



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-858887

21 EXPEDIENTE N°

54 TÍTULO

SOLUCION PARENTERAL DE AMIODARONA FARMACEUTICA

Y METODO PARA ELABORACION DEL MISMO

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/343

71 SOLICITANTE

BACTER- INTERNATIONAL INC.

DOMICILIO

Dearfield, Illinois, Estados Unidos de América.

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

Código No 1092

22 BOGOTÁ, D C

202049

EF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios 72

Radicación : 03083887 00000000

Fecha (ADM): 2002-09-26 17:04:21

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTACIÓN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

03 085887 00

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

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

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **BAXTER INTERNATIONAL INC.**

sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Dirección: One Baxter Parkway,
Deerfield, Illinois 60015,
Estados Unidos de AméricaDomicilio: Deerfield, Illinois,
Estados Unidos de América.

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 38 11

Fax:: 217 92 11

E-mail: clientes@camvp.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____Número: 438.019 T.P. 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)1- **Mark J. DOTY**
810 Kenilworth,
Grayslake, Illinois 60030,
Estados Unidos de América.3- **James E. KIPP**
609 Hermosa Avenue,
Wauconda, Illinois 60084,
Estados Unidos de América.2- **Christine L. REBBECK**
525 Eagle Ridge Lane,
Algonquin, Illinois 60102,
Estados Unidos de América.3- **Neervalur V. RAGHAVAN**
2327 Castilian Circle,
Northbrook, Illinois 60062,
Estados Unidos de América.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/10084Publicación Internacional No. WO 02/078605 A2Fecha: 28 de marzo de 2002Fecha : 10 de octubre de 2002

6

Título (54) SOLUCION PARENTERAL DE AMIODARONA PREMEZCLADA
Y MÉTODO PARA ELABORACION DEL MISMO

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/343

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US.US-

(32) Fecha

29 de marzo de 200131 de agosto 2001

(31) Número de Solicitud

09/822.76709/945.374

9

Comprobante de pago No.: 03 - 69,227 Fecha: 22 de septiembre de 2003

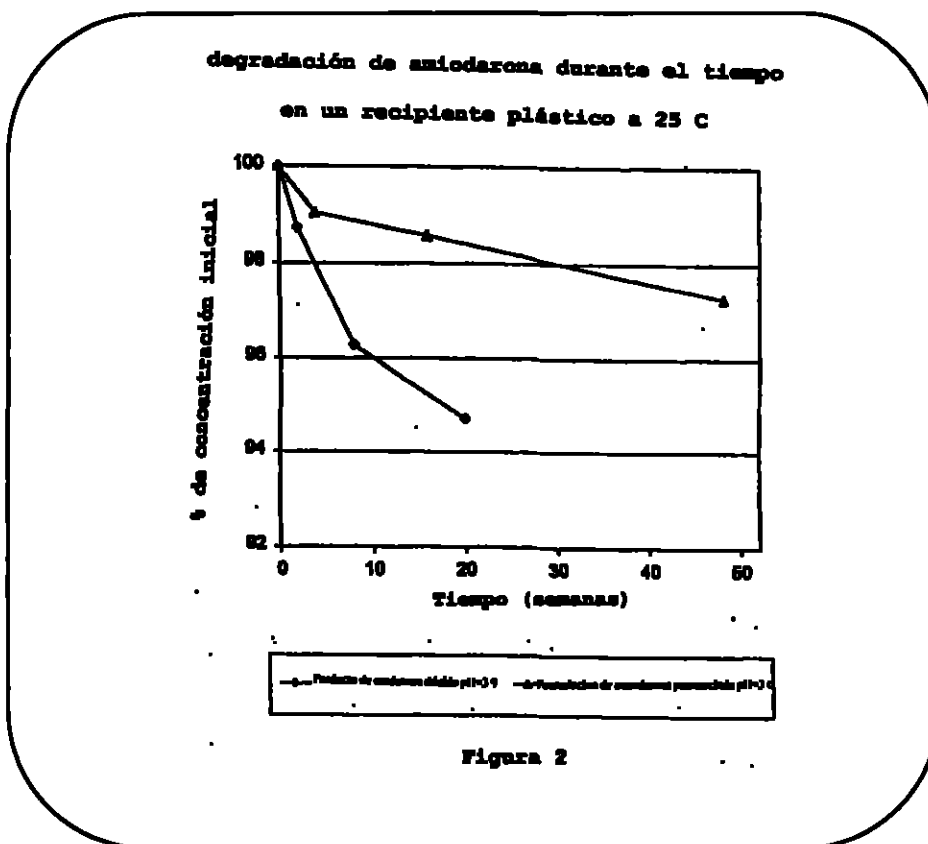
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

00152

MRE/mmm-Id-411

03873
08613

PODER

(Colombia) REN 120. 42300 56/07/93
Trasacop - +mo. 1211
312012
POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado(s)
BAXTER INTERNATIONAL INC.

domiciliado(s) en
Deerfield, Illinois, E.E.U.U.

por el presente conferimos poder a
GERMAN CAVELIER tpa. 832
GONZALO PERDOMO tpa. 831
EMILIO FERRERO tpa. 31929
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ tpa. 23555
Domiciliados en la Carrera 4a. No. 72-35,
Bogotá, Colombia

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial, a cuyo efecto autorizamos a los dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas y de servicio; el depósito de nombres comerciales y enseñas; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y juicios que promovamos o se nos promuevan; y c) para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, desistirse, cancelar, recibir, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy Junio 16 de 1993
en Deerfield, Illinois 60015 E.E.U.U.

I (we), the undersigned BAXTER INTERNATIONAL INC.,

of Deerfield, United States of America,

hereby grant to Messrs. Cavelier,

GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO,
EMILIO FERRERO, LUZ CLEMENCIA DE
PAEZ.

Professional Cards Numbers: 832, 831, 31929,
and 23555 respectively. Domiciled at
Carrera 4a. No. 72-35, Bogotá, Colombia

and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, models and designs; the registration of trademarks, collective and service marks; the deposit of commercial names and ensigns; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, penal; and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us); and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys-in-fact in or out of Court.

Given and signed this JUNE 16, 1993

in DEERFIELD, ILLINOIS - 60015 - USA

BAXTER INTERNATIONAL INC.

A. Gerard Steck

A. GERARD STECK, ASSISTANT SECRETARY

25 SET 2003

JOSE VENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Bernardo R. de Martinez
Traductores e Interpretes Oficiales
Reconocida 683 Manipulada 1894

COMANDO EN JEFE DEL EJERCITO
DE GUAYAS, HASTA ENTREGAR LA
FOTOCOPIA CONFECCIONADA EN EL ORIGINAL
CITE ME YERRE LA VAYA
25 SET 2013
PASLO MENDOZA RUIZ
KUTAKI (C)



Consulado General de Colombia

122 SOUTH MICHIGAN AVENUE, SUITE 1441
CHICAGO, ILLINOIS 60603

TEL (312) 341-0658 FAX (312) 341-1980

No. 1610, 93

Chicago, JUN 29 1993

El suscrito Cónsul General de Colombia, CERTIFICA que el señor Linda Ianuzi Hess quien autoriza el presente documento, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, las funciones de Secretaria del Condado y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales, de acuerdo con el registro que se lleva en este consulado.

