO}, \text{Fe}_2\text{O}_3$), así como también mezclas de éstos.

Como se utiliza aquí, una composición farmacéutica está destinada para la administración oral e incluye las formas de dosis sólida (también denominada como composición farmacéutica sólida) tal como cápsulas, tabletas, tabletas
25 bucodispersables, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos, formas de dosis semisólidas y líquidas (también denominadas como composición farmacéutica líquida) tales como soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Cuando es adecuado, ellas se pueden preparar con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de película, recubrimientos de azúcar, recubrimientos en polvo y recubrimientos por compresión. La forma de dosis sólida del sertindol se puede recubrir opcionalmente con capas funcionales y/o no funcionales que comprenden polímeros formadores de película, si se desea. Los polímeros formadores de película adecuados incluyen uno o más de etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa; ceras tales como polietilenglicol; polímeros de ácido metacrílico tales como Eudragit ®RL y RS; y similares. Alternativamente, se pueden utilizar para el recubrimiento composiciones de recubrimiento comercialmente disponibles, incluyendo polímeros formadores de película bajo varios nombres tales como, Opadry ®. La forma de dosis sólida del sertindol se puede recubrir opcionalmente con capas funcionales y/o no funcionales que comprenden plastificantes dentro de los polímeros formadores de película, si se desea. Los plastificantes adecuados incluyen uno o más de polietilenglicol, citrato de trietilo, triacetina, triacetilcitrato de acetilo, citrato de acetiltributilo, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de tributilo.

20

Capa de película = capa de recubrimiento de película (seca).

La capa de película en % corresponde al porcentaje en peso de la capa de película con relación al peso del núcleo de la tableta. (capa de película mg. sobre una tableta / peso de una tableta mg.)*100

25

Determinación de la cantidad de capa de la película

La capa de película aplicada se puede determinar mediante uno de los siguientes métodos:

5

Pesaje – determinación de la ganancia de peso en una muestra representativa (tamaño de muestra: 10 – 1000 tabletas) después del proceso de recubrimiento.

Determinación de la capa de recubrimiento de la película mediante NIR

10

Determinación química de la cantidad del (pigmento/colorante) seguido por el cálculo de la cantidad de capa de la película, por la proporción del pigmento en la capa de recubrimiento de la película.

15 **Pigmento**

Cantidad de pigmento (por ejemplo, óxido de hierro, índigo carmín, laca índigo carmín-Al, otros colorantes ^A que absorben la luz de longitud de onda < 400 nm, metales o mezclas de metales que absorben la luz de longitud de onda < 400 nm, sales de metales o mezcla de sales de metal que absorben la luz de longitud de onda < 400 nm)

20

^A Aditivos de color permanente o provisionalmente enlistados sometidos a la certificación U.S. en 2000 (con base en 21 CFR 2000).

25

El pigmento se puede expresar:

Ya sea Como

Porcentaje de suspensión.

Pigmento como % de suspensión. (pigmento en gramos / suspensión en kg)/100.

5

Porcentaje de la capa de película seca.

Pigmento como % de capa de película. (mg de pigmento en una tableta / mg de capa de película en una tableta)*100.

10 **Porcentaje del núcleo de tableta o contenido de la cápsula.**

Pigmento como % del peso del núcleo o peso del contenido de la cápsula (mg de pigmento en un núcleo de tableta del contenido de cápsula / peso (mg) de un núcleo de tableta o peso (mg) del contenido de una cápsula)*100.

15 **Microgramo (μg) por milímetro cuadrado (mm^2) de área de superficie de tableta.**

Pigmento μg / mm^2 de tableta.

20 **Microgramo (μg) por milímetro cuadrado (mm^2) de área de superficie de cápsula.**

Pigmento μg / mm^2 de cápsula.

Microgramo (μg) por milímetro cuadrado (mm^2) de área de superficie de recipiente primario.

25 **Pigmento μg / recipiente mm^2**

Microgramo (μg) por milímetro cuadrado (mm^2) de área de superficie de material de empaque.

Pigmento $\mu\text{g} / \text{mm}^2$ de PMSA

- 5 Cuando es adecuado, la composición farmacéutica de la invención también puede comprender portadores farmacéuticos tales como diluyentes o rellenos sólidos inertes, solución acuosa estéril y varios disolventes orgánicos. Ejemplos de portadores líquidos son jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácido graso, polioxietileno y agua. Ejemplos de portadores
- 10 sólidos son lactosa, terra alba, sucrosa, ciclodextrina, talco, agar, pectina, acacia, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa de almidón de maíz, almidón de papa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Cualquier otro adyuvante o aditivo usualmente utilizados para tales propósitos tales como colorantes, saborizantes, preservantes, etc., se pueden
- 15 utilizar siempre que sean compatibles con los ingredientes activos.

