

Clarke,

C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-036516-00019-0000

Fecha: 2011-03-02 14:46:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 19

Fecha: 2011-03-02 14:46:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 17

P-1243

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **03.036.516**
Solicitud de patente a nombre de **Nycomed GmbH**

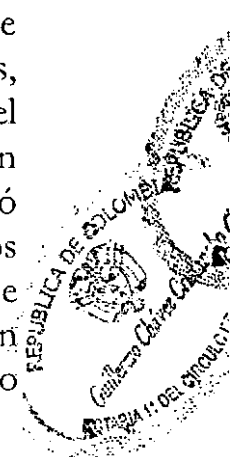
Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada ante ese despacho el 5 de marzo de 2010, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **Nycomed GmbH**, domiciliada en Konstanz, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, interpongo recurso de reposición contra la resolución No. 4001 emitida el 31 de enero de 2011 por el Superintendente de Industria y Comercio encargado, por medio de la cual se niega el privilegio de patente para la solicitud contenida en el expediente de la referencia.

1. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

En relación con los argumentos presentados por ese despacho en la resolución impugnada No. 4001 emitida el 31 de enero de 2011, es necesario señalar que carecen de un enfoque adecuado de conformidad con las normas, jurisprudencia y reglas técnicas que existen para poder desvirtuar el nivel inventivo, toda vez que ese despacho cometió un error al no realizar un análisis apropiado de este requisito de patentabilidad, debido a que consideró afectada la altura inventiva de la presente invención en vista de dos anterioridades que no sugieren para nada una solución al problema de suministrar una inyección liofilizada de pantoprazol de fácil reconstitución en un solvente, en donde las partículas en suspensión que tengan un tamaño mayor o igual a 10 micrómetros son de menos de 120 partículas.

Como primera medida, respetuosamente nos permitimos manifestar que la invención equivalente a la presente solicitud ha sido concedida en varias jurisdicciones alrededor del mundo, principalmente en Estados Unidos (US 6,780,881; US7,351,723 y en Europa (EP 1 339 430).

En este sentido, es deseo del solicitante informar a ese despacho que La Oficina Europea ha considerado mantener firme su decisión de concesión de la Patente con ligeras modificaciones, a pesar de que se han presentado varios procesos de oposición a la invención.



Sobre este particular, es deseo del solicitante decir que si bien se encuentra conciente de la independencia de las patentes obtenidas para la misma invención de diferentes países, también es cierto que en las oficinas anteriormente mencionadas se ha reconocido el requisito de nivel inventivo para la invención en cuestión y resulta sorprendente que tan solo sea la oficina colombiana la única oficina que desconoce dicho requisito para la presente invención.

1.1 Violación del artículo 28 de la Decisión 486 por una indebida aplicación de la norma basada en un error de interpretación de la misma.

La resolución impugnada en los párrafos 2 y 3 de la página 7, indica que: *“De esta manera, los ejemplos presentados en el capítulo descriptivo (Fls. 32 a 34), con las variantes dadas en cada ejemplo, demuestran la fácil reconstitución de la preparación liofilizada de Pantoprazol.”*

“Ahora bien, teniendo en cuenta que el problema técnico que pretende resolver la presente invención es la necesidad de un proceso de preparación de una inyección liofilizada de Pantoprazol estable, que presente una fácil reconstitución con disolventes adecuados, se advierte que la solicitud no evidencia la ventaja técnica, señalada por la solicitante, con respecto al estado del arte.” (El resaltado es nuestro).

Sobre este particular, nos permitimos decir que la resolución impugnada viola lo estipulado en el artículo 28 de la Decisión 486 ya que la descripción de la solicitud en estudio expone de manera suficientemente clara y completa la invención con el fin de que una persona con habilidades en la materia técnica correspondiente pueda llevar la invención a cabo.

Es más, teniendo en cuenta lo expuesto en el artículo en cuestión, la descripción hace referencia al sector tecnológico, al estado del arte conocido por el solicitante, al problema técnico existente. En relación con las diferencias y las ventajas, éstas se pueden deducir fácilmente a partir de lo mostrado en la descripción y en los ejemplos presentados en los folios 32 a 34 de la solicitud en estudio que muestran como se puede llevar a cabo la invención y que muestran la fácil reconstitución de la composición de pantoprazol obtenida por el proceso de la invención.

