

03 036516

Radiación: 03036516 00000000

Folios: 36

Fecha (MM): 2003-05-02 16:57:52

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE UNCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**SOLICITUD DE:**

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2
SOLICITANTE
(73)Nombre: **ALTAFA FARMA AG**Dirección: **Barral 379, Bogotá**Nacionalidad o Domicilio: **Colombiana**Lugar de Construcción: **Bogotá**Teléfono: **6162051/61**Email: **tm-patent@escobaruribe.com****IDENTIFICACIÓN**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

3**REPRESENTANTE**
O APODERADO
(74)Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**Dirección: **Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)**Teléfono: **6 162051/61** Fax: **6 161889**E-mail: **tm-patent@escobaruribe.com****IDENTIFICACIÓN**

C.C.



NIT



C.E.



Otro

Número **39.779.452 T.P.68.228****4**
INVENTORNombre: **VERONICA**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5**PCT (88)**Solicitud Internacional No. **PCT/RO 00/296**Fecha: **Noviembre 17, 2000**Solicitud Internacional No. **WO 00/01561**Fecha: **Mayo 30, 2000****6**
SOLICITUD**PREPARACIÓN DE UN COMPOUESTO DE BAZOL E INYECTABLE****ANTOPRAZOL****6 Clasificación Internacional (51)****A 61 k 47 / 18****7 Prioridad**

SI



NO

**(33) País de Origen**
EUROPA**(32) Fecha****Noviembre 22, 2000****(31) Número de Solicitud****00125569.4****9** **Costo de pago No.****03 - 29.138****Fecha****Abril 28, 2003**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 12 X 12 .
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

Jimena Escobar Uribe

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

2552/PCT

ANEXOS

INVENTORES

1.)

RANGO DIETRICH
(78465 Konstanz, Alemania);

2.)

RUDOLF LINDER
(78464 Konstanz, Alemania).

2557

Radicacon : 03036516 00000000 Folios: 36
Fecha (ABD): 2003-05-02 16:57:32
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 29,139
FECHA : ABRIL 28 DE 2003

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6485005	25/04/2003	2,800,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **ALTANA PHARMA AG.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, Alemania, el otorgamiento de Patente para la invención titulada " **PREPARACIÓN LIOFILIZADA DE PANTOPRAZOL E INYECCIÓN DE PANTOPRAZOL** ".

Clase: A 61


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen
T.P. 68.228

5

POWER OF ATTORNEY DOCUMENTO DE PODER

The undersigned

acting on behalf of and representing
ALTANA PHARMA AG
domiciled at
KONSTANZ, ALEMANIA
hereby appoints
JIMENA ESCOBAR-URIBE and/or IGNACIO ESCOBAR-URIBE
domiciled at Bogota, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial ensigns and names, trademarks, domain names, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health licenses as well as their assignments, extensions, renewals, changes of name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtentor of plant varieties rights. To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general to take, before said authorities, pertinent steps to the above-mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed at **18.10.2002**
on **0078462 Konstanz**

Dr. U. Sorger

ppa. A. Mächler

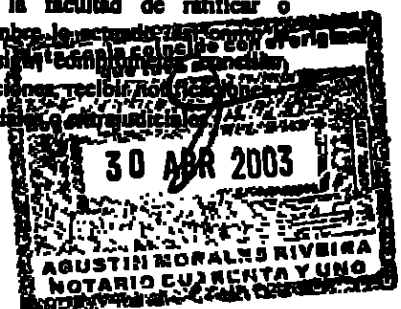
El suscrito

obrando en nombre y representación de
ALTANA PHARMA AG
con domicilio en
KONSTANZ, ALEMANIA
 nombra a
JIMENA ESCOBAR-URIBE y/o IGNACIO ESCOBAR-URIBE
domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, nombres de dominio, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñanzas, registros sanitarios, así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseña comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales. A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre la actuación con el original facultad de desistir, transigir, transaccionar, comprometer, conciliar, substituir y revocar substituciones, recibir notificaciones, nombrar apoderados judiciales o extra-judiciales.

Firmado en
el



Notariat I Konstanz
IUR 1222 /2002

This is to certify that before me, Volker Tamm, Notary Public in and for Konstanz, Germany, duly admitted and sworn in, there appeared this day

1. Dr. Ulrich Sorger, board of director,
2. Alexander Mächler, officer with statutory authority,

personally known to me, the Notary,

address: Byk-Gulden-Str. 2, D-78467 Konstanz,

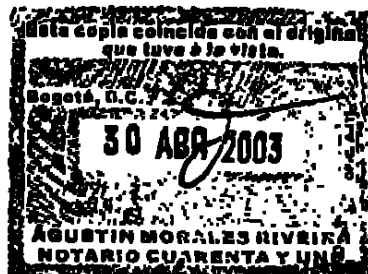
acting in their capacities of board of director and officer with statutory authority respectively of the public limited company named ALTANA Pharma AG, Konstanz, and as such authorized to represent said company jointly with full legal effect, identified in their said capacities by my examination of the commercial register files of the District-Court of Konstanz - file number: HR B 1925 -, and acknowledged their foregoing signatures as their free act and deed.

Witness my hand and seal.