De acuerdo con esto, y en un aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende setindol y un agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm, tal como

20 óxido de hierro, o índigo carmín, u otros pigmentos mencionados aquí.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende sertindol y una capa de recubrimiento que comprende un agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda

25 por debajo de 400 nm. En una modalidad, la composición farmacéutica sólida se selecciona de tabletas y cápsulas. Típicamente, la cantidad de sertindol en la composición farmacéutica sólida, tal como tabletas y cápsulas, es de 1 mg a 48

mg, tal como 2 mg a 24 mg, por ejemplo, 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 20 mg y 24 mg.

Típicamente, se hace una suspensión de recubrimiento al mezclar un polvo seco
5 que comprende un polímero, tal como un polímero formador de película, un plastificante, opcionalmente un segundo polímero formador de película, opcionalmente un pigmento, tal como dióxido de titanio, y opcionalmente un agente anti-aglomerante, y luego mezclar con agua y opcionalmente agregar un
10 agente anti-coalescente para evitar que la suspensión de recubrimiento tapone las boquillas y las líneas del aparato de pistola de pulverizado. Ejemplos de composiciones de recubrimiento de "Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms", Drugs and the pharmaceutical Sciences Vol. 79, Segunda Ed., Marcel Dekker Inc., Editado por James W McGinity.

15

Componente	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3
Eudragit NE 30D ^a	15.0	-	-
Eudragit RL 30D ^a	-	5.0	-
Eudragit RS 30D ^a	-	-	11.5
PEG 6000	-	0.5	-
Citrato de Trietilo	-	1.0	2.2
Talco	7.5	8.5	5.8
Pigmentos incl. TiO ₂	-	5.0	-
Agua	77.5	80.0	80.5
	100.0	100.0	100.0
Recubrimiento aplicado, mg polímero / cm ²	1-5	1-2	2-5
^a 30% sustancia seca			

Componente	Cantidad
HPMCAS (AS_MF)	7.00%
Citrato de Trietilo	1.96%
Laurilsulfato sódico	0.21%
Talco	2.1%
Sesquioleato de sorbitán	0.0025%
Agua	88.73%

53

Componente	Cantidad
Hidroxipropilmetilcelulosa (pharmacoat 606)	6 %
Dióxido de titanio	0.5 %
Agua	93.5 %

Kollidon VA 64	5 g
Ethocel® 20	5 g
Dióxido de titanio	20 g
Talco	13 g
Laca de color	c.s.
Isopropanol	98 g
Agua	ad 200 g

Sacarosa	40 g
Kollidon VA 64	10 g
Lutrol E 400	8 g
Laca de color	3 g
Dióxido de titanio	6 g
Talco	10 g
Agua	ad 240 g

Alternativamente, las composiciones de recubrimiento comercialmente disponibles
10 (tales como Opadry ®) se pueden utilizar y mezclar con el agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm, tal como óxido de hierro, y luego aplicada a la superficie de la composición farmacéutica sólida, tal como tabletas o cápsulas. Típicamente, la capa de recubrimiento se suministra sobre las tabletas o cápsulas por pulverizado.

15

Típicamente, el agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm se presenta en una cantidad suficiente para proteger el sertindol de la degradación de la luz, y tal agente protector es sin limitación seleccionado de óxido de hierro, tal como óxido de hierro amarillo, rojo, o negro
20 así como también mezclas de éstos. Alternativamente, el agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm se selecciona de Negro de humo, índigo carmín, laca índigo carmín – aluminio, otros colorantes (aditivos de color permanente o provisionalmente enlistados sujetos a la certificación U.S. en 2000 (Con base en 21 CFR 2000) que absorbe la luz de
25 longitud de onda < 400 nm, metales o mezcla de metales que absorben la luz de

longitud de onda < 400 nm, sales de metales o mezclas de sales de metal que absorben la luz de longitud de onda < 400 nm.

El agente protector, tal como óxido de hierro, es preferiblemente distribuido
5 homogéneamente en la capa de recubrimiento. Típicamente, la capa de recubrimiento es de menos del 20% en peso con relación al núcleo de la composición, y para el procesamiento, manejo y conveniencia, es de menos del 10% en peso, tal como 0.5% a 10%, típicamente, la capa de recubrimiento es de 0.5-4% en peso.

10

La capa de recubrimiento que comprende el agente protector puede ser una primera o segunda o una capa de recubrimiento adicional, así por ejemplo, un núcleo de tableta se puede recubrir con un recubrimiento de azúcar, y luego con la capa de recubrimiento que comprende el agente protector, o vice versa.
15 Típicamente, la capa de recubrimiento que comprende el agente protector es una capa de recubrimiento final.