Así las cosas, respetuosamente nos permitimos decir que la descripción de la solicitud en cuestión, a diferencia de lo expuesto en la resolución impugnada, evidencia la ventaja práctica con respecto a lo enseñado por la técnica anterior. De hecho, como se demostró adicionalmente en nuestra respuesta del 6 de mayo de 2010, las soluciones a partir de las composiciones liofilizadas de acuerdo con la invención en estudio, son claras y cristalinas en comparación con aquellas soluciones que se obtienen de la reconstitución de composiciones

liofilizadas de acuerdo con la técnica anterior citada por ese despacho (D2), que presentan sólidos suspendidos de gran tamaño que luego de un tiempo se depositan en el fondo del frasco que contienen la composición reconstituida.

En consecuencia, solicitamos de manera atenta se retire la objeción planteada en este sentido en la página 7 de la resolución impugnada.

1.2 Violación de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 por una indebida aplicación de la norma basada en un error de interpretación de la misma.

En la resolución impugnada desde el último renglón de la página 7 hasta la página 8, manifiesta que la invención en estudio sería evidente para una persona normalmente versada en la técnica debido a que *“incluiría, del proceso de preparación de una inyección liofilizada de Pantoprazol, la solución acuosa de partida sin agente de soporte (Fl 78, col 1, líneas 6-9), revelada en D1, dentro del proceso de preparación de una inyección liofilizada de Pantoprazol, que enseña el documento D2.”* y luego indica que aunque D1 y D2 no hagan ninguna referencia a la cantidad de partículas subvisibles luego de la reconstitución, era evidente lograr una solución así ya que las composiciones son para composiciones de administración intravenosa.

En relación con estos argumentos, es necesario hacer énfasis sobre el hecho que ninguna de las anterioridades citadas por el señor examinador hace referencia que se deba hacer algún tipo de consideración en cuanto al número de partículas subvisibles para una inyección. De hecho, los documentos de la técnica anterior no hacen ninguna mención o sugerencia en cuanto a que la formación de partículas subvisibles puede ser evitada o notablemente reducida cuando se emplea una combinación específica de EDTA con hidróxido de sodio o carbonato de sodio.

En efecto, D1 (DE 4324041) se encuentra relacionado con un proceso para la producción de una preparación liofilizada de sesquihidrato de pantoprazol de sodio para ser reconstituido con solución salina fisiológica. No obstante, D1 sugiere introducir sacarosa que aunque presentara incompatibilidad en composiciones de pantoprazol para tabletas, se puede emplear bajo condiciones específicas de liofilización como adyuvante en composiciones liofilizadas de pantoprazol como así se expone en la columna 1, entre las líneas 10 a 61 de D1.

En este sentido, si bien es cierto que D1 plantea un problema similar al de la presente invención, también es cierto que no sugiere para nada una solución similar a la ofrecida en la presente solicitud, toda vez que D1 recomienda composiciones liofilizadas de pantoprazol (específicamente, sesquihidrato de pantoprazol) que contengan sacarosa como adyuvante, aunque usualmente sea empleada para hacer tabletas, para mejorar la estabilidad del ingrediente activo.

Por su parte, la referencia D2 sugiere composiciones liofilizadas de pantoprazol sódico junto con un agente de soporte en polvo liofilizado, agente complejante de ión metálico y un agente acondicionador de pH, en donde el agente de soporte se selecciona de manitol, glucosa, NaCl y dextrán.

Específicamente en los ejemplos revelados en D2, se reporta que el **agente de soporte** en el ejemplo 1 es manitol, en el ejemplo 2 es glucosa, en el ejemplo 3 es cloruro de sodio y en el ejemplo 4 es dextran y en ninguna parte de esta anterioridad, pero no se sugiere que puedan ser mezclas de componentes tales como hidróxido de sodio y carbonato de sodio.

Por lo tanto, es evidente que las características de la invención en estudio no habrían podido ser fácilmente derivadas de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 citados por el examinador.

En este sentido, es deseo del solicitante poner en consideración de ese despacho el Anexo A y el Anexo B que condensan resultados adicionales realizados con las formulaciones de la anterioridad D2 (específicamente el ejemplo 1) y las formulaciones de acuerdo con la presente invención.