Tamm, Notary public
Notariat I Konstanz



D-78462 Konstanz, 21 oktober 2002



Notariat Konstanz
I UR 1222 /2002

Unterschriftsbeglaubigung

Vorstehende Unterschriften für die Firma ALTANA Pharma AG mit dem Sitz in Konstanz wurden heute eigenhändig vor mir vollzogen von den persönlich bekannten Herren:

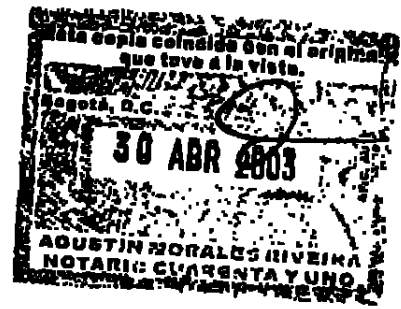
1. Dr. Ulrich Sorger, Vorstandsmitglied,
2. Alexander Mächler, Prokurist

beide geschäftsansässig Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, und werden als echt öffentlich beglaubigt.

Aufgrund heutiger Einsicht in das Handelsregister beim Amtsgericht Konstanz HR B 1925 bescheinige ich als Notar, dass die Firma ALTANA Pharma AG mit dem Sitz in Konstanz im Handelsregister beim Amtsgericht Konstanz unter HR B 1925 eingetragen ist und dass Herr Dr. Ulrich Sorger als Vorstand und Herr Alexander Mächler als Prokurist zur gemeinsamen Vertretung dieser Firma befugt sind.

78462 Konstanz, den 21.10.2002
Notariat I Konstanz

Tam
Notar



Apostille

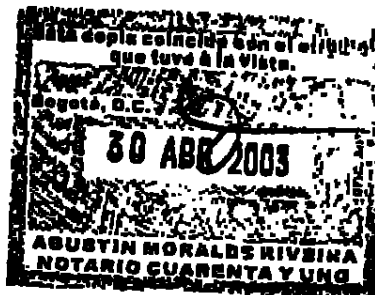
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von
Notariatsdirektor Tamm
3. in seiner Eigenschaft als
Notar
4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel
des Notariats Konstanz

Bestätigt

5. in Konstanz
6. am 24.10.2002
7. durch Vorsitzenden Richter am Landgericht Basel
beim Landgericht Konstanz
8. unter Nr. E 910 a (AR 483/02)
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift

[Handwritten Signature]



Traducción Oficial del Alemán de la Autenticación de Firmas y la Apostilla adjuntas al poder que la compañía ALTANA Pharma AG domiciliada en Konstanz, Alemania, otorga a Jimena Escobar-Uribe y/o Ignacio Escobar-Uribe

Notariado de Konstanz

I Registro Notarial 1222/2002

Autenticación de Firmas

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, que fueron ejecutadas el día de hoy en mi presencia en nombre de la compañía ALTANA Pharma AG por los Señores:

1. Dr. Ulrich Sorger, Presidente de la Junta Directiva,
2. Alexander Mächler, Apoderado,

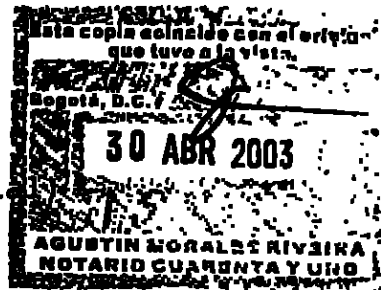
quienes son conocidos personalmente por el suscrito Notario y quienes tienen ambos su domicilio comercial en Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz.

Al mismo tiempo, luego la revisión llevada a cabo el día de hoy en el Registro Comercial HRB 1925 del Juzgado Municipal de Konstanz, certifico en mi calidad de Notario que la compañía ALTANA Pharma AG domiciliada en Konstanz está registrada ante el Juzgado Municipal de Konstanz bajo el número HRB 1925, y que el Señor Dr. Ulrich Sorger en su calidad de Presidente de la Junta Directiva y el Señor Alexander Mächler en su calidad de Apoderado se encuentran autorizados para representar conjuntamente a la mencionada compañía.

78467 Konstanz, 21.10.2002

Notariado I de Konstanz

Tamm, Notario en Konstanz (Firma y Sello Oficial)



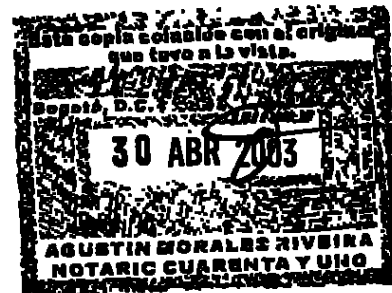
APOSTILLA

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

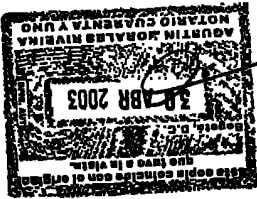
1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por: El Director de Notariado Tamm
3. Actuando en calidad de: Notario Público
4. Y lleva el sello oficial: Del Notariado de Konstanz

Confirmado

5. En: Konstanz
6. El día: 24.10.2002
7. Por: El Juez Presidente en el Tribunal Regional
de Basilea en el Tribunal Regional de Konstanz
8. Bajo el No.: E 910 a (AR 483/02)
9. Sello: TRIBUNAL REGIONAL DE KONSTANZ
10. Firma: (firma ilegible)



Watzke
ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
 Reg. 2493 Minjusticia



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

IMPORTE ALIENEN
028251

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2002 NOV 19 12:45

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. No. of Application No
PC 1/EP 01/13296

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K47/18 A61K47/02 A61K31/4439 A61K9/19

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CHEMABS 'Online' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; WANG, DONGKAI ET AL: "Preparation of freeze-dried pantoprazole injection" retrieved from STN Database accession no. 133:198577 CA XP002163619	1-3, 5-7, 9, 10
Y	abstract - & DATABASE WPI Section Ch, Week 200013 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 2000-137652 XP002163620 abstract & CN 1 235 018 A (DONGYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., SHENYANG, PEOP. REP. CHINA) 17 November 1999 (1999-11-17) cited in the application -/-	1-10

☒ Further documents are filed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.