Típicamente, cuando la capa de recubrimiento comprende óxido de hierro como el agente protector, dicho óxido de hierro está presente en una cantidad de por lo
20 menos $0.1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ de área de superficie de la composición. Esto está protegiendo al sertindol del efecto perjudicial de la luz. Las cantidades alternativas de óxido de hierro en la capa de recubrimiento se seleccionan de por lo menos $0.15 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, por lo menos $0.2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, por lo menos $0.25 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, por lo menos $0.3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ o por lo menos $0.35 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ de área de superficie de la composición. Los inventores
25 han mostrado que el óxido de hierro presente en la capa de recubrimiento en una cantidad por encima de $0.4 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ de área de superficie de la composición es tan

efectiva como un control oscuro. Sin embargo, esto no pretende limitar la invención de ninguna manera.

Adicionalmente, la capa de recubrimiento puede comprender dióxido de titanio, dióxido de titanio en una cantidad de aproximadamente 30% en peso de la sustancia seca en la capa de recubrimiento corresponde a aproximadamente 12 horas en el proceso de recubrimiento para obtener un efecto protector contra la luz comparable a los óxidos de hierro y se considera inconveniente de otra parte es deseable incluir dióxido de titanio en la capa de recubrimiento de por lo menos 2% en peso de la sustancia seca en la capa de recubrimiento.

En una modalidad la capa de recubrimiento comprende un polímero formador de película, tal como uno o más de etil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, trimetilato de acetato de celulosa, ceras tales como polietilenglicol; polímero de ácido metacrílicos tales como Eudragit®RL y RS; y similares.

Una capa de recubrimiento convencional puede contener azúcar y/o carbonato de calcio y/o talco y/o dióxido de titanio.

Las cápsulas duras o suaves consisten de gelatina, celulosa microcristalina o almidones.

25

En la composición farmacéutica sólida como se describió anteriormente en una cualquiera de las modalidades, la capa de recubrimiento puede comprender un

clasificador, por ejemplo, para suavizar el polímero. Ejemplo de tal plastificante es uno o más de polietilenglicol (peso molecular de 200 a 8000, por ejemplo Carbowax de Unión Carbide), glicerina, propilenglicol, monoglicerido acetilado, citrato de trietilo, triacetina (disponible de Pfizer), triacetilcitrato de acetilo, 5 tributilcitrato de acetilo, dibutil ftalato, dibutil sebacato, dietil ftalato, tributil citrato. Típicamente, el polietilenglicol 400 (PEG 400) se utiliza como el plastificador.

El estudio como se describió en la parte experimental se planeo originalmente para ser desarrollado con suspensiones de recubrimiento de película que contiene 10 PEG 400 que corresponden al 12% en peso en la capa de recubrimiento de película sólida. Cuando se encontró un incrementando la cantidad de degradación, después de la prueba de estrés a la luz, cuando se incrementa la cantidad de capa de recubrimiento de película de la suspensión de película que contiene óxido de hierro amarillo y el PEG 400, que corresponde al 12% en peso de la capa de 15 recubrimiento de película sólida. Cuando se aplicó una cantidad creciente de capa de recubrimiento de película proveniente de la suspensión de película que contiene óxido de hierro amarillo y PEG 400 que corresponde al 12% en peso en la capa de película sólida. Ningún efecto negativo del plastificador, PEG 400, fue visto en cantidades por encima de 0% en peso a aproximadamente 8% en peso de 20 la capa de recubrimiento de película, sin embargo, a un nivel de 12% en peso de PEG 400 se observó una reducción en el efecto protector a la luz.

Así, en una modalidad adicional la capa de recubrimiento comprende un polietilenglicol en una cantidad de menos de 12% en peso con relación a la capa 25 de recubrimiento, tal como menos de 8% en peso, menos de 6% en peso, menos de 4% en peso, típicamente de más de 0% en peso a 8% en peso.

Otra alternativa de la presente invención es la preparación de una mezcla que comprende sertindol y un agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm, y en donde dicha mezcla se formula en una composición farmacéutica sólida.

5

De acuerdo con esto, en un aspecto adicional la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica sólida que comprende una mezcla de sertindol y un agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm, tal como óxido de hierro, o índigo carmín como laca de aluminio. En una modalidad la composición farmacéutica se selecciona de tabletas y cápsulas. Típicamente, la cantidad de sertindol en la composición farmacéutica sólida, tal como tabletas y cápsulas, es de 1 mg a 48 mg, tal como 2 mg a 24 mg, por ejemplo 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 20 mg, y 24 mg.

15 Típicamente, el agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda de por debajo de 400 nm está presente en una cantidad suficiente para proteger el sertindol de la degradación de la luz, y tal agente protector es sin limitación seleccionado de óxido de hierro, tal como óxido de hierro amarillo, rojo, o negro así como también mezclas de éstos. Alternativamente, el agente protector
20 que absorbe la radiación con una longitud de onda de menos de 400 nm se selecciona de negro de humo, o índigo carmín, solo o ligado a aluminio.

En una modalidad adicional el agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm está presente en una cantidad de 0.1% a
25 5% con relación al peso de la composición sólida.