El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
US\$ 6.00 (Seis dólares)
PAGADO DERECHOS CONSULARES
FONDO ROTATORIO

Maria Teresa Gonzalez
MARIA TERESA GONZALEZ
Encargada de Funciones Consulares



LINDA IANUZI HESS
LAKE COUNTY CLERK
18 NORTH COUNTY STREET
WAUKEGAN, ILLINOIS 60085

Bernarda R. de Martinez
Traductora e Interprete Oficial
Resolución 683 Minjusticia 1991

General Services 708/360-3610 • Elections 708/360-6628 • Tax Extension & Redemption 708/360-6657

STATE OF ILLINOIS)
) SS
COUNTY OF L A K E)

CERTIFICATE OF AUTHORITY

I, Linda Ianuzi Hess, County Clerk of Lake County, in the State of Illinois, which office is an office of record having a seal, certify that Mary H. Cross by whom the foregoing or annexed document was notarized, was, on the 12 day of June, 1990, appointed a Notary Public in and for the County of Lake, State of Illinois and that as such, full faith and credit is and ought to be given to this Notary's official attestations. In testimony whereof I have affixed my signature and the seal of this office this 12 day of June, 1993.

Certification not valid unless the seal of Lake County, Illinois is affixed.

Linda Ianuzi Hess
LINDA IANUZI HESS
LAKE COUNTY CLERK

113-208 12/89

Bernardo E. de Martinez
Traductura e Interprete Oficial
Residencia 600 Miraflores 1001

No. 481652
CONSULAR
M. J. Fresco Gonzalez
05 AGO 1999
JUAN SANCHEZ TORRES
J. S. LEGALIZACIONES



CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Estados Unidos de América
Condado de Lake
Estado de Illinois ss.
Día 16 de Junio de 1993
compareció A. Gerard Sieck, a quien
conozco, quien, debidamente juramentado, declara
que dijo que él es SubSecretario
de BAXTER INTERNATIONAL INC.
la compañía, nombrada en el documento que ante
cede, una corporación organizada conforme a las
leyes del Estado de Delaware
domiciliada en la ciudad de Deerfield
Estado de Illinois, E.E.U.U. y
legalmente constituido para un período de dura-
ción que aún no ha terminado, que el declarante
está autorizado por dicha compañía para conferir
este poder y que el sello estampado por él al pie de
este poder, en nombre y en representación de la ex-
presada compañía, es el sello social de ella.

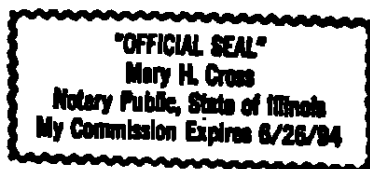
United States of America
State of ILLINOIS ss.
County of LAKE
On this 16th day of June, 1993...
personally came A. GERARD SIECK
known to me, who being by me duly sworn did de-
pose and say that he is the ASSISTANT SECRETARY
of BAXTER INTERNATIONAL INC.
the Company named within, a Corporation orga-
nized under the laws of the State of DELAWARE
domiciled at the City of DEERFIELD
State of ILLINOIS
of USA and legally constituted for a period of te-
nure not yet expired, that the deponent is authori-
zed by said Company to confer this Power of
Attorney, and that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said Cor-
poration is the Corporate seal thereof.

El suscrito Notario ha visto los estatutos de incor-
poración firmados en Deerfield
Estado de Illinois con fecha
Oct. 19/31 y certifica que de conformidad con
la legislación de dicho Estado la anterior declara-
ción juramentada es prueba suficiente de que los
hechos sobre que ella versa son ciertos o verdade-
ros, de lo cual da fe.

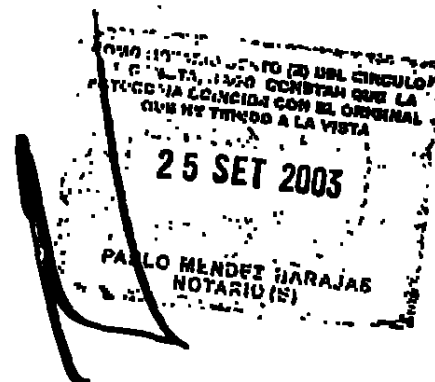
The undersigned Notary Public has seen the Ar-
ticles of Incorporation of said Corporation executed
at DEERFIELD State of ILLINOIS
under date of OCT. 19, 1931 and hereby certifies
that under the laws of said State the foregoing ack-
nowledgment is a sufficient proof that the facts
therein contained are true, which she attests.

Notary Public (Notario Público)

MARY H. CROSS, NOTARY PUBLIC



Bernardo R. de Martinis
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 653 Minjusticia 1991



7

TRADUCCION OFICIAL No. 8.90.93 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor al mismo tiempo que la presente. Esta traducción ha sido preparada por Bernarda R. de Martínez, Traductora Oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia mediante Resolución No. 683 de 1991.

(Se traducen sellos y legalizaciones que aparecen a continuación de un Poder escrito en inglés y español otorgado por la sociedad BAXTER INTERNATIONAL INC., a favor de los Doctores GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDONO, EMILIO FERRERO Y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ).

Dado y firmado hoy 16 de junio de 1993, en Deerfield, Illinois, Estados Unidos de América, por el señor A. GERARD SIECK, ASSISTANT SECRETARY

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) en inglés y español referente a la existencia y representación de la sociedad BAXTER INTERNATIONAL INC., expedido en la Ciudad de Deerfield, Estados de Illinois, Estados Unidos de América, el 19 de octubre de 1993.

(Firmado), Mary H. Cross, Notario Público

(Sello Notarial en tinta que dice): "SELLO OFICIAL"

Cross, Notario Público, Estado de Illinois, Comisión Expira 6/26/94

LINDA IANUZI HESS

CERTIFICACION

25 SET 2003

PABLO HENRIQUEZ
NOTARIO

NOTARIA CEXIA
BOGOTA
AUTENTICACIONES

ESCRIBANO DEL CONDADO LAKE

18 NORTH COUNTY STREET

WAUKEGAN, ILLINOIS 60085

Servicios Generales 708/360-3610 * Elecciones 708/360-6628 *

Prórrogas y Redenciones de Impuestos 708/360-6657

ESTADO DE ILLINOIS)

) SS

CONDADO DE LAKE)

CERIFICADO DE AUTORIDAD

Yo, Linda Ianuzi Hess, Escribano de Condado del condado de Lake en el Estado de Illinois, cuya oficina es una oficina de registro que tiene un sello, certifico que Mary H. Cross quien ha notariado el documento anterior o adjunto, era el 26 de junio de 1990, Notario Público nombrado en y para el Condado de Lake, Estado de Illinois y como tal, todas sus certificaciones deben ser reconocidas. En testimonio de lo cual he firmado y estampado el sello de esta oficina hoy junio 17 de 1993.