- * Special categories of cited documents:
- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 - *E* earlier document but published on or after the international filing date
 - *L* document which may throw doubt 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.
 - *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 March 2002	26/03/2002

Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5018 Patenlaan 2 NL - 8260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl, Fax: (+31-70) 340-3019	Authorized officer Epskamp, S
---	--------------------------------------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intery Application No
PCT/L 01/13296

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 43 24 014 A (BYK BULDEN LOMBERG CHEM FAB) 19 January 1995 (1995-01-19) cited in the application	10
Y	column 1, line 19 - line 22 example claim 1	1-10
X	"Section 3 - Summary of Product Characteristics 'Protium i.v., pantoprazole sodium lyophilisat' BASF-PHARMA UK, 'Online! January 2000 (2000-01), XP002163617 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.basf-pharma.co.uk/files/pr oivspc.pdf> 'retrieved on 2001-04-20! paragraphs '0002!, '0003!, '04.2!, '06.1!, '06.6!	10
A	KIBBE AH (ED.): "Handbook of Pharmaceutical Excipients" 2000, PHARMACEUTICAL PRESS (LONDON), AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION (WASHINGTON), ISBN: 0-85369-381-1 XP002163618 page 649 page 191 -page 194 & WELLER PJ: "Edetic acid" paragraphs '0006!, '0018!	1-10

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1993)

So: *LD* PATENT COOPERATION TREATY

Kr:

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ALTANA PHARMA AG
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz
GermanyEINGANG
RECEIVED

02 Okt. 2002

Gewerblicher
Rechtsschutz

Date of mailing (day/month/year)

17 September 2002 (17.09.02)

Applicant's or agent's file reference

1043WOORD01

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP01/13286

International filing date (day/month/year)

17 November 2001 (17.11.01)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE
FABRIK GMBH
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

+49-(0)7531-845338

Facsimile No.

+49-(0)7531-845321

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

ALTANA PHARMA AG
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

+49-(0)7531-845338

Facsimile No.

+49-(0)7531-845321

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

Please note that the above-mentioned change of name also applies to the common representative.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Fabienne SOCIÉ

Telephone No.: (41-22) 538.83.88

Form PCT/IB/308 (March 1984)

00513283

PATENT COOPERATION TREATY

Kr:

16

From the:
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK
GMBH
Byk-Gulden-Strasse 2
D-78467 Konstanz
ALLEMAGNE

EINGANG
RECEIVED

18. Aug. 2002

Gewerblicher
Pachtschutz

PCT

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 68)

Date of mailing
(day/month/year)

06. 08. 2002

Applicant's or agent's file reference
1043WOORD01

REPLY DUE

within 3 month(s)
from the above date of mailing

International application No.
PCT/EP01/13296

International filing date (day/month/year)
17/11/2001

Priority date (day/month/year)
22/11/2000

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

A61K47/18

= 06.11.02 X

Applicant

BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH

not. 50

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 68.2(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain document cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 68.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 68.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 68.3 and 68.3.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 68.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 68.4 bis. For an informal communication with the examiner, see Rule 68.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 68.2 is 22/08/2003.

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority:



European Patent Office - P.O. 5016 Palantien 2
NL-6280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 840 - 2040 Tlx 31 661 epo nl
Fax +31 70 340 - 3016

Authorized officer / Examiner

Epekamp, S

Former officer (incl. extension of time limits)

Cardenas, C

Telephone No. +31 70 340 3370



WRITTEN OPINIONInternational application No. **PCT/EP01/13296****1. Basis of the opinion**

1. With regard to the elements of the international application (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed").

Description, pages:

1-6 as originally filed

Claims, No.:

1-10 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP01/13296

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
The following documents are referred to; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

- D1: Chem. Abs. 133:198577 (CN-A-1235018)
- D2: DE 43 24 014 A
- D3: Product Summary of "Protium l.v."

1 - Novelty

The present application does not meet the requirements of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-3, 5-7, 9 and 10 lacks novelty (Article 33(2) PCT).

1.1 - Document D1 discloses a pantoprazole injection, prepared by freeze drying a solution in water comprising pantoprazole (1 part), a metal ion chelator (0.05-2 part), and a pH regulator, pH 9-12.5. D1 proposes a small number of metal ion chelators, among which EDTA, and a small number of pH regulators, among which NaOH and Na₂CO₃. Although not explicitly disclosed, the properties of the injection as claimed in claim 10 are considered to be inherent to the composition and as such implicitly disclosed in D1.

Thus the subject-matter of claims 1-3, 5-7, 9 and 10 is considered to lack novelty over D1.

1.2 - Document D2 (example 1) and D3 (par. 2, 3, 4.2, 6.1 and 6.6) disclose lyophilized compositions of pantoprazole sodium sesquihydrate which are very similar to the composition of the present application, and are therefore considered to take the novelty of claim 10.

1.3 - The subject-matter of claims 4 and 8 is novel over the prior art.

2 - Inventive Step

2.1 - As the subject-matter of claims 1-3, 5-7, 9 and 10 lacks novelty, no inventive step can be acknowledged for these claims either (Article 33(3) PCT).

2.2 - Dependent claims 4 and 8 also lack an inventive step (Article 33(3) PCT): The choice of pantoprazole sodium sesquihydrate as alternative pantoprazole is foreseen in document D3 (column 1, lines 19-22), as is the (obvious) use of physiological saline for reconstitution (D3: column 2, lines 31-34).