En una modalidad adicional la composición farmacéutica sólida, tal como la tableta o cápsula, comprende además una capa de recubrimiento, tal como una capa de recubrimiento de película. La capa de recubrimiento típica se describe por encima con relación con el recubrimiento que comprende óxido de hierro.

5

En una modalidad adicional la capa de recubrimiento que comprende óxido de hierro, tal como óxido de hierro en una cantidad de por lo menos $0.1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ de área de superficie de la composición. Una modalidad particular es una composición farmacéutica sólida que comprende óxido de hierro mezclado junto con sertindol así como también una capa de recubrimiento que comprende óxido de hierro.

En un aspecto adicional, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica por vía oral líquida que comprende medios de recipiente que comprende sertindol en una formulación líquida, en donde dichos medios de recipiente comprenden un agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm, tal como óxido de hierro.

En un aspecto adicional la presente invención se relaciona con el uso de sertindol para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de esquizofrenia, en donde la composición comprende sertindol y un agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm, tal como óxido de hierro.

En un aspecto adicional la presente invención se relaciona con un método para tratar un sujeto necesitado de esto, que comprende administrar una composición farmacéutica para el tratamiento de esquizofrenia, en donde la composición

comprende sertindol y un agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm, tal como óxido de hierro. En una modalidad el sertindol se administra en una cantidad de 2-24 mg una vez al día.

- 5 En un aspecto adicional la presente invención se relaciona con el uso de óxido de óxido de hierro para la preparación de una composición de recubrimiento que comprende un agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm, tal como óxido de hierro.
- 10 En un aspecto adicional la presente invención se relaciona con una composición de recubrimiento que comprende un agente protector que absorbe radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm, tal como óxido de hierro, un polímero, y un plastificante. En una modalidad, la composición de recubrimiento comprende óxido de hierro y Opadry®.

15

En lo siguiente, la invención se ilustra por vía de ejemplos. Sin embargo, los ejemplos pretenden simplemente ilustrar la invención y no deben ser considerados como limitantes.

20 **Sección experimental**

Material de equipo

Materiales:

Si fueron utilizados los siguientes ingredientes:

- Sertindol (como base libre) (H. Lundbeck A/S), Almidón de maíz, (almidón de maíz
- 25 B, Roquette, Lestrem Cedex, Francia), Monohidrato de lactosa (Farmatose 350 M, DMV International, Veghel.Netherland), Hidroxipropilcelulosa (Klucel EXF Pharm, Hercules, Virginia, U.S.A), Estearato de magnesio, (estearato de magnesio Liga

MF-2-V, Akcros Chemical, Venlo, Holanda), Celulosa microcristalina (Avicel PH-102, FMC International, Cork, Irlanda), Croscarmelosa sodio (Ac-Di-Sol, FMC international, Cork, Irlanda), Óxido de hierro amarillo, rojo y negro, (Univar Export, Essex, Inglaterra) Polietilenglicol 400, (poliglicol 400, Clariant GmbH, Gendorf, Alemania), Dióxido de titanio, (1700 Dióxido de titanio, Univar Export, Essex Inglaterra) Hipromelosa (Metocel E5 premium LV EP, (Dow Chem. Company, Luisiana, U.S.A).

Equipos

Los siguientes aparatos se obtuvieron de las fuentes indicadas:

Diosna P 250 (Diosna y Soehne, Osnabruck, Alemania), parrilla del horno Lytzen tipo BB (Lytzen and Co Herlev, Dinamarca), tamiz tipo Frewitt MGM 284 (Frewitt Fabrique, Fribourg, Suiza), mezclador Bohle PM100 (L.B. Bohle GmbH, Ennigerloh, Alemania), Kilan T 300 (IMA, Kilian GmbH & Co, Cologne, Alemania). Labcoat IIX (Ohara technologies, Toronto, Ontario, Canadá). Tambor 15".

Ejemplo 1

Preparación de tabletas

La composición de formulación que comprende sertindol 8 mg/tableta en este estudio es dada adelante: (tamaño de tanda: 800.000 tabletas).

Tabla 1

Ingrediente	% en formulación p/p
Sertindol	5.3
Monohidrato de lactosa	49
Almidón de maíz	25

Hidroxi propil celulosa	2
Celulosa microcristalina	16
Croscarmelosa sodio	2
Estearato de magnesio	0.7

Composición de las tabletas de sertindol 8 mg

Granulación, secado y mezcla

5 El sertindol, almidón de maíz, monohidrato de lactosa e hidroxipropil celulosa se mezclan en un Diosna P 250 durante 3 minutos a alta velocidad (mezclador II/impulsor II).

El agua purificada (c.s) se agregó durante 1 minuto (mezclador e impulsador a 10 baja velocidad (I/I)).

Finalmente granulado se forma durante 3 minutos a baja velocidad (II/II).