(Firmado): LINDA IANUZI HESS

ESCRIBANO DEL CONDADO LAKE

(Sello seco en relieve que dice): SELLO OFICIAL CONDADO LAKE ILLINOIS

(Impreso): Esta certificacion no es válida a menos que se presente el sello del Condado Lake, Illinois.

(Impreso): 113-208 12/89

(En español): Legalización de la firma que antecede hecha por el CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN CHICAGO, ILLINOIS, bajo el No. 1610/93, de fecha junio 29 de 1993, firmada por la señora María Teresa González, Encargada de Funciones Consulares.

NOTARIA SEXA
BOGOTA
FUNCIÓN DE NOTARÍA
25 SET 2003
NOTARIO (S)

Pagados Impuesto de Timbre y Derechos Consulares por valor de veintiun dólares.

(Sello Consular en tinta que dice): CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA * CHICAGO *

Legalización de la firma que antecede hecha por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA bajo el No. 481652 de fecha 5 de agosto de 1993, firmada por el señor Nelson Sánchez Torres, Jefe Legalizaciones.

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

Bogotá, agosto 9 de 1993

COLO 5873-702-001-4

BRM-27

No. 487876

MINISTERIO RELACIONES EXTERIORES
AREA DE NEGOCIOS GENERALES

HACE CONSTAR

Que el señor BERNARDO P. DE LA FUENTE

Cuya firma aparece al pie del presente documento, desempeñaba en esa fecha las funciones allí indicadas.

Santafé de Bogotá, D. C. 12 AGO. 1993

El suscrito Jefe de Legalizaciones no asume responsabilidad alguna por el contenido de este documento.

NELSON SÁNCHEZ TORRES
JEFE LEGALIZACIONES

Bernardo P. de la Fuente

Bernardo P. de la Fuente, Notario Sexto Encargado de Santafé de Bogotá, D. C., hace constar que la firma puesta en este documento por Bernardo P. de la Fuente es la misma que la que aparece en el original.

25 SET 2003

NOTARIA SEXTA
BOGOTÁ
AUTENTICACIONES

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D. C., HACER CONSTAR QUE LA FIRMA PUESTA EN ESTE DOCUMENTO POR Bernardo P. de la Fuente es la misma que la que aparece en el original.

C. C. No. 12 AGO. 1993

con la registrada en esta Notaría de SANTAFÉ DE BOGOTÁ D. C.

10 AGO. 1993

10

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08.03/00 preparada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

MODIFICACIÓN A LA TRADUCCIÓN OFICIAL No. 8.90.93. REALIZADA POR BERNARDA R. DE MARTÍNEZ CON FECHA 9 DE AGOSTO DE 1993.

Se modifica específicamente lo que se subraya en la siguiente transcripción de la parte de la traducción que corresponde al CERTIFICADO DE AUTORIDAD otorgado por el Escribano del Condado de Lake, la cual dice así: "Yo, Linda Ianuzi Hess, Escribano de Condado del Condado de Lake en el Estado de Illinois, cuya oficina es una oficina de registro que tiene un sello, certifico que Mary H. Cross quien ha notarizado el documento anterior o adjunto, era el 26 de junio de 1990. Notario Público nombrado en y para todo el Condado de Lake, Estado de Illinois y como tal, todas sus certificaciones deben ser reconocidas. En testimonio de lo cual, he firmado y estampado el sello de esta oficina hoy junio 17 de 1993".

PARA QUE AHORA SE LEA ASÍ:

Yo, Linda Ianuzi Hess, Escribano de Condado del Condado de Lake en el Estado de Illinois, cuya oficina es una oficina de registro que tiene un sello, certifico que Mary H. Cross, quien ha notarizado el documento anterior o adjunto, fue nombrada el 26 de junio de 1990 un Notario Público en y para todo el Condado de Lake, Estado de Illinois y como tal, a todas sus certificaciones deben ser reconocidas. En testimonio de lo cual, he firmado y estampado el sello de esta oficina hoy junio 17 de 1993.

COMO NOTARIO PUBLICO EN EL CONDADO DE LAKE, ILLINOIS, CERTIFICO QUE LA NOTARIZACION ANTERIOR ES LA ORIGINAL QUE FUE ENTREGADA A LA VISTA

25 SET 2003

(Al dorso) Legalización de la firma que antecede expedida por el
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No. 481652 del 5 de
agosto de 1993, firmada por el Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel de la cual se deja copia en esta oficina para
su confrontación.

COLO WPCL 5873-702-001-4

MAR.13/00

Maria Elvira Martelo
TRADUCCION No: 001.03.00
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Ssa. No. 2679 Min. Justicia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
239930
ELVIRA MARTELO
POR FIRMA DE LA
COMISION DE SENADO
EXCELSIONES INDICADAS

21 SE ABRIL
COMISIONADO DEL EXTO
2000 MAR 14 14:58
JEF. DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ
25 MAR 2003
PAULO A. FLORES GARCIA
NOTARIO (E)

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO SE
BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LAS FIRMAS DE
[Firmas manuscritas]
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 14 MAR 2007

NOTARIA
PABLO MENDEZ
SARAJAS

3030

3030

3030

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO SE
BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LAS FIRMAS DE
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 25 SET 2003
PABLO MENDEZ SARAJAS
NOTARIO (C)

TELEFAX (57) (1) 2338850
TELEX: 45479 CAVE CO
(231740 7375 CAVE UC

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

12
CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES: CAVELEYES

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

Poderdante: BAXTER INTERNATIONAL INC.

Poder conferido el: 16-06-93

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

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

Señor Jefe,

Acepto:


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

25 SET 2003

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)


EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL

ABR 1984

Yo, el Notario, en la ciudad de Bogotá, D.C., a los días del mes de del año 2003, he reconocido personalmente a
que exhibió(n) la(s) C.C. 438019
y la(s) cédula(s) Militar(es) 2877927

domiciliado(s) en Bogotá y he verificado que la(s) firma(s) que aparecen en el presente documento son de la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firmó esta cédula.

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
CARTA NOTARIAL
2003

NOTARIA SEXTA
BOGOTÁ
AUTENTICACIONES

20 SET 2003

Emilio Fuenmayor



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 October 2002 (10.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/078605 A2

(51) International Patent Classification⁷:

A61K

(74) Agents: BUONAIUTO, Mark, J. et al.; Baxter International Inc., One Baxter Parkway, Deerfield, IL 60015 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/10094

(22) International Filing Date: 28 March 2002 (28.03.2002)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

09/822,767

29 March 2001 (29.03.2001)

US

09/945,374

31 August 2001 (31.08.2001)

US

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant: BAXTER INTERNATIONAL INC.
[US/US]; One Baxter Parkway, Deerfield, IL 60015 (US).