2.3 - Thus, claims 1-10 are not considered to be inventive (Article 33(3) PCT).

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP01/13286

FILING AMENDMENTS

1 - When filing amended claims the applicant should take care not to add subject-matter which extends beyond the content of the application as originally filed (Article 34(2) PCT). In particular, it should be kept in mind that isolated embodiments, such as examples, generally do not provide a sufficient basis for the generalisation of an individual feature that was disclosed only in the context of said embodiment. Finally, it should not be forgotten to bring the description, if necessary, into conformity with the amended claims (Article 6 PCT).

2 - In order to facilitate the examination of the conformity of the amended application with the requirements of Article 34(2)(b) PCT, the applicant is requested to clearly identify the amendments carried out, no matter whether they concern amendments by addition, replacement or deletion, and to indicate the passages of the application as filed on which these amendments are based (see also Rule 66.8(a) PCT). Otherwise said amendments will not be taken into account for the final examination report.

If the applicant regards it as appropriate these indications could be submitted in handwritten form on a copy of the relevant parts of the application as filed.

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES
PCT
INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT artículo 36 y regla 70)

Referencia del solicitante o agente 1043WOORD01	Ver notificación de la transmisión del examen preliminar Internacional (formato PCT/IPEA/416) PARA PROSEGUIR	
No. Solicitud Internacional PCT/EP01/13296	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 17/11/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 22/11/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K47/18		
Solicitante BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH		

1. Este examen preliminar Internacional ha sido preparado por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el artículo 36. 2. Este INFORME consiste de un total de 4 páginas, incluyendo esta hoja. ___ Este Informe también está acompañado por ANEXOS, esto es hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos, los cuales han sido modificados y son la base para este informe y/o hojas que contienen rectificaciones presentadas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 807 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT). Estos anexos consisten en un total de ___ hojas.
3. Este informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos: I. <u> X </u> Base del Informe II. ___ Prioridad III. ___ El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial IV. ___ Falta de unidad de invención V. <u> X </u> Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación Industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración VI. ___ Ciertos documentos citados VII. ___ Ciertos defectos en la solicitud Internacional VIII. ___ Ciertas observaciones en la solicitud Internacional

Fecha de presentación de la demanda 18/05/2002	Fecha en que se completó este informe 09.01.2003
Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar Internacional: Oficina de Patentes Europea NL-2280 I IV Rijswijk-Pays Raï Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Oficial autorizado Epskamp, S. Teléfono: +31 70 340 2857

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No. PCT/EP01/13296

I. BASE DEL INFORME

1. En relación con los elementos de la solicitud internacional (las hojas de reemplazo que han sido suministradas a la oficina receptora como respuesta a la invitación bajo el artículo 14 serán referidas como "presentadas originalmente" y no están anexas a este informe debido a que no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17)):

CAPITULO DESCRIPTIVO, PAGINAS:

1-6 Como fueron presentadas originalmente

REIVINDICACIONES, No.:

1-10 Como fueron presentadas originalmente

2. En relación con el idioma, todos los elementos marcados anteriormente fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en que la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este punto.

Estos elementos fueron suministrados o estaban disponibles para esta autoridad en el siguiente idioma, el cual es:

☐ El idioma de la traducción aportada a efectos de la búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1(b))

☐ El idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3(b))

☐ El idioma de la traducción suministrada para efecto del examen preliminar internacional (bajo la Regla 55.2 y/o 55.3)

3. Respecto a cualquier secuencia nucleótido y/o aminoácido revelado en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue llevado a cabo con base en la lista de secuencias:

☐ Contenidas en la solicitud internacional de forma escrita

☐ Presentadas junto con la solicitud internacional en forma legible por computador

☐ Aportada posteriormente a esta Autoridad en forma escrita

☐ Suministrada posteriormente a esta Autoridad en forma legible por computador

☐ La declaración de que la lista de secuencias aportada posteriormente en forma escrita no va más allá que lo revelado en la solicitud internacional como fue presentada.

☐ La declaración de que la información inscrita en forma legible por computador es idéntica a la lista de secuencias en forma escrita aportada.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

☐ El capítulo descriptivo páginas:

☐ Las reivindicaciones Nos.:

☐ Los dibujos hojas:

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP01/13296

5. ____ Este informe ha sido establecido como si (algunas de) las modificaciones no hubieran sido efectuadas debido a que se ha considerado que van más allá de lo reivindicado mediante la solicitud internacional (Regla 70.2(c)):

(A cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones debe hacerse referencia bajo el punto 1 y ser anexada a este Informe)

6. Observaciones adicionales, si necesarias:

V. Declaración motivada, bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración

Novedad	SI:	Reivindicaciones 4, 8
	NO:	Reivindicaciones 1-3, 5-7, 9, 10
Nivel inventivo	SI:	Reivindicaciones
	NO:	Reivindicaciones 1-10
Aplicación industrial	SI:	Reivindicaciones 1-10
	NO:	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones
Ver hoja anexa

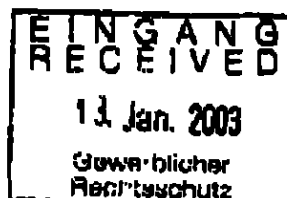
**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP01/13296