El granulado húmedo se pasa a través de un tamiz (tamaño de tamiz 4.0 mm) antes de secar en una bandeja de horno de secado.

15 El granulado es maneja sobre las bandejas por calor directo (lecho sólido estático) o un punto de ajuste de 50°C hasta que la humedad relativa en equilibrio es entre 25 -45%.

20 El granulado sólido oscila junto con la celulosa microcristalina y la croscarmelosa sodio a través de un tamaño de tamiz de 1.000 mm.

El polvo se mezcla en una mezcladora de tacho durante 6 minutos a 6 rotaciones por minuto (rpm).

Estearato de magnesio antes de tamizado (0.8 mm) se agrega para mezclas durante 3 minutos a 6 rpm.

Comprensión

5

Las tabletas son comprimidas en herramientas: punzón oval de 6.5 mm x 9.5 mm para recubrir con un grabado "S8" en la superficie superior de la tableta.

En velocidad de compresión: aproximadamente 200.000 tabletas/hora

10 Peso de la tableta 150 mg.

Altura de la tableta: 3.3 mm.

Área de superficie de una tableta: 127 mm²

Dureza: aproximadamente 60 N (medido en la dirección longitudinal)

Tiempo de desintegración: aproximadamente 2 minutos

15 **Recubrimiento de tableta**

3 procesos de recubrimiento con repetición (es decir 6 recubrimientos) se desarrollaron, cada uno comprendiendo 3 kg de tabletas de núcleo. 3 diferentes formulas de suspensiones de recubrimiento, todas conteniendo óxido de hierro amarillo, se incluyeron. El plastificante, polietilenglicol 400 se agregó a los siguientes niveles: 0%, 4%, y 8% de la capa de película sólida seca.

Como referencia 1 el recubrimiento se desarrollo sobre 3 kg de núcleo de tableta con un recubrimiento de película blanco (es decir sin óxido de hierro amarillo). La cantidad de plastificante en las tablas de recubrimiento blancas fórmula D fue de 4%.

Fórmula de las supresiones de recubrimiento de película tabla 2.

Tamaño de tanda de las suspensiones de recubrimiento de película: 3000 g:

5

Tabla 2

Fórmula	Agua purificada	Hipromelosa 5 cps	Dióxido de titanio	Polietilenglicol 400	Óxido de hierro amarillo	Tabletas recubiertas en tanda
A	90.8%*	5.87%	3.14%	0%	0.19%	Exp. 1 Exp.2
B	90.8%*	5.87%	2.77%	0.37%	0.19%	Exp.3 Exp.4
C	90.8%*	5.87%	2.41%	0.74%	0.19%	Exp.5 Exp.6
Ref Blanco D	90.8%*	5.87%	2.96%	0.37%	0%	Exp.7

Los números experimentales y la composición de las suspensiones de recubrimiento de película (contenido de individuales mostrados como porcentaje p/p del tamaño de tanda actual de la suspensión).

10 *evaporación de agua purificada durante el proceso de recubrimiento.

Parámetros de recubrimiento:

- Tambor: 15"
- 15 • Temperatura de entrada: aproximadamente 60°C
- Temperatura de salida: aproximadamente 46°C
- Tambor: aproximadamente 12 rpm
- Flujo de aire: aproximadamente 560 m³/h
- Taza de flujo de suspensión: aproximadamente 30 g/min
- 20 • Presión atomizador: 3.4 bar

Suspensión de recubrimientos de película aplicada: 1027 g.

Muestreo (durante el proceso de recubrimiento)

5

Tabla 3

Cantidad de sustancia aplicada a las tabletas núcleo (% p/p)						
Muestra	Muestra	Muestra	Muestra	Muestra	Muestra	Muestra
1	2	3	4	5	6	7
0%	0.5%	1%	1.5%	2%	2.5%	3%

El número de muestra versus la cantidad de la capa de recubrimiento de película (como porcentaje relativo al peso del núcleo)

10 **Estudios de estabilidad a la luz**

10 tabletas de cada muestra fueron colocadas en un gabinete de luz (Heraeus Suntest CPS+) y se expusieron a la luz suministrando una iluminación total de no menos de 1.2 millones de lux horas, y una energía electro violeta cercana
15 integrada de no menos 200 vatios horas/m². Las tabletas fueron colocadas directamente en cajas petri en una capa simple. El control oscuro se utilizó para evaluar la contribución de los cambios inducidos térmicamente al cambio total. El control oscuro se colocó al lado de la muestra y se protegió contra la luz, se envolvió en papel de aluminio. Después de la exposición a la luz de las tabletas
20 (muestra y control oscuro) se analizaron para productos de degradación mediante análisis HPLC.