(84) Designated States (regional): European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

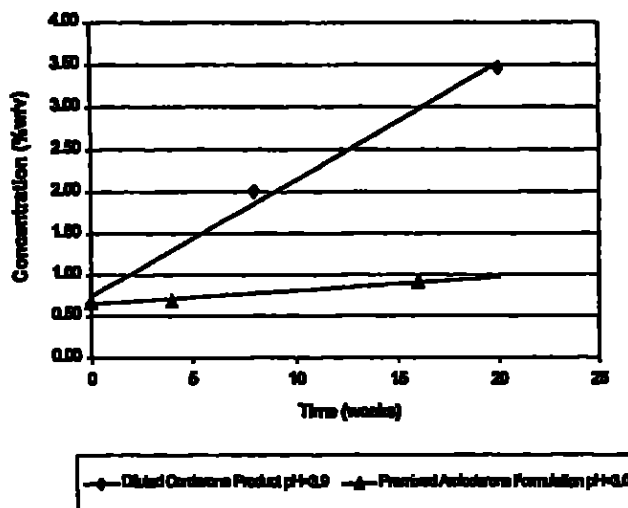
(72) Inventors: DOTY, Mark, J.; 610 Kenilworth, Grayslake, IL 60030 (US). REBBECK, Christine, L.; 525 Eagle Ridge Lane, Algonquin, IL 60102 (US). KIPP, James, E.; 609 Hermosa Avenue, Wauconda, IL 60084 (US). RAGHAVAN, Neervalar, V.; 2327 Castilian Circle, Northbrook, IL 60062 (US).

Published:
without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

(54) Title: PREMIXED AMIODARONE PARENTERAL SOLUTION AND METHOD FOR MAKING THE SAME

Rate of Total Impurity Formation over Time at
25 C in a Glass Container



(57) Abstract: A premix parenteral solution for intravenous administration having amiodarone, as an active ingredient, solubilized in a solution of water for injection and about 0.4 - 12 mg/ml of a non-ionic surfactant to a concentration range of from 0.2 to 6 mg/ml is disclosed. The solution optionally may include an osmotic agent. No dilution of the solution is required before administering to a patient and the sterile packaged solution has an initial pH within the range of from about 2.9 to about 3.2, preferably about 3.1. Additionally, a method for producing an amiodarone solution suitable for intravenous administration is further disclosed.

WO 02/078605 A2



PREMIXED AMIODARONE PARENTERAL SOLUTION AND METHOD FOR MAKING THE SAME

Related Application

The present application is a continuation-in-part of U.S. Patent Application No. 09/822,767, filed on March 29, 2001, which is expressly incorporated herein by reference.

Technical Field

This invention relates generally to a premixed pharmaceutical composition containing amiodarone for parenteral administration. Particularly, the composition, and method for making the same, provides an enhanced shelf-life and an improved polymeric container compatibility over diluted formulations.

Background Art

Amiodarone HCl (2-butyl-3-benzofuranyl)[4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3,5-diiodophenyl]methanone hydrochloride, is a class III antiarrhythmic agent that possesses electro physiologic characteristics of all four Vaughan Williams classes. The hydrochloride salt is currently marketed in ampoules suitable for intravenous administration following dilution in dextrose (CORDARONE® IV, Wyeth-Ayerst). Each milliliter of a CORDARONE® ampoule contains 50 mg amiodarone HCl, 20.2 mg benzyl alcohol, 100 mg polysorbate 80, and water for injection. The pH of the commercial product after dilution in dextrose is approximately 3.8-4.0.

One inconvenience of the prior art product is a required step of admixing 1-6 ampoules in dextrose prior to administration. Since amiodarone can be used under emergency conditions to rapidly stabilize a patient's acute ventricular arrhythmia, this dilution step consumes valuable time. Other drawbacks of the admixing step include the possibility of dosage error, needle sticks, and/or solution contamination.

Another drawback of the prior art product is that the diluted formulations have a limited shelf life at room temperature. Generally, due to diminished sterility precautions brought about by opening the sterile container of the concentrate, the resulting diluted formulations must be used within 24 hours of dilution or be discarded. Obviously, such discarded quantities of the product increase costs for healthcare providers.

An additional drawback is that the diluted formulations have been shown to be incompatible with certain polymeric materials due to drug adsorption. This phenomenon creates dosing problems for health care providers, or requires the use of special material containers for dilution and delivery.

5 The product configuration and amiodarone formulations described in the present invention overcome these disadvantages. The ready-to-use premixed product configuration prevents loss of time spent diluting the concentrate, avoids potential problems of contamination, helps reduce use of sharp needles, decreases medical waste production, and eliminates dosage errors. Such benefits are due to the fact that medical personnel will be able to simply use a prepared container
10 of the inventive composition off the shelf, as needed, without additional preparation. Moreover, the new premixed amiodarone formulations have an enhanced shelf life and an improved compatibility with polymeric container materials.

U.S. Patent No. 6,143,778 issued November 7, 2000, to Gautier et al. discloses an amiodarone composition concentrate for parenteral delivery after dilution. The disclosed
15 composition requires a physiologically acceptable buffer solution capable of solubilizing the active principle and of maintaining the pH of the concentrated composition between 2.4 and 3.8 (Gautier et al., column 4, lines 8-54). Gautier et al. disclose an amiodarone hydrochloride formulation "which is at the same time concentrated, stable and dilutable." (See column 1, lines 28-31, column 3, lines 34-39, and lines 47-56). Gautier et al., therefore, focus on the stability and
20 admixing of the concentrate. The invention of this application provides a premixed amiodarone hydrochloride formulation which does not require dilution and does not utilize a buffer, not even for solubilizing the active, before parenteral administration to a patient.

Discussion regarding diluted amiodarone concentrations (i.e., admixtures) are set forth by Gautier et al., but no information is provided discussing the long-term stability (1 year or more)
25 of the diluted product (column 5, lines 32-51). In the examples of a diluted form of the amiodarone, Gautier et al. teach pH levels of around 4 (see examples 2, 4, and 6 of Table, column 6, lines 45-53). Gautier et al. fail to appreciate the importance of a limited pH range of from about 2.9 to about 3.2, and preferably a pH of about 3.1 for long term stability and container compatibility of a diluted premix formulation. By focusing on the stability of a concentrate which
30 is capable of dilution for immediate use or discard, Gautier et al. ignore the potential long term stability problems of the diluted product. That is, outside of the very narrow pH range, problems with drug degradation, particle formation, impurity formation, and container incompatibility can

result. By addressing and solving these problems, the premix formulation of the present invention differs from Gantier et al.'s disclosure of both a concentrate and a diluted admix product.

Similarly, U.S. Patent No. 5,234,949 issued August 10, 1993, to Ehrenpreis et al., teaches a parenteral solution of amiodarone in acetate buffer. Ehrenpreis et al. disclose a preferred pH in the range of 3.5 to 3.8 (column 3, lines 53-54). This approach is contrary to the claimed composition and methods of the present invention.

Summary of the Invention

The present invention provides a new, ready-to-use premixed formulation of amiodarone, or pharmaceutically acceptable salts thereof, which are suitable for intravenous administration and continuous infusion. Within a specific pH range of from about 2.9 to about 3.2, these formulations have an enhanced shelf life and are more compatible with polymeric container materials.

In one aspect of the invention a parenteral solution for intravenous administration is provided having amiodarone as an active ingredient. The active is solubilized in a solution of water for injection and about 0.4 - 12 mg/ml of a non-ionic surfactant to a concentration range of from 0.2 to 6 mg/ml, wherein the solution requires no dilution before administering and has a pH within the range of from about 2.9 to about 3.2. Optionally, an osmotic agent may also be added to the solution.