Re ítem V**Declaración motivada, bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración****Se hace referencia a los siguientes documentos; la enumeración será adherida en el resto del procedimiento:****D1: Chem. Abs. 133:198577 (CN-A-1235018)****D2: DE 43 24 014 A****D3: Product Summary of "Protium l.v."****1 – Novedad****La presente solicitud no cumple con los requerimientos del Art. 33(1) PCT, debido a que la materia de las reivindicaciones 1-3, 5-7, 9 y 10 no contiene novedad (Art. 33(2) PCT):****1.1- El documento D1 revela una inyección de pantoprazol, preparada al liofilizar una solución en agua que comprende pantoprazol (1 parte), un quelante de iones metálicos (0.05-2 partes) y un regulador de pH, pH 9-12.5. D1 propone un número pequeño de quelante de iones metálicos, entre los cuales se encuentra EDTA y un número pequeño de reguladores de pH, entre los cuales se encuentra NaOH y Na₂CO₃. A pesar de que no se revela explícitamente, se considera que las propiedades de la inyección como son reivindicadas en la reivindicación 10 son inherentes a la composición y por lo tanto, se revelan implícitamente en D1.****Por lo tanto, se considera que la materia de las reivindicaciones 1-3, 5-7, 9 y 10 no contiene novedad frente a D1.****1.2- El documento D2 (ejemplo 1) y D3 (par. 2, 3, 4.2, 6.1 y 6.6) revela composiciones liofilizadas de sesquihidrato de pantoprazol sodio, las cuales son muy similares a la composición de la presente solicitud y por lo tanto, se considera que le quita novedad a la reivindicación 10.****1.3- La materia de las reivindicaciones 4 y 8 son novedosas frente al estado de la técnica.****2 – Nivel inventivo****2.1- Teniendo en cuenta que la materia de las reivindicaciones 1-3, 5-7, 9 y 10 no contiene novedad, no se puede reconocer nivel inventivo para estas reivindicaciones (Art. 33(3) PCT).****2.2- Las reivindicaciones dependientes 4 y 8 tampoco contienen nivel inventivo (Art. 33(3) PCT); La escogencia del sesquihidrato de pantoprazol sodio como un pantoprazol alternativo se prevé en el documento D3 (columna 1, líneas 19-22), así como el uso (obvio) de salino fisiológico para la reconstitución (D3: columna 2, líneas 31-34).****2.3- Por lo tanto, las reivindicaciones 1-10 no son consideradas como inventivas (Art. 33(3) PCT).**

PATENT COOPERATION TREATY

PCT



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 1043WOORD01		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP01/13296	International filing date (day/month/year) 17/11/2001	Priority date (day/month/year) 22/11/2000	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K47/18			
Applicant BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 18/05/2002		Date of completion of this report 08.01.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 LV Rijswijk - Poys Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 051 epo nl Fax +31 70 340 - 3016		Authorized official Epekamp, S Telephone No. +31 70 340 2857 	

Form PCT/PEA/400 (cover sheet) (January 1994)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP01/13296

1. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)):

Description, pages:

1-6 as originally filed

Claims, No.:

1-10 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1 (b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/13286

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims 4, 8
	No:	Claims 1-3, 5-7, 9, 10
Inventive step (IS)	Yes:	Claims
	No:	Claims 1-10
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims 1-10
	No:	Claims

**2. Citations and explanations
see separate sheet**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP01/13296

Re Item V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents are referred to; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

D1: Chem. Abs. 133:198577 (CN-A-1235018)

D2: DE 43 24 014 A

D3: Product Summary of "Protium I.v."

1 - Novelty

The present application does not meet the requirements of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-3, 5-7, 9 and 10 lacks novelty (Article 33(2) PCT).

1.1 - Document D1 discloses a pantoprazole injection, prepared by freeze drying a solution in water comprising pantoprazole (1 part), a metal ion chelator (0.05-2 part), and a pH regulator, pH 9-12.5. D1 proposes a small number of metal ion chelators, among which EDTA, and a small number of pH regulators, among which NaOH and Na_2CO_3 . Although not explicitly disclosed, the properties of the injection as claimed in claim 10 are considered to be inherent to the composition and as such implicitly disclosed in D1.

Thus the subject-matter of claims 1-3, 5-7, 9 and 10 is considered to lack novelty over D1.

1.2 - Document D2 (example 1) and D3 (par. 2, 3, 4.2, 6.1 and 6.6) disclose lyophilized compositions of pantoprazole sodium sesquihydrate which are very similar to the composition of the present application, and are therefore considered to take the novelty of claim 10.

1.3 - The subject-matter of claims 4 and 8 is novel over the prior art.

2 - Inventive Step

2.1 - As the subject-matter of claims 1-3, 5-7, 9 and 10 lacks novelty, no inventive step can be acknowledged for these claims either (Article 33(3) PCT).

2.2 - Dependent claims 4 and 8 also lack an inventive step (Article 33(3) PCT): The choice of pantoprazole sodium sesquihydrate as alternative pantoprazole is foreseen in document D3 (column 1, lines 19-22), as is the (obvious) use of physiological saline for reconstitution (D3: column 2, lines 31-34).

2.3 - Thus, claims 1-10 are not considered to be inventive (Article 33(3) PCT).

PREPARACION LIOFILIZADA DE PANTOPRAZOL E INYECCIÓN DE PANTOPRAZOL

Campo técnico

La presente invención se refiere al campo de la tecnología farmacéutica y describe preparaciones liofilizadas de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil) metilsulfinil]-1H-benzimidazol y una inyección de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol. Adicionalmente, la invención se refiere también a un proceso para la producción de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol liofilizado y una inyección de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol.