Preparación de las muestras para análisis HPLC

Las muestras de 10 tabletas se desintegraron por medio de ácido acético 0.1 M. luego se agregó acetonitrilo para extracción y posteriormente las muestras fueron hechas a volumen con metanol/agua (50/50). La concentración final: 0.4 mg/ml.

5 **Análisis HPLC**

Las muestras provenientes de estudio de estabilidad a la luz fueron analizadas mediante HPLC.

- 10 La cromatografía de fase inversa fue desarrollada utilizando un LiChrospher 100 RP-8, 5 μ m, 250 x 4 mm ID con una pre-columna: LiChrospher 100 RP-8, 5 μ m.

La fase móvil consistió de tetrahidrofurano/acetonitrilo/25 mM de amortiguador de fosfato pH 7.2 (7/43/50).

15

25 mM de amortiguador de fosfato pH 7.2: Disolver 5.82 g de Na₂HPO₄, 12H₂O y 1.19 g de KH₂PO₄ en un litro de agua. Ajustar el pH por medio de NaOH o H₃PO₄.

- La tasa de flujo se ajustó a 1.2 ml/min, la temperatura de la columna a 40°C, la
20 detección UV 230 nm.

- La cuantificación de los productos de degradación fue hecha del área %, utilizando el factor de normalización 0.9 para Lu 26-115 (1-(2-(4-(5-cloro-1-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il)-1-piperidinil-1-óxido)etil)-2-inidazolidinona) y el factor de normalización
25 1.0 para otras impurezas.

Resultados

Tabla 4

Muestra	Película % de peso de tableta	Degradación como porcentaje del contenido de sertindoles (suma %)					
		Exp.1	Exp.2	Exp.3	Exp.4	Exp.5	Exp.6
		Polietilenglicol 400- 0%		Polietilenglicol 400-4%		Polietilenglicol 400-8%	
Control oscuro		0.094	NT	0.085	0.1	0.095	0.087
Muestra 1	0	0.45	NT	0.37	0.35	0.43	0.5
Muestra 2	0.5	0.26	0.22	0.32	0.19	0.3	0.33
Muestra 3	1	0.17	0.14	0.17	0.14	0.17	0.19
Muestra 4	1.5	0.12	0.11	0.11	0.11	0.15	0.16
Muestra 5	2	0.11	0.11	0.12	0.1	0.1	0.12
Muestra 6	2.5	0.1	0.11	0.12	0.091	0.12	0.12
Muestra 7	3	0.1	0.1	0.12	0.12	0.11	0.12

Las tabletas de sertindol con recubrimiento de película 8 mg. Cantidad de capa de recubrimiento de película que contiene óxido de hierro amarillo (composición se refiere tabla 2) cantidad versus degradantes (por ciento relativo a sertindol) después de la exposición a 1.2 mio Lux.

(NT = no probados)

Tabla 5

Muestra	Película % de peso de tableta	Degradación (suma %)
		Exp. 7
		Polietilenglicol 400-4 %
Control oscuro		0.13
Muestra 1	0	0.37
Muestra 2	0.5	0.35
Muestra 3	1	0.34
Muestra 4	1.5	0.32
Muestra 5	2	0.29
Muestra 6	2.5	0.28
Muestra 7	3	0.28

10

Tabletas de sertindol recubiertas con película 8 mg. Cantidad de capa de recubrimiento de película sin óxido de hierro amarillo (composición se refiere a

bt

tabla 2) versus la cantidad de degradantes (por ciento relativo de sertindol) después de la exposición a 1.2 mio Lux.

Tabla 6

Degradación como porcentaje del contenido de sertindol (suma %)						
Experimento	Exp.1	Exp.2	Exp.3	Exp.4	Exp.5	Exp.6
Polietilenglicol 400	Polietilenglicol 400-0%		Polietilenglicol 400-4%		Polietilenglicol 400-8%	
Mcg óxido de hierro amarillo/mm ²						
Control oscuro	0.094	NT	0.085	0.10	0.095	0.087
0.00	0.45	NT	0.37	0.35	0.43	0.50
0.12	0.26	0.22	0.32	0.19	0.30	0.33
0.25	0.17	0.14	0.17	0.14	0.17	0.19
0.37	0.12	0.11	0.11	0.11	0.15	0.16
0.50	0.11	0.11	0.12	0.10	0.10	0.12
0.62	0.10	0.11	0.12	0.091	0.12	0.12
0.74	0.10	0.10	0.12	0.12	0.11	0.12

5

Las tabletas de sertindol recubiertas con película 8 mg. Cantidad de óxido de hierro amarillo por área unitaria de superficie de tableta (mcg/mm²) (la composición se refiere a la tabla 2) versus la cantidad de degradantes (porcentaje relativo al sertindol) después de la exposición a 1.2 mio Lux (NT = no probado).