In still other aspects, at room temperature, the solution exhibits drug degradation of less than 3% per year, drug loss due to adsorption by polymeric material containers of less than 3% given a plastic surface area to solution volume ratio of approximately 4 cm^{-1} , minimal insoluble particulate formation, and a rate of total impurity formation of less than 0.02% (w/v) total impurities/week.

In a method for producing an amiodarone solution suitable for intravenous administration, the present invention discloses the steps of providing, as an active ingredient, an effective amount of an amiodarone solution. The active ingredient is solubilized in a water/surfactant solution, then cooled before diluting the premix solution. Optionally, an osmotic agent may be added to the solution at this point. The pH is then adjusted with a suitable pH adjuster to be within the range of from about 2.9 to about 3.2, most preferably about 3.1. The premix is then further diluted with water for injection to the final active ingredient concentration. Proper containers are then filled with the final solution which may be administered directly to a patient without further dilution.

Other advantages and aspects of the present invention will become apparent upon reading the following detailed description of the invention in conjunction with the appended drawings and claims.

Brief Description of the Drawings

For further facilitating the understanding of the present invention, four drawing figures are appended hereto, wherein:

FIGURE 1 is a diagrammatic illustration comparing rates of total impurity formation for diluted CORDARONE® product (pH = 3.9) and premixed amiodarone formulation (pH = 3.0) at 25°C in a glass container;

FIGURE 2 is a diagrammatic illustration comparing the rates of amiodarone active degradation over a period of five months to one year for the diluted CORDARONE® product (pH = 3.9) and premixed amiodarone formulation (pH = 3.0) at 25°C in a plastic container.

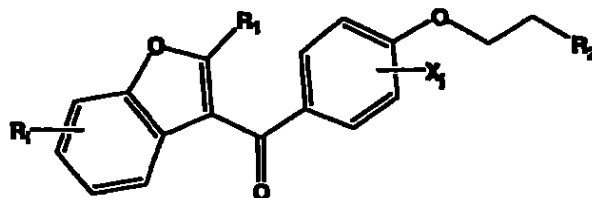
FIGURE 3 is a diagrammatic illustration comparing percentages of drug adsorption at 25°C after a period of five months to one year in a plastic container for diluted CORDARONE® product (pH = 3.9) and premixed amiodarone formulation (pH = 3.0); and

FIGURE 4 is a diagrammatic illustration comparing particle counts (USP 788) after a period of one to two months and a period of four to five months for diluted CORDARONE® product (pH = 3.9) and premixed amiodarone formulation (pH = 3.0 and 2.5) in a plastic container.

Detailed Description

While this invention is susceptible of embodiment in many different forms, this disclosure will describe in detail preferred embodiments of the invention. The present disclosure is to be considered as an example of the principles of the invention, and is not intended to limit the broad aspect of the invention to the embodiments illustrated.

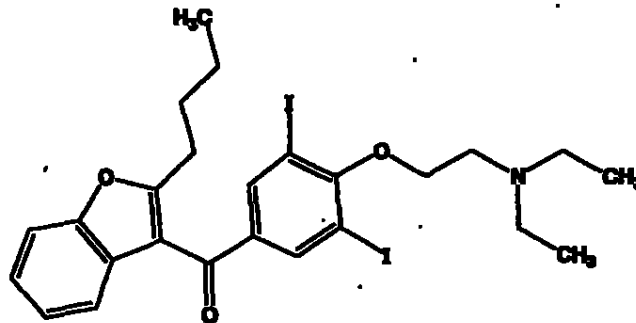
According to the present invention, there is provided premixed parenteral formulations containing as an active ingredient a substituted benzofuran drug. The active ingredient has the following structural formula:



16

where R_1 represents one or more groups selected from alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy or halogen substituents; R_2 represents an alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy or halogen substituent, X_1 includes one or more iodo or bromo substituents on the phenyl ring; R_2 represents a dialkylamino group such as N,N-dimethylamino or N,N-diethylamino; R_2 can also be a 1-substituted heterocycle such as 1-morpholinyl, 1-piperazinyl, or 1-piperidinyl.

Amiodarone and/or one or more pharmaceutically acceptable salts thereof, are preferred for use in the present invention. Amiodarone has the following structural formula:



Suitable amiodarone is sold by ISOICHEM, France. The preferred concentration of amiodarone is about 0.2 - 6 mg/ml. The formulations also contain approximately 0.4 - 12 mg/ml of a non-ionic surfactant, such as an ethoxylated polysorbate (e.g., polysorbate 80), an ethylene oxide/propylene oxide copolymer, a polyethoxylated castor oil, and/or a polyethylene glycol hydroxystearate such as PEG-660 12-hydroxy stearate. The non-ionic surfactant is preferably either polysorbate 80 (TWEEN[®]) or polyethylene glycol hydroxystearate (SOLUTOL[®] HS-15). The solutions can also optionally include an osmotic agent such as dextrose, mannitol, sorbitol, glycerol, amino acids such as glycine, or salts such as sodium chloride. The solutions have a pH preferably within the range of from about 2.9 to about 3.2, with an initial pH of about 3.1 being the optimal pH for the solution. This initial pH range is preferred because the parenteral formulations are particularly stable, demonstrating a low percentage of drug degradation (See FIGURES 1 and 2), minimal drug adsorption to polymeric container materials (See FIGURE 3), and minimal particle formation (See FIGURE 4).

The present invention also provides a method for producing amiodarone solutions suitable for intravenous administration. The method comprises the steps of: (1) providing an effective

ingredient or ingredients of an amiodarone solution; (2) providing water for injection¹; (3) providing a non-ionic surfactant, such as TWEEN₈₀[®] or Solutol[®] HS-15; (4) mixing an effective amount of the non-ionic surfactant with heated, water for injection; (5) solubilizing an effective amount of the active ingredient in the heated water/surfactant solution; (6) cooling and diluting the solution; (7) adjusting the initial pH of the solution with a suitable pH adjuster to be within the range of from approximately 2.9 to approximately 3.2; (8) diluting the solution to the final active ingredient concentration with water for injection; (9) filling suitable containers with the solution. The pH may change slightly from the initial pH, but should remain within the stated range.

Optionally, the method can also include the step of mixing into the solution an osmotic agent such as dextrose, mannitol, sorbitol, glycerol, amino acids, inorganic salts, and any combination of these osmotic adjusters. Further, the method can also include the step of sterilizing the solution either before or after the filling step, by any suitable sterilization method including heat, radiation, high or low energy electron-beam sterilization, or through the use of filter membrane sterilization. Presently, sterilization is achieved and maintained through an aseptic fill process similar to that described in U.S. Patent No. 4,695,337 to Christine, and U.S. Patent Nos. 4,761,197 and 4,964,944 both to Christine et al, each assigned to the Assignee of the present invention. The disclosure of each of these references is hereby incorporated by reference. Other terminal sterilization processes known to those skilled in the art may also be applicable.