Técnica anterior

El documento WO94/02141 describe una inyección que comprende un compuesto de 2-[(2-piridinil)metilsulfinil]-benzimidazol y un disolvente acuoso adicionado de un disolvente no acuoso, en la cual el pH de la inyección es no menor que 9,5 y no mayor que 11,5. Se menciona que dicha inyección no causa hemólisis y causa menos irritación local.

El documento DE 43 24 014 describe la preparación de un liofilizado de sesquihidrato de pantoprazol-sodio en presencia de sacarosa como adyuvante a temperaturas de producción de -25 a -30°C. Se expone que el liofilizado tiene una estabilidad al almacenamiento mejorada y puede almacenarse a la temperatura ambiente durante al menos 18 meses, y se reconstituye fácilmente en forma líquida en dosis adecuadas para su utilización.

El documento CN 1235018 describe un polvo liofilizado para inyección de pantoprazol-sodio que no contiene agua de cristalización alguna con un valor de pH de 9-12,5, que se compone de pantoprazol-sodio, un agente de soporte del polvo liofilizado, agente complejante de iones metálicos y regulador de pH.

El documento WO99/18959 describe composiciones farmacéuticas acuosas que son químicas y físicamente estables para inyección intravenosa, que comprenden un compuesto anti-ulcerativo y glicina como estabilizador en un vehículo.

Descripción de la invención

La reconstitución de compuestos farmacéuticos liofilizados con soluciones vehículo para aplicación puede conducir a la formación de partículas visibles y/o subvisibles en la solución. Las soluciones inyectables, con inclusión de soluciones constituidas a partir de sólidos estériles destinadas a uso parenteral deberían estar esencialmente exentas de partículas que puedan observarse por inspección visual y, para seguridad de los pacientes, es deseable también que tengan un número pequeño de partículas subvisibles. El documento USP (United States Pharmacopeia) 24 describe ensayos físicos

realizados con el propósito de contar las partículas subvisibles extrañas dentro de intervalos de tamaño específicos y define también los límites de materias constituidas por partículas establecidos en el ensayo que se aplica para inyecciones de gran volumen para infusión de dosis simple e inyecciones de pequeño volumen (USP 24, <788> Particulate Matter in Injections).

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que por liofilización de una solución acuosa de pantoprazol, ácido etilenodiamina-tetraacético y/o una sal adecuada del mismo, e hidróxido de sodio y/o carbonato de sodio, se obtiene un liofilizado que tiene un número significativamente menor de partículas subvisibles después de reconstitución con un disolvente, comparado con los liofilizados de la técnica anterior. El liofilizado de acuerdo con la invención es muy estable y se reconstituye fácilmente con disolventes adecuados. En particular, la inyección de pantoprazol de acuerdo con la invención tiene menos de 130, preferiblemente menos de 120 partículas subvisibles por vial, teniendo las partículas un tamaño igual a o mayor que 10 μm , determinándose el número de partículas de acuerdo con USP 24 (<788> Particulate Matter in Injections) mediante recuento de ensayo de partículas por oscurecimiento de la luz.

El compuesto 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfonil]-1H-benzimidazol (INN: pantoprazol, al que se hace referencia también como pantoprazol en el contexto de la invención) es conocido por el documento EP-A-0 166 287. El pantoprazol es un compuesto quiral. En el contexto de la invención, el término pantoprazol incluye también los enantiómeros puros de pantoprazol y sus mezclas en cualquier relación de mezcla. A modo de ejemplo, puede mencionarse el (S)-pantoprazol [(S)-pantoprazol]. El pantoprazol está presente en esta invención como tal o preferiblemente en la forma de su sal con una base. Ejemplos de sales con una base que pueden mencionarse son sales de sodio, potasio, magnesio y calcio. El pantoprazol y/o una sal del mismo puede(n) contener diversas cantidades de disolvente cuando se administra(n) en forma cristalina. En el contexto de la invención, el término pantoprazol hace referencia también a todos los solvatos, y en particular a los hidratos de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfonil]-1H-benzimidazol y sus sales. Un hidrato de este tipo de la sal de pantoprazol con una base se expone, por ejemplo, en el documento WO91/19710. Convenientemente, el término pantoprazol hace referencia a sesquihidrato de pantoprazol-sodio (= pantoprazol-sodio x 1,5 H₂O) y dihidrato de pantoprazol-magnesio.

De acuerdo con la invención, la solución de pantoprazol utilizada en el proceso de liofilización puede obtenerse por adición de ácido etilenodiamina-tetraacético y/o una sal adecuada del mismo, e hidróxido de sodio y/o carbonato de sodio a un disolvente acuoso. Sales adecuadas de ácido etilenodiamina-tetraacético que pueden mencionarse en relación con la invención a manera de ejemplo son la sal disódica del ácido etilenodiamina-tetraacético, la sal cálcico-disódica del ácido etilenodiamina-tetraacético, la sal trisódica del ácido etilenodiamina-tetraacético y la sal tetrasódica del ácido etilenodiamina-tetraacético. La proporción en peso de ácido etilenodiamina-tetraacético y/o una sal adecuada del mismo, basada en la cantidad de pantoprazol utilizada es de 0,05 a 25%, preferiblemente de 0,25 a 12,5%, o con preferencia particular, de 1 a 5%. El disolvente acuoso es preferentemente agua para inyección. Subsiguientemente, se añade el pantoprazol a la solución y se disuelve por agitación. Se

prefiere tener una solución en la cual la proporción en peso (m/m) de pantoprazol es 0,5 a 10%, siendo particularmente preferida una proporción de 1 a 6%. En una realización aún más preferida de la invención, el pH de la solución utilizada en el proceso de liofilización es 8 o superior a 8, y de modo particularmente preferido el pH está comprendido en el intervalo de 10 a 13. A continuación, esta solución se filtra para esterilización y se carga en viales. La solución se liofiliza luego por un método conocido por sí.