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica que comprende sertindol y un agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm.
- 5 2. Una composición farmacéutica sólida que comprende una mezcla de sertindol y un agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm.
- 10 3. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1 o 2 en donde el agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm, está presente en una cantidad suficiente para proteger el sertindol de la degradación de la luz.
- 15 4. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde ésta se selecciona de tabletas y cápsulas.
- 20 5. La composición farmacéutica sólida de una de las reivindicaciones 1-4 en donde el agente protector que absorbe la radiación con longitud de onda por debajo de 400 nm se selecciona de óxido de hierro, tal como óxido de hierro amarillo, rojo, negro así como también mezclas de estos.
- 25 6. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde el agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm se selecciona de negro de humo, índigo carmín, laca índigo carmín-aluminio, y aditivos de color permanente o provisionalmente listados sujetos de la certificación U.S en 2000 (Basada

en la 21 CFR 2000) que absorbe luz de longitud de onda <400 nm, metales o mezclas de metales que absorben luz de longitud de onda <400 nm, sales de metales o mezclas de sales de metal que absorben luz de longitud de onda <400 nm.

5

7. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 donde el agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm está presente en una cantidad de hasta 5% con relación al peso de la composición sólida.

10

8. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 que comprende además un recubrimiento, tal como una capa de recubrimiento de película.

15 9. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 8 en donde la capa de recubrimiento comprende dióxido de titanio, tal como dióxido de titanio en una cantidad de por lo menos 0.5 % en peso de sustancia seca en la capa de recubrimiento.

20 10. Una composición farmacéutica sólida que comprende sertindol y una capa de recubrimiento que comprende un agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm.

25 11. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 10 en donde el agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm, está presente en una cantidad suficiente para proteger el sertindol de la degradación de la luz.

12. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 10-11 en donde ésta se selecciona de tabletas y cápsulas.
- 5 13. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 10-12 en donde el agente protector que absorbe la radiación con longitud de onda por debajo de 400 nm se selecciona de óxido de hierro, tal como óxido de hierro amarillo, rojo o negro así como también mezclas de estos.
- 10 14. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 10-12 en donde el agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm se selecciona de negro de humo, indigo carmín, laca de indigo carmín- aluminio, y aditivos de color permanente o provisionalmente listados sujetos a certificación U.S 2000
15 (con base en 21 CFR 2000) que absorbe luz de longitud de onda <400 nm, metales o mezclas de metales que absorben luz de longitud de onda <400 nm, sales de metales o mezclas de sales de metales que absorben luz de longitud de onda <400 nm.
- 20 15. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 10-14 en donde la capa de recubrimiento comprende además dióxido de titanio, tal como dióxido de titanio en una cantidad de por lo menos 0.5% en peso de sustancia seca en la capa de recubrimiento.
- 25 16. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 10-15 en donde la capa de recubrimiento comprende óxido de hierro, tal

como óxido de hierro en una cantidad de por lo menos $0.1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ de área de superficie de la composición.

17. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones

5 10-16 en donde la capa de recubrimiento es de menos de 20% en peso con relación al núcleo de la composición.

18. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones

10 10-17 en donde la capa de recubrimiento comprende además un plastificador, tal como uno o mas de polietilenglicol, trietilcitrate, triacetina, triacetilcitrate de acetilo, citrate de acetiltributilo, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrate de tributilo.

19. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones

15 10-18 en donde la capa de recubrimiento comprende además un polietilenglicol en una cantidad de menos de 12% en peso con relación a la capa de recubrimiento, tal como menos de 8% en peso.

20. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones

20 10-19 en donde la cantidad de sertindol en la composición es de 1 mg a 48 mg, tal como 2 mg a 24 mg.

21. Uso de sertindol para la preparación de una composición farmacéutica que

25 comprende sertindol y una capa de recubrimiento que comprende un agente protector que absorbe radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm, tal como óxido de hierro, para el tratamiento de esquizofrenia.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2006/050038

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/454 A61K9/28 A61P25/18

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Week 199749 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1997-535568 XP002420934 & WO 97/39752 A1 (SHIONOGI & CO LTD) 30 October 1997 (1997-10-30) abstract	1-4, 10-12
X	WO 97/35584 A (LILLY CO ELI [US]) 2 October 1997 (1997-10-02) page 1, lines 4-7, 30-32 page 4, lines 21-24 examples 1,2 ----- -/--	1-4, 7-12, 15, 17-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 February 2007

Date of mailing of the international search report

21/03/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giró, Annalisa

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2006/050038

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE WPI Week 199303 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1993-021397 XP002420935 & JP 04 346929 A (TAKADA SEIYAKU KK) 2 December 1992 (1992-12-02) abstract	1-21
Y	----- ARTHUR H. KIBBE, PAUL J. WELLER: "Handbook of pharmaceutical Excipients - Third Edition" 2000, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION , WASHINGTON, XP002420831 page 146, paragraph 7	1-21
A	----- EP 0 830 864 A1 (LILLY CO ELI [US]) 25 March 1998 (1998-03-25) page 1, lines 46-49 page 11, lines 16-36 -----	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DK2006/050038