El **anexo A** muestra los experimentos adicionales realizados por el solicitante en cuanto al uso únicamente de hidróxido de sodio, el uso de la combinación de hidróxido de sodio y carbonato de sodio y el uso de carbonato de sodio solo para la preparación de los liofilizados de acuerdo con la solicitud.

En efecto, se prepararon los lotes A1 a A5 como se muestra en dicho anexo A. El número de partículas que tienen un tamaño de mayor o igual a 10 micrómetros por vial, se midió de acuerdo con la norma USP <788> como se describe en la solicitud. La tabla 1 del **Anexo A** contiene el resumen de varias formulaciones como fueron empleadas para la preparación de los lotes A1 a A5 y el número de partículas subvisibles.

Estos números son expresados por medio de valores promedio que resultaron de tres valores de las muestras individuales en donde estos valores fueron indicados en paréntesis en la columna de la derecha.

A partir de los datos allí suministrados se puede concluir lo siguiente:

Para el lote A1, el valor promedio más alto de partículas subvisibles fue observado junto con la variabilidad más alta entre los tres valores individuales. La formulación de este lote no contenía hidróxido de sodio o carbonato de sodio, pero sí contenía únicamente la sal disódica de EDTA y por lo tanto, no estaba de acuerdo con la combinación de las características esenciales de la presente invención.

Los otros cuatro lotes A2 a A5 consistían de una combinación de pantoprazol,

EDTA e hidróxido de sodio o hidróxido de sodio y carbonato de calcio, o carbonato de calcio. Como se muestra en la tabla 1 del **Anexo A**, los lotes A2 a A5, que representan formulaciones de acuerdo con la invención en estudio, tenían valores promedio considerablemente reducidos en el número de partículas subvisibles. Más aún, la variación observada de los valores individuales es también reducida de manera considerable.

En consecuencia, la combinación del EDTA empleado junto con hidróxido de sodio, carbonato de sodio o una mezcla de hidróxido de sodio y carbonato de sodio, conduce a una reducción considerable del número de partículas subvisibles en donde también los valores individuales fueron, de hecho, cercanos entre sí. Tal efecto no es alcanzado cuando se emplea únicamente el EDTA.

En el **Anexo B** reportan los experimentos que proporcionan evidencia en cuanto a que el uso de diferentes soluciones reconstituídas de acuerdo con la presente invención conduce a efectos técnicos superiores en términos del número de partículas subvisibles.

En este sentido, es importante hacer énfasis sobre el hecho que la descripción de la presente invención hace alusión a que la inyección de pantoprazol puede ser producida mediante la disolución de un producto liofilizado en un solvente adecuado en donde se enumeraron una serie de ejemplos de tal solvente adecuado. Más aún, la descripción también establece que el liofilizado es fácilmente reconstituido con solventes apropiados.

Con el fin de proporcionar evidencia que es posible también el uso de soluciones adicionales de acuerdo con la presente invención, se llevaron a cabo los experimentos como se muestran en el **anexo B**. De acuerdo con la descripción de dicho anexo, se empleó una cantidad específica de cloruro de sodio (0.9%). Se empleó solución de Ringer con lactato como solución especificada en el Anexo B.

La formulación de pantoprazol como se describió en el ejemplo 1 de la invención en estudio, se preparó y se denominó como lote **B1**. Además, la formulación como se describió en el ejemplo 1 del documento **E3** (que para nuestro caso corresponde a la referencia D2), fue preparado y en el Anexo B se denominó lote **B2**. La tabla 2 de dicho anexo muestra los resultados de la prueba de partícula de acuerdo con la norma de USP <788>.

En este sentido, nos permitimos dirigir la atención de ese despacho sobre el hecho que cuando se comparan los resultados de esta prueba de partícula mediante el uso de las dos formulaciones descritas anteriormente, es evidente que la formulación de acuerdo con la presente invención conduce a valores más bajos de partículas subvisibles indicadas como el valor promedio. De hecho, teniendo en cuenta los valores individuales para cada caso, se puede notar que los mismos son muy cercanos entre sí, particularmente cuando se usa la solución reconstituída con cloruro de sodio. Adicionalmente, estos valores son también

muy cercanos entre sí cuando se emplea la solución de Ringer con lactato.