Una inyección de pantoprazol de acuerdo con la invención puede producirse por disolución del producto liofilizado así obtenido en un disolvente adecuado, por ejemplo solución salina fisiológica, solución acuosa de glucosa al 5%, o agua destilada para inyección. Preferiblemente, la inyección de pantoprazol de acuerdo con la invención se utiliza en la forma de inyección intravenosa.

El producto liofilizado y la inyección de pantoprazol de acuerdo con la invención contienen preferiblemente pantoprazol en la dosis habitual para el tratamiento de la enfermedad respectiva. El producto liofilizado y la inyección de pantoprazol de acuerdo con la invención pueden emplearse para el tratamiento y la prevención de todas las enfermedades que se consideran como tratables o evitables por el uso de piridin-2-ilmetil-sulfonil-1H-benzimidazoles. En particular, el producto liofilizado y la inyección de pantoprazol de acuerdo con la invención pueden emplearse en el tratamiento de los trastornos del estómago. Los productos liofilizados contienen en particular entre 5 y 150 mg, preferiblemente entre 5 y 80 mg, de pantoprazol. Ejemplos que pueden mencionarse son productos liofilizados o inyecciones que contienen 10, 20, 40, 50 ó 96 mg de pantoprazol. La administración de la dosis diaria (v.g. 40 mg de compuesto activo) puede realizarse, por ejemplo, en la forma de una dosis individual o por medio de varias dosis de las formas de administración de acuerdo con la invención (v.g. 2 veces 20 mg de compuesto activo). La concentración de pantoprazol en la inyección de acuerdo con la invención puede variar dependiendo de la vía de administración, y generalmente está comprendida en una proporción de 0,05-10 mg/ml, preferiblemente 0,1 a 5 mg/ml sobre una base de compuesto libre. Por ejemplo, para administración en forma de bolus, pueden reconstituirse 20 a 120 mg del producto liofilizado de acuerdo con la invención con 10 ml de solución salina fisiológica.

La producción del producto liofilizado y la inyección de pantoprazol se describe a continuación a manera de ejemplo. Los ejemplos siguientes ilustran la invención con mayor detalle, sin limitarla.

Ejemplos

Producción de una preparación liofilizada de pantoprazol

Ejemplo 1

En atmósfera de nitrógeno, se añaden 0,276 g de sal disódica del ácido etilenodiamina-tetracético y 6,7 g de hidróxido de sodio (solución acuosa 1N) a 480 g de agua para inyección de 4°C a 8°C. Se añaden 12,47 g de sesquihidrato de pantoprazol-sodio mientras se agita para dar una solución clara. El peso de la solución se ajusta a 500 g por adición de agua para inyección. El pH de la solución es 11,76. La solución se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 µm y se llena en viales de vidrio (1,81 g por vial). Los viales llenos se tapan a medias y se introducen en un liofilizador (GT4 Edwards/Kniese o GT8 Amisco) para liofilización. Los viales se enfrían a -45°C, después de lo cual se eleva la temperatura a -20 hasta -5°C a vacío (0,1 a 0,5 milibares) para secado. Una vez finalizado el secado principal, la temperatura se eleva a 30°C, se ajusta el vacío a 0,01 milibar y se continúa el secado durante 3 horas más. Se obtiene un producto liofilizado blanquecino que se reconstituye fácilmente con solución salina fisiológica para dar una solución clara.

Ejemplos Comparativos

Ejemplo 2

En atmósfera de nitrógeno, se añaden 12,47 g de sesquihidrato de pantoprazol-sodio a 480 g de agua para inyección de 4°C a 8°C mientras se agita para dar una solución clara. El peso de la solución se ajusta a 500 g por adición de agua para inyección. El pH de la solución es 10,85. La solución se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 µm y se llena en viales de vidrio (1,81 g por vial). Los viales llenos se tapan a medias y se introducen en un liofilizador (GT4 Edwards/Kniese o GT8 Amisco) para liofilización. Los viales se enfrían a -45°C, después de lo cual se eleva la temperatura a -20 hasta -5°C a vacío (0,1 a 0,5 milibares) para secado. Una vez finalizado el secado principal, la temperatura se eleva a 30°C, se ajusta el vacío a 0,01 milibar y se continúa el secado durante 3 horas más. Se obtiene un producto liofilizado blanquecino.

Ejemplo 3

En atmósfera de nitrógeno, se añaden 2,45 g de hidróxido de sodio (solución acuosa 1N) a 480 g de agua para inyección de 4°C a 8°C. Se añaden 12,47 g de sesquihidrato de pantoprazol-sodio mientras se agita para dar una solución clara. El peso de la solución se ajusta a 500 g por adición de agua para inyección. El pH de la solución es 12,02. La solución se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 µm y se llena en viales de vidrio (1,81 g por vial). Los viales llenos se tapan a medias y se introducen

en un liofilizador (GT4 Edwards/Kniese o GT8 Amaco) para liofilización. Los viales se enfrían a -45°C , después de lo cual se eleva la temperatura a -20 hasta -5°C a vacío (0,1 a 0,5 milibares) para secado. Una vez finalizado el secado principal, la temperatura se eleva a 30°C , se ajusta el vacío a 0,01 milibar y se continúa el secado durante 3 horas más. Se obtiene un producto liofilizado blanquecino.