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9739752	A1	30-10-1997	AU 2405097 A ZA 9703433 A	12-11-1997 10-12-1997
WO 9735584	A	02-10-1997	AU 2587297 A CA 2250042 A1 EP 0906104 A1 JP 2000507544 T	17-10-1997 02-10-1997 07-04-1999 20-06-2000
JP 4346929	A	02-12-1992	NONE	
EP 0830864	A1	25-03-1998	AT 231724 T AU 719033 B2 AU 4411297 A BR 9711530 A CA 2264941 A1 CN 1230886 A CZ 9900987 A3 DE 69718731 D1 DE 69718731 T2 DK 830864 T3 EA 1317 B1 ES 2191152 T3 HK 1009755 A1 HU 9903905 A2 JP 2001503031 T KR 20000048518 A NO 991381 A NZ 334168 A PL 332481 A1 TW 541178 B UA 62937 C2 WO 9811897 A1 ZA 9707967 A	15-02-2003 04-05-2000 14-04-1998 24-08-1999 26-03-1998 06-10-1999 15-12-1999 06-03-2003 11-09-2003 26-05-2003 26-02-2001 01-09-2003 24-10-2003 28-10-2000 06-03-2001 25-07-2000 22-03-1999 29-09-2000 13-09-1999 11-07-2003 15-08-2000 26-03-1998 04-03-1999

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País PA200501255 08/09/2005 DK		(51) Int Cl: A61K 031/454 (71) Solicitante(s) H. LUNDBEK A/S (72) Inventor(es) FLEMMING ENOK OLSEN ANNE RAVNHOLDT CHRISTENSEN Y OTRO (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 08/04/2008 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 06/09/2006 No. de solicitud PCT/DK2006/050038		(87) Publicación internacional Fecha: 14/06/2007 N° publicación: WO 2007/065448 A1	
(54) Título: FORMULACION SOLIDA ESTABLE DE SERTINDOL			

Reivindicación(es):

1. Una composición farmacéutica que comprende sertindol y un agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm.

2. Una composición farmacéutica sólida que comprende una mezcla de sertindol y un agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm.

3. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1 o 2 en donde el agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm, está presente en una cantidad suficiente para proteger el sertindol de la degradación de la luz.

4. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde ésta se selecciona de tabletas y cápsulas.

5. La composición farmacéutica sólida de una de las reivindicaciones 1-4 en donde el agente protector que absorbe la radiación con longitud de onda por debajo de 400 nm se selecciona de óxido de hierro, tal como óxido de hierro amarillo, rojo, negro así como también mezclas de estos.

6. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde el agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm se selecciona de negro de humo, índigo carmín, laca índigo carmín-aluminio, y aditivos de color permanente o provisionalmente

listados sujetos de la certificación U.S en 2000 (Basada en la 21 CFR 2000) que absorbe luz de longitud de onda <400 nm, metales o mezclas de metales que absorben luz de longitud de onda <400 nm, sales de metales o mezclas de sales de metal que absorben luz de longitud de onda <400 nm.

7. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 donde el agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm está presente en una cantidad de hasta 5% con relación al peso de la composición sólida.

8. La composición farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 que comprende además un recubrimiento, tal como una capa de recubrimiento de película.

9. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 8 en donde la capa de recubrimiento comprende dióxido de titanio, tal como dióxido de titanio en una cantidad de por lo menos 0.5 % en peso de sustancia seca en la capa de recubrimiento.

10. Una composición farmacéutica sólida que comprende sertindol y una capa de recubrimiento que comprende un agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm.

11. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 10 en donde el agente protector que absorbe la radiación con una longitud de onda por debajo de 400 nm, está presente en una cantidad suficiente para proteger el sertindol de la degradación de la luz.

76-

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-023028- -00000-0000

Fecha: 2008-03-04 16:37:11 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 16,546
FECHA : FEBRERO 25 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2808482	25/02/2008	40,274,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

MON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 03003-841-074-9



No. 08-023028- -00000-0000

Fecha: 2008-03-04 16:37:11 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD

☐

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

☒

☒

☒

☒

☒

COMPLETA

☒

INCOMPLETA

☐

DISEÑO INDUSTRIAL

☐

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

☐

☐

☐

☐

COMPLETA

☐

INCOMPLETA

☐

ESQUEMA DE TRAZADO

☐

- ◆ Indicación de que 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@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 78

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
H. LUNDBECKS A/S

REFERENCIA	Radicación No.	8 23028
	Solicitud internacional	pct/dk2006/050038
	Fecha inicio fase nacional	08/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	5828
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

08 ABR. 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 08-23028

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **592** DE

FECHA **30 DE MAYO DE 2008** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **28 DE AGOSTO DE 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI X

NO