When prepared using the disclosed methods, at room temperature, the present premix solution exhibits drug degradation of less than 3% per year, drug loss due to adsorption by polymeric material containers of less than 3% given a plastic area to solution volume ratio of approximately 4 cm⁻¹, minimal insoluble particulate formation, and a rate of total impurity formation of less than 0.02% (w/v) total impurities/week. These surprising results are a striking improvement over the currently available commercial product requiring dilution before administration.

The following is a non-limiting example of the present invention and should not be construed in a manner to narrow the scope of the present invention.

¹ By "water for injection" it is meant clear, colorless, and odorless water containing no added substances and purified by distillation or reverse osmosis (See Physician's Desk Reference). Water for injection is typically intended for use as a solvent for the preparation of parenteral solutions. Other methods, including those developed in the future, which reasonably achieve such a standard are intended to be included under this definition.

/ 7

Example: Preparation of Amiodarone Premixed Formulation

To a 20-L jacketed tank reactor is added 6 L of distilled, deionized water. To this is added 54 g of Tween 80 and the mixture was brought to 55°C. 27 g of amiodarone hydrochloride is added to the mixture and agitated to dissolution. The mixture is then cooled to 30°C, and 681 g of anhydrous dextrose is added and agitated to dissolution. The mixture is then preferably diluted to 13.5L and the solution pH adjusted to 3.0 with 1 N sodium hydroxide and/or 1 N hydrochloric acid. The solution can then be diluted to 15 L with distilled, deionized water. This provides a solution having an approximate drug concentration of 1.8 mg/mL and a pH = 3.0.

Amiodarone formulations prepared as described above were found to be more stable than the currently marketed CORDARONE® product following dilution. Figure 1 shows the rate of formation of total impurities in the diluted CORDARONE® product (pH = 3.9) versus the new premixed amiodarone formulation (pH = 3.0) at 25°C. Both formulations were stored in a glass container. Under these conditions, the rate of total impurity formation in the CORDARONE® product and the new amiodarone premix of the present inventors is found to be approximately 0.142% and 0.016% (w/v) total impurities/week, respectively. Figure 2 shows the rate of amiodarone active degradation over a period of five months to one year for the diluted CORDARONE® product following admixing (pH = 3.9) and premixed amiodarone formulation of the present invention (pH = 3.0) at 25°C in a plastic container. Consequently, the new premixed amiodarone formulation is significantly more chemically stable than the currently marketed CORDARONE® product following admixing stored under the same conditions.

Plastic containers suitable for the present invention include those marketed by the assignee of the present application under the tradenames GALAXY™, INTRAVIA™ and VIAFLEX™. These containers are disclosed in U.S. Patent Nos. 4,686,125 to Johnston et al., 4,692,361 to Johnston et al., 4,779,997 to Schmidt, 5,849,843 to Laurin et al., 5,998,019 to Rosenbaum et al., 6,168,862 to Rosenbaum et al, and Des. 324,566 to Schmidt et al. Each of these patents is hereby incorporated by reference. Additionally, European application publication no. EP 0902144.9 illustrates an alternative container. It is contemplated, however, that most plastic containers will produce comparable results.

Amiodarone formulations prepared as described were also found to be more compatible with polymeric container materials in comparison to the currently marketed diluted CORDARONE® product. FIGURE 3 shows the percentage loss of amiodarone due to adsorption after a period of five months to one year storage in a plastic container at 25°C. The drug

concentration, polysorbate 80 concentration, container configuration, and solution volume were virtually identical for both formulations. Under these conditions, the percentage of drug adsorption for the CORDARONE® product (pH = 3.9) and the new amiodarone premix formulations (pH = 3.0) is found to be approximately 4.3% and 1.6%, respectively. Consequently, significantly less drug binding to the polymeric material is observed with the new premixed amiodarone formulation.

Amiodarone formulations prepared as described above also formed less particulate matter over time in comparison to the currently marketed CORDARONE® product following admixing. Figure 4 shows the 5 μ m particle counts measured by the light obscuration particle count test (USP 788) after a period of one to two months and four to five months in a plastic container at 25°C for the marketed CORDARONE® product following admixing (pH = 3.9) and the new premixed amiodarone formulations (pH = 3.0 and 2.5). The total insoluble particle count is minimal for the present invention, preferably forming less than 150 particles, more preferably less than 100 particles, and most preferably less than 50 particles over time. The least number of particles were observed in the more preferred pH range (pH = 2.9 - 3.2) for the present invention. Similar trends were observed in the 2 μ m and 10 μ m particle size channels.

While the specific embodiments have been illustrated and described, numerous modifications come to mind without significantly departing from the spirit of the invention and the scope of protection is only limited by the scope of the accompanying claims.



CLAIMS

We claim:

1. A solution for intravenous administration comprising:
5 amiodarone, as an active ingredient, solubilized to a concentration range of from
0.2 to 6 mg/ml in a solution of water for injection and a non-ionic surfactant;
 optionally, an osmotic agent; and
 wherein the solution requires no dilution before administering and has a pH within
the range of from about 2.9 to about 3.2.
10
2. The solution of Claim 1 wherein the osmotic agent is selected from the group consisting
of dextrose, mannitol, sorbitol, glycerol, amino acids such as glycine, and salts such as sodium
chloride.
- 15 3. The solution of Claim 1 wherein the quantity of non-ionic surfactant is in the range of
from about 0.4 to about 12 mg/ml.
4. The solution of Claim 3 wherein the non-ionic surfactant is selected from the group
consisting of an ethoxylated polysorbate such as polysorbate 80, an ethylene oxide/propylene
20 oxide copolymer, a polyethoxylated castor oil, and a polyethylene glycol hydroxystearate such
as SOLUTOL® HS-15.
5. The solution of Claim 4 wherein the non-ionic surfactant is polysorbate 80.
- 25 6. The solution of Claim 4 wherein the non-ionic surfactant is a polyethylene glycol
hydroxystearate.
7. The solution of Claim 1 wherein the pH of the solution is about 3.1.
- 30 8. The solution of Claim 2 wherein the pH of the solution is about 3.1.
9. The solution of Claim 3 wherein the pH of the solution is about 3.1.

10. The solution of Claim 4 wherein the pH of the solution is about 3.1.

11. A solution for intravenous administration comprising:

amiodarone, as an active ingredient, solubilized to a concentration range of from
5 0.2 to 6 mg/ml. in a solution of water for injection and a non-ionic surfactant;
optionally, an osmotic agent; and
wherein the solution is a sterilized premix.

12. The solution of Claim 11 wherein the pH of the sterilized premix is in the range of
10 from about 2.9 to about 3.2.

13. The solution of Claim 12 wherein the pH of the sterilized premix is about 3.1.

14. The solution of Claim 11 wherein the sterilized premix is refrigerated.

15. The solution of Claim 14 wherein the sterilized premix is maintained at a temperature
within the range of from 3 to about 10°C.

16. A solution for intravenous administration comprising:

20 amiodarone, as an active ingredient, solubilized in a solution of water for injection
and a non-ionic surfactant and wherein the solution requires no dilution before administering and
has a drug degradation over time of less than 3% per year at room temperature.