Ejemplo 4

En atmósfera de nitrógeno, se añaden 0,05 g de sal disódica del ácido etilenodiamina-tetraacético a 480 g de agua para inyección de 4°C a 8°C . Se añaden 12,47 g de sesquihidrato de pantoprazol-sodio mientras se agita para dar una solución clara. El peso de la solución se ajusta a 500 g por adición de agua para inyección. El pH de la solución es 10,2. La solución se filtra a través de un filtro de membrana de $0,2\ \mu\text{m}$ y se llena en viales de vidrio (1,81 g por vial). Los viales llenos se tapan a medias y se introducen en un liofilizador (GT4 Edwards/Kniese o GT8 Amaco) para liofilización. Los viales se enfrían a -45°C , después de lo cual se eleva la temperatura a -20 hasta -5°C a vacío (0,1 a 0,5 milibares) para secado. Una vez finalizado el secado principal, la temperatura se eleva a 30°C , se ajusta el vacío a 0,01 milibar y se continúa el secado durante 3 horas más. Se obtiene un producto liofilizado blanquecino.

Recuento de ensayo de partículas por oscurecimiento de la luz

La materia constituida por partículas por vial en soluciones constituidas a partir de los productos liofilizados obtenidos de acuerdo con los Ejemplos 1 a 4, se determinó de acuerdo con el documento USP 24 (<788> Particulate Matter in Injections) por recuento de ensayo de partículas por oscurecimiento de la luz.

El número de partículas extrañas por vial que tenían un tamaño igual a o mayor que $10\ \mu\text{m}$ detectadas se resume en la Tabla 1. Como puede deducirse claramente de la Tabla 1, el número de partículas subvisibles por vial (iguales a o mayores que $10\ \mu\text{m}$) en las soluciones constituidas a partir de los productos obtenidos de acuerdo con la invención (EJEMPLO 1) es menor que para los productos obtenidos por métodos que difieren de la presente invención (EJEMPLOS 2 a 4).

Tabla 1:

EJEMPLO 1	EJEMPLO 2	EJEMPLO 3	EJEMPLO 4
(Producto obtenido por liofilización de sesquihidrato de pantoprazol-sodio, hidróxido de sodio y sal disódica de ácido etilenodiamina-tetraacético)	(Producto obtenido por liofilización de sesquihidrato de pantoprazol-sodio)	(Producto obtenido por liofilización de sesquihidrato de pantoprazol-sodio e hidróxido de sodio)	(Producto obtenido por liofilización de sesquihidrato de pantoprazol-sodio y sal disódica de ácido etilenodi-amina-tetraacético)
partículas por vial ≥10 μm	partículas por vial ≥10 μm	partículas por vial ≥10 μm	partículas por vial ≥10 μm
109	458	144	211

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la producción de una preparación liofilizada que comprende 5-difluorometoxi-2-[[3,4-dimetoxi-2-piridinil]metilsulfinil]-1H-benzimidazol (pantoprazol), una sal del mismo, un solvato de pantoprazol o una sal del mismo, que comprende liofilizar una solución acuosa de pantoprazol, una sal del mismo, un solvato de pantoprazol o una sal del mismo, ácido etilenodiamina-tetraacético y/o una sal adecuada del mismo, e hidróxido de sodio y/o carbonato de sodio.
2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende disolución de ácido etilenodiamina-tetraacético y/o una sal adecuada del mismo en agua, ajuste del pH de la solución a 8 o superior a 8 por adición de hidróxido de sodio y/o carbonato de sodio y adición de pantoprazol, una sal del mismo, un solvato de pantoprazol o una sal del mismo, a la solución así obtenida.
3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la proporción en peso de ácido etilenodiamina-tetraacético y/o una sal adecuada del mismo, basada en la cantidad de pantoprazol presente es de 0,05 a 25%, de 0,25 a 12,5%, o de 1 a 5%.
4. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el pantoprazol es sesquihidrato de pantoprazol-sodio.
5. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el pH de la solución acuosa está comprendido en el intervalo de 10 a 13.
6. Preparación liofilizada de pantoprazol que puede obtenerse por un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5.
7. Inyección de pantoprazol para administración en forma de bolus que puede obtenerse por reconstitución de la preparación de pantoprazol de acuerdo con la reivindicación 6 en un disolvente adecuado.
8. Inyección de pantoprazol de acuerdo con la reivindicación 7, en la cual el disolvente es solución salina fisiológica.
9. Estuche (kit) de inyección que comprende una preparación liofilizada de pantoprazol de acuerdo con la reivindicación 6 y un disolvente adecuado para administración en forma de bolus.
10. Inyección de pantoprazol que tiene menos de 130, preferiblemente menos de 120 partículas subvisibles por vial, teniendo las partículas un tamaño igual a o mayor que 10 μm , determinándose el número de partículas de acuerdo con USP 24 (<788> Particle Matter In Injections) mediante recuento de ensayo de partículas por oscurecimiento de la luz.

RESUMEN

Se exponen preparaciones liofilizadas de pantoprazol que pueden obtenerse por liofilización de una solución acuosa de pantoprazol, ácido etilendiamina-tetracético y/o una sal adecuada del mismo, e hidróxido de sodio y/o carbonato de sodio. Las preparaciones tienen propiedades ventajosas cuando se reconstituyen para inyección.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 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 de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Eduardo N. Jaramas

Fecha

02-04-2003



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Jimena Escobar Uribe
Apoderado
Altana Pharma AG.

Oficio N° 07920

ASUNTO:	Radicación N°	03-38516
	Solicitud internacional	PCT/EP 2001/13296
	Fecha inicio fase nacional	22/06/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

28 SET. 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.