En contraste con lo anterior, se logró determinar y demostrar que hubo un incremento considerable del número de partículas subvisibles en el caso cuando se emplea la formulación del ejemplo 1 del documento D2 citado por la oficina Colombiana. Además, se observó una amplia variación de los valores individuales.

Teniendo en cuenta las dos formulaciones preparadas para la realización de este experimento reportado en el **Anexo B**, se pueden agregar los siguientes argumentos que refuerzan la actividad inventiva de la solicitud en estudio:

En efecto, el Ejemplo de D2 se trabajó nuevamente mediante el uso de los mismos ingredientes como se describe en dicha divulgación. En consecuencia, se reconoció que compuestos como el manitol o el citrato de sodio debían ser empleados para la preparación de la formulación de dicho ejemplo. Esto fue considerado teniendo en cuenta la descripción total realizada por D2, ya que la misma es muy clara y enfática sobre el hecho que son los dos componentes antes mencionados, ingredientes esenciales que deben ser empleados en las composiciones allí descritas.

En este sentido, es importante señalar que D2 indica que los tres ingredientes esenciales son el agente de soporte, el agente complejante de ión metálico y un agente acondicionador de pH, razones por las cuales, no se realizaron modificaciones en relación con dichos ingredientes esenciales como se describe en D2, lo cual también habría hecho una persona medianamente versada en la materia, es decir, no hubiera prescindido del agente de soporte dentro de las composiciones. Es más, se habría visto motivado a incluir dicho soporte dentro de las composiciones reveladas en D1 o a cambiar el manitol sugerido en D2 por la sacarosa sugerida en D1 para ser el adyuvante del pantoprazol en composiciones liofilizadas.

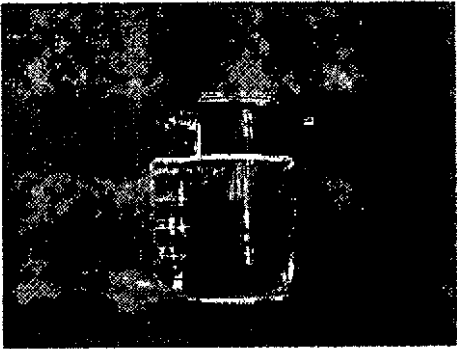
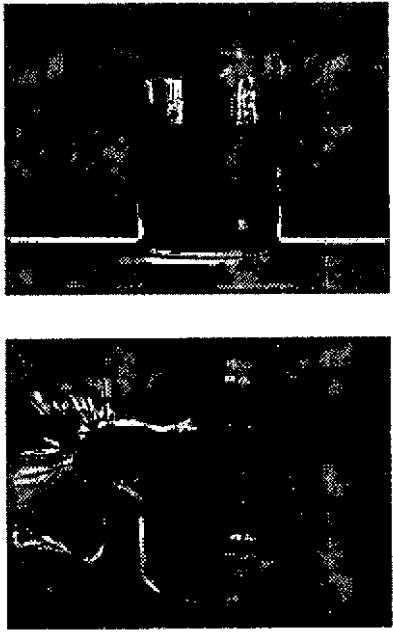
En clara contraposición a lo anterior, la presente invención describe el uso de una solución acuosa que consiste de pantoprazol, EDTA e hidróxido de sodio y/o carbonato de sodio. En este sentido, también se hace necesario señalar que la expresión “que consiste de” no da cabida para agregar algún otro ingrediente adicional.

En consecuencia, aunque el documento D2 se encuentra dirigido al mejoramiento de la estabilidad del pantoprazol contenido en una formulación, los anexos A y B demuestran que el número de partículas subvisibles en las soluciones reconstituidas de acuerdo con dicha anterioridad, poseen un número de partículas subvisibles considerablemente más alto en comparación con el número de partículas subvisibles en las formulaciones como se definen en la presente solicitud.

En ese orden de ideas, respetuosamente nos permitimos reiterar que el ejemplo 1

del documento D2 fue el único ejemplo operativo, el cual resultó en una solución, lo cual a diferencia de lo expresado en la resolución impugnada, sí se puede hacer extensivo a las otras posibles formulaciones en D2, ya que como se indicó en nuestra anterior respuesta, de tres ejemplos indicados en dicha anterioridad, solamente las características de uno de ellos podía asemejarse a las características obtenidas con las formulaciones reclamadas en la invención en estudio, pero como ya se demostró su número de partículas subvisibles es considerablemente mayor al número de las mismas obtenidas en las formulaciones reclamadas en la presente invención.