17. The solution of Claim 16 wherein the pH of the solution is within the range of from
25 about 2.9 to about 3.2.

18. The solution of Claim 17 wherein the pH of the solution is about 3.1.

19. A solution for intravenous administration comprising:

30 amiodarone, as an active ingredient, solubilized to a concentration range of from
0.2 to 6 mg/ml. in a solution of water for injection and a non-ionic surfactant;
optionally, an osmotic agent; and

JP

wherein the solution requires no dilution before administering and has a rate of total impurity formation of less than about 0.02% (w/v) total impurities/week at room temperature.

20. The solution of Claim 19 wherein the pH of the solution is about 3.1.

21. The solution of Claim 19 wherein the osmotic agent is selected from the group consisting of dextrose, mannitol, sorbitol, glycerol, amino acids such as glycine, and salts such as sodium chloride.

22. The solution of Claim 19 wherein the quantity of non-ionic surfactant is in the range of from about 0.4 to about 12 mg/ml.

23. The solution of Claim 22 wherein the non-ionic surfactant is selected from the group consisting of an ethoxylated polysorbate such as polysorbate 80, an ethylene oxide/propylene oxide copolymer, a polyethoxylated castor oil, and a polyethylene glycol hydroxystearate such as SOLUTOL® HS-15.

24. A solution for intravenous administration comprising:
amiodarone, as an active ingredient, solubilized to a concentration range of from 0.2 to 6 mg/ml. in a solution of water for injection and a non-ionic surfactant;
optionally, an osmotic agent; and
wherein the solution requires no dilution before administering and has a drug adsorption of less than 3% in a plastic container which has a plastic surface area to solution volume ratio of approximately 4 cm^{-1} at room temperature.

25. The solution of Claim 24 wherein the pH of the solution is about 3.1.

26. A solution for intravenous administration consisting of:
amiodarone, as an active ingredient, solubilized to a concentration range of from 0.2 to 6 mg/ml. in a solution of water for injection and about 0.4 - 12 mg/ml of a non-ionic surfactant;
optionally, an osmotic agent; and
wherein the solution has a pH within the range of from about 2.9 to about 3.2.

27. The solution of Claim 26 wherein the pH of the solution is about 3.1.

28. The solution of Claim 27 wherein the osmotic agent is selected from the group consisting of dextrose, mannitol, sorbitol, glycerol, amino acids such as glycine, and salts such as sodium chloride.

29. The solution of Claim 27 wherein the non-ionic surfactant is selected from the group consisting of an ethoxylated polysorbate such as polysorbate 80, an ethylene oxide/propylene oxide copolymer, a polyethoxylated castor oil, and a polyethylene glycol hydroxystearate such as SUTOL[®] HS-15.

30. A solution for intravenous administration comprising:
amiodarone, as an active ingredient, solubilized to a concentration range of from 0.2 to 6 mg/ml. in a solution of water for injection and a non-ionic surfactant;
optionally, an osmotic agent; and
wherein the solution requires no dilution before administering and has minimal insoluble particle formation in a plastic container at room temperature.

31. The solution of Claim 30 wherein the pH of the solution is about 3.1.

32. A method for producing an amiodarone solution suitable for intravenous administration comprising the steps of:

- (1) providing, as an active ingredient, an effective amount of an amiodarone solution;
 - (2) solubilizing the active ingredient in a water/surfactant solution to create a aqueous solution;
 - (3) diluting and cooling the aqueous solution;
 - (4) adjusting the pH of the aqueous solution with a suitable pH adjuster to an initial pH within the range of from about 2.9 to about 3.2;
 - (5) further diluting the aqueous solution to the final active ingredient concentration;
- and
- (6) filling suitable containers with the solution.



33. The method of Claim 32 and further comprising the step of mixing into the solution an osmotic agent.

5 34. The method of Claim 33 wherein the osmotic agent is selected from the group consisting of dextrose, mannitol, sorbitol, glycerol, amino acids, inorganic salts, and any combination thereof

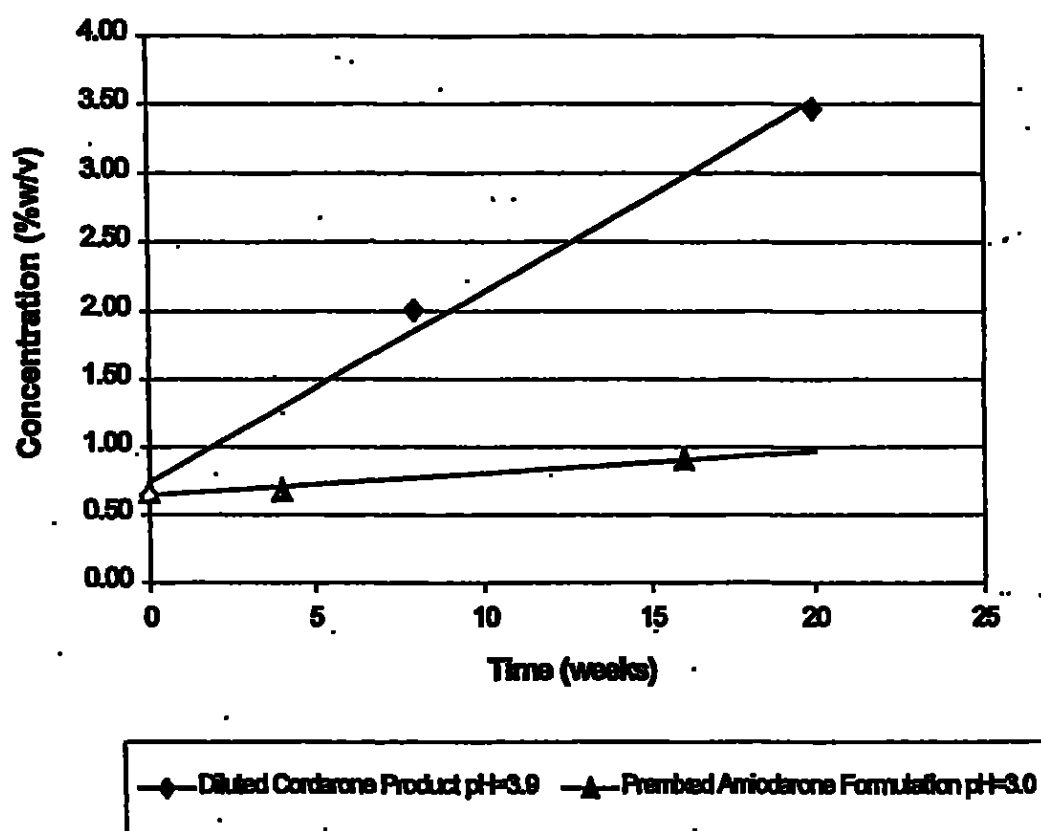
35. The method of Claim 32 and further comprising the step of sterilizing the solution either before or after the filling step, by any suitable sterilization method.