En ese orden de ideas, nos permitimos mostrar nuevamente las fotografías tomadas por el solicitante que ilustran las diferencias técnicas existentes entre la composición liofilizada y reconstituida de acuerdo con D2 y la composición liofilizada y reconstituida de la presente invención.

Preparación Liofilizada de acuerdo con la presente Solicitud y luego Reconstituida	Preparación liofilizada de acuerdo con D2 y luego reconstituida
	

En este sentido, se puede decir las diferencias entre las formulaciones de D2 y aquellas de la presente invención que se enumeran a continuación, no habrían podido ser evidentes para una persona medianamente versada en la materia técnica:

- ✓ El ácido etilendiamino tetraacetico e hidróxido de sodio y/o carbonato de sodio son empleados en el proceso de acuerdo con la presente invención.
- ✓ Manitol (o cualquier otro agente de soporte de acuerdo con el documento D2 tal como glucosa, NaCl y dextran), se encuentran ausentes en el proceso de la invención en estudio pero son componentes esenciales en D2.

- ✓ El citrato de sodio no se encuentra en la solicitud en estudio pero es esencial en el ejemplo 1 de D2.

En consecuencia, nos permitimos concluir que la presente invención no habría podido ser obvia o susceptible de derivación evidente por parte de una persona medianamente versada en la materia a partir de lo enseñado en D1 y D2, toda vez que el primer documento sugiere introducir sacarosa en lugar de manitol en formulaciones liofilizadas de sesquihidrato de pantoprazol y D2 recomienda la presencia de agentes de soporte como manitol, glucosa, cloruro de sodio y dextán.

Así las cosas, una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación alguna para combinar el documento D1 con la referencia D2 para el desarrollo de la composición liofilizada y reconstituida de la presente invención. Alguna conclusión diferente a la anterior es claramente el resultado de un análisis de tipo retrospectivo o de hindsight con el conocimiento de la presente invención.

A este respecto dirigimos amablemente la atención de esa oficina al “Manual para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina, publicado en la página Web de la Comunidad Andina, donde se establece en la página 74 en cuanto al nivel inventivo “...que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”.(El resaltado es nuestro)

En el presente caso, para el examinador puede resultar “obvio” que el objeto de la presente solicitud se derive de la materia objeto de los documentos citados D1 y D2, principalmente la característica de la combinación específica de pantoprazol, EDTA e hidróxido de sodio y/o carbonato de sodio para dar como resultado una formulación liofilizada y reconstituida con cantidad reducida de partículas subvisibles, sin dar mayor importancia al trabajo desplegado y a la capacidad inventiva del solicitante para lograr llegar a la solución del problema planteado. Es decir, que no se hizo un análisis partiendo del problema y la solución proporcionada al mismo, sino que se enfoca el estudio en el momento en que el problema ya fue resuelto, hecho que a todas luces no puede ser el adecuado para evaluar el nivel inventivo.

Así las cosas, solicitamos de la manera más atenta que se retiren las objeciones de nivel inventivo y se proceda a conceder el beneficio de patente de invención a la presente solicitud.



2. Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, solicito a usted lo siguiente:

a) Que de conformidad con lo previsto por los artículos 3 (inciso 3); 35 (inciso 2) y 59 (inciso 2) del Código Contencioso Administrativo se consideren y se resuelvan TODOS los argumentos y TODAS las cuestiones planteadas así como las que aparezcan con motivo de este recurso.

b) Que se revoque la resolución No. 4001 del 31 de enero de 2011 expedida por el Superintendente de Industria y Comercio encargado, y se proceda a conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud de mi mandante.

Señor Superintendente,

DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882

TP 20824 CSJ

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el

NOTARIO OFICE DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

personalmente por

Patricia Rodriguez

quien exhibió la c.c.

41654882

Bogotá

y Tarjeta Profesional No.

05

Fecha

02 MAR 2011

[Signature]

[Signature]

[Signature]

Guillermo Chávez Crisóstomo
NOTARIO

Guillermo Chávez Crisóstomo
NOTARIO
CIRCULO DE BOGOTA D.C.

ANEXO A

VARIACIÓN DE LA COMPOSICIÓN CUANTITATIVA DE
LIOFILIZADOS DE ACUERDO CON LA INVENCION- IMPACTO
SOBRE LAS PARTÍCULAS SUBVISIBLES

ANEXO B

EXPERIMENTOS DE DILUSIÓN CON SOLUCIONES IV ESPECÍFICAS
COMPARACIÓN DEL EJEMPLO 1 DE LA PRESENTE INVENCION
CON EL EJEMPLO 1 DE LA ANTEIRORIDAD D2 (CN 1235018)

Annex A:**Variation of quantitative composition of lyophilizates according to the invention– Impact on subvisible particles**

Manufacturing of additional batches A1 to A5 of lyophilizates took place in lab scale under regular lab conditions in the laboratories of Nycomed GmbH in Konstanz, Germany.

The batches A1 to A5 as outlined in Table 1 were produced in accordance with methods and descriptions as disclosed in EP 1339430. The light obscuration particle test count according to USP<788> was applied to determine the particulate matter/vial in solutions reconstituted from the lyophilized products obtained with the compositions according to Table 1. The number of particles $\geq 10\mu\text{m}$ per vial observed for each of these batches is also outlined in Table 1 (mean value in bold, values for the individual samples in brackets) when reconstituted according to the following procedure.

For each sample, 10 vials were reconstituted with 10 mL of isotonic sodium chloride solution (provider: B. Braun, supplied in glass container) each, using a disposable syringe. The sodium chloride solution was injected through a needle fitted with a filter into the sealed vial. The lyophilisate was completely dissolved by repeatedly inverting the vials. Before opening the vials they were mixed by carefully inverting them. The content of the 10 vials was transferred into a beaker which has passed the environment test according to USP <788>. After stirring for 15 minutes, to ensure that no remaining gas bubbles are present in the solution, the samples were analysed for sub-visible particles according to USP <788>.

Table 1: Number of particles $\geq 10\mu\text{m}$ per vial observed in batches A1 to A5 in the light obscuration particle test count according to USP<788>

Batch	Pantoprazole-Sodium Sesquihydrate	EDTA-Disodium Salt	1N aqueous NaOH solution	1N aqueous hydrochloric acid	Na_2CO_3	Particles $\geq 10\mu\text{m}$ (single values)
A1	12.47 g	0.276 g	---	---	---	213 (357, 104, 177)
A2	12.47 g	0.276 g	6.7 g	approx. 1 g	---	64 (91, 43, 58)
A3	12.47 g	0.276 g	2.45 g	---	---	79 (89, 83, 65)
A4	12.48 g	0.276 g	3.35 g	---	0.177 g	100 (99, 79, 123)
A5	12.47	0.276	---	---	0.355g + approx. 10g	136 (175, 110, 123)

Batch A1:

Under nitrogen atmosphere EDTA-2-Sodium was dissolved in 480 g of water (approx. 8°C) and stirred until a clear solution was achieved. While stirring Pantoprazole-sodium sesquihydrate was administered and dissolved. The weight of the solution was adjusted to 500 g by addition of water. The solution was filtered through a 0.2 µm membrane filter and filled into glass vials.

Batch A2:

Under nitrogen atmosphere EDTA-2-Sodium and sodium hydroxide were dissolved in 460 g of water (approx. 8°C) and stirred until a clear solution was achieved. While stirring Pantoprazole-sodium sesquihydrate was added and dissolved. Approx. 1g of 1N hydrochloric acid was then added. Water was added until the final weight of 500 g was reached. The solution was filtered through a 0.2 µm membrane filter and filled into glass vials.

Batch A3:

Under nitrogen atmosphere EDTA-2-Sodium and sodium hydroxide were dissolved in 460 g of water (approx. 8°C) and stirred until a clear solution was achieved. While stirring Pantoprazole sodium sesquihydrate was added and dissolved. Water was added until the final weight of 500 g was reached. The solution was filtered through a 0.2 µm membrane filter and filled into glass vials.

Batch A4:

Under nitrogen atmosphere EDTA-2-Sodium, sodium carbonate and sodium hydroxide were dissolved in 480 g of water (approx. 8°C) and stirred until a clear solution was achieved. While stirring Pantoprazole-sodium sesquihydrate was added und dissolved. Water was added until the final weight of 500 g was reached. The solution was filtered through a 0.2 µm membrane filter and filled into glass vials.

Batch A5:

Under nitrogen atmosphere EDTA-2-Sodium and 0.355g Sodium carbonate were dissolved in 470 g of water (approx. 8°C) and stirred until a clear solution was achieved. While stirring Pantoprazole-sodium sesquihydrate was added und dissolved. Then, approx. 10g of Sodium carbonate were added. Water was added until the final weight of 500 g was reached. The solution was filtered through a 0.2 µm membrane filter and filled into glass vials.

Filling of the vials, Freeze-drying and Closing

The filling of the vials with the solution of Batches A1 to A5 was performed manually using an electronic pipetting system (EDOS/Eppendorf) and under laminar flow.

Fill weight: 1.81 g / vial

After the filling of the vials with the solution, the batches A1 to A5 were semistoppered and put into a Freeze dryer (Hof Lyophilisator GT 4 as described in Example 1 of the contested patent).

All batches A1 to A5 were freeze-dried according to a method as described in the Examples 1 – 4 of EP 1339430.

After finishing the freeze-drying, the vials were closed with the stopper in a usual manner and all batches were crimped with aluminium caps.

ANEXO B

EXPERIMENTOS DE DILUSIÓN CON SOLUCIONES IV ESPECÍFICAS
COMPARACIÓN DEL EJEMPLO 1 DE LA PRESENTE INVENCION
CON EL EJEMPLO 1 DE LA ANTEIRORIDAD D2 (CN 1235018)

Annex B:

Dilution experiments with specific iv solutions – Comparison of Example 1 of EP 1339430 with Example 1 of CN 1235018 (E3)

Batches of lyophilizates were produced in accordance with Example 1 of EP 1339430 (Batch B1) and Example 1 of E3 (Batch B2) in lab scale under regular lab conditions in the laboratories of Nycomed GmbH in Konstanz, Germany. These Batches B1 and B2 were used in further reconstitution experiments using the following specific infusion solutions, which were purchased from the US market. These specific infusion solutions were used for further diluting the solutions obtained after reconstitution of the lyophilized products with isotonic sodium chloride solution (provider: B. Braun, supplied in glass container):

- 1) 0.9% Sodium chloride USP; provider: Baxter, supplied in VIAFLEX® plastic container
- 2) Lactated Ringer's solution USP; provider: Braun, supplied in EXCEL® plastic container

The light obscuration particle test count according to USP<788> was applied to determine the particulate matter/vial in solutions reconstituted from the lyophilized products obtained in batches B1 and B2. The number of particles $\geq 10\mu\text{m}$ per vial observed for each of these batches is outlined in Table 2 (mean value in bold, values for the individual samples in brackets) when reconstituted and further diluted according to the following procedure:

To achieve a Pantoprazole concentration of 120 mg / 100 mL three vials were reconstituted with 10 mL of isotonic sodium chloride solution (provider: B. Braun, supplied in glass container) according to the procedure as described in Annex A. Under laminar flow, 70 mL of either 0.9% Sodium chloride USP (provider: Baxter, supplied in VIAFLEX® plastic container) or Lactated Ringer's solution USP (provider: Braun, supplied in EXCEL® plastic container) were taken out and poured into beakers, which have passed the environment test according to USP <788>. Then 30 mL of the reconstituted solution containing Pantoprazole was administered. After stirring for 15 minutes, to ensure that no remaining gas bubbles are present in the solution, the samples were analysed for sub-visible particles according to USP <788>.

Table 2: Number of particles $\geq 10\mu\text{m}$ per vial observed in batches B1 and B2 in the light obscuration particle test count according to USP<788>

Batch	0.9% Sodium Chloride USP Particles $\geq 10\mu\text{m}$ (single values)	Lactated Ringer solution USP Particles $\geq 10\mu\text{m}$ (single values)
B1 (Ex. 1 of EP 1339430)	289 (287, 293, 287)	198 (180, 260, 153)
B2 (Ex. 1 of E3)	1942 (740, 1207, 880)	587 (373, 513, 873)