10

36. The method of Claim 32 wherein the pH of the solution is adjusted to about 3.1.

1/4

Rate of Total Impurity Formation over Time at 25 C in a Glass Container

**Figure 1**

Amlodarone Degradation over Time in a Plastic Container at 25 C

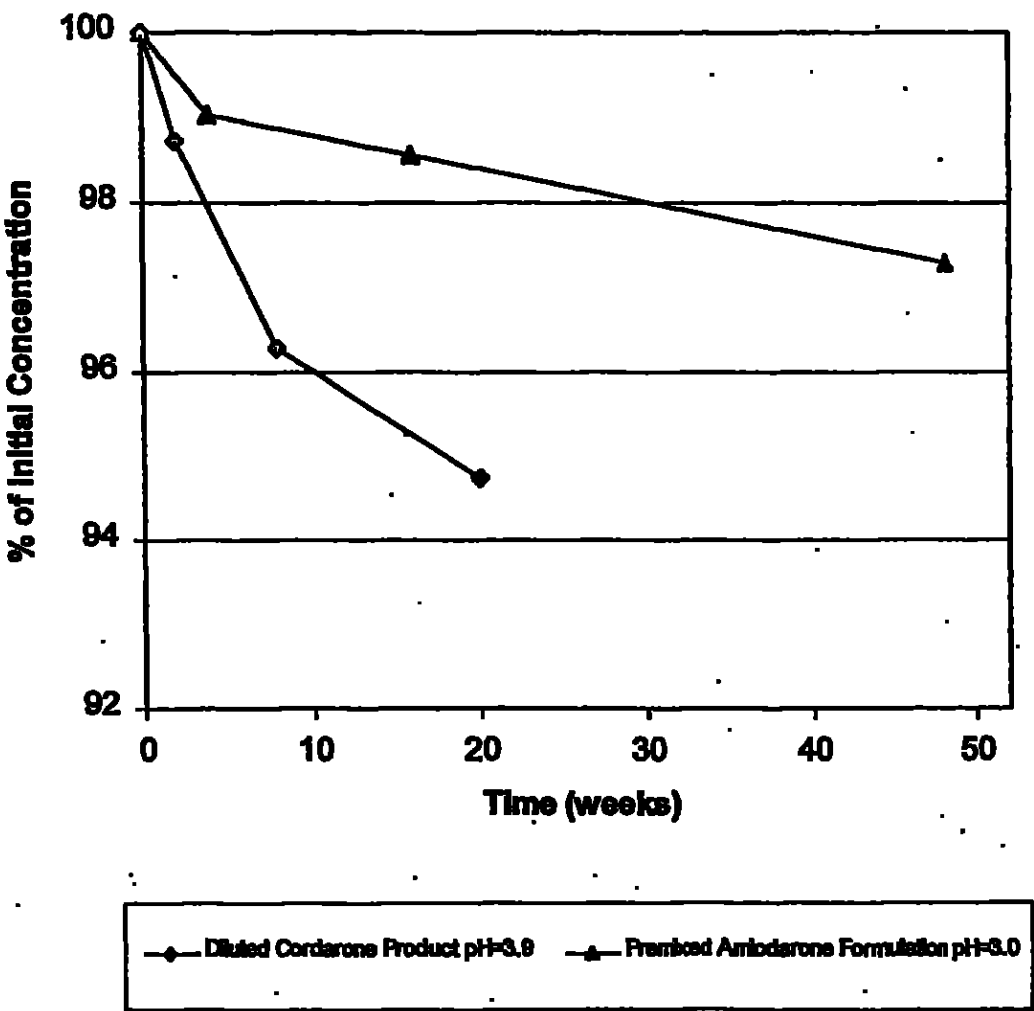


Figure.2

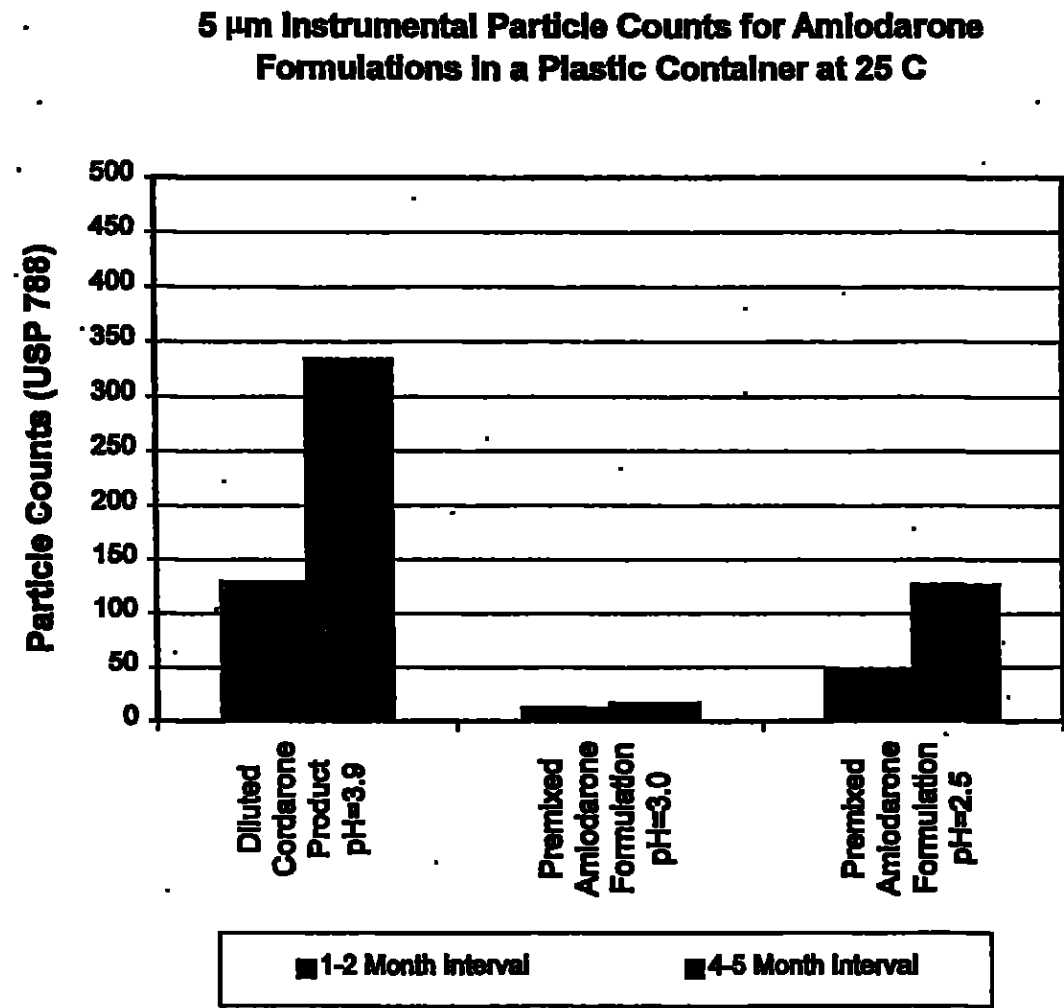


Figure 4

PATENT COOPERATION TREATY MAY 01 2003

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITYMEDICATION DELIVERY
PATENTSTo:
MARK J. BUONAJUTO
ONE BAXTER PARKWAY
DEERFIELD, IL 60015**PCT**NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of Mailing
(day/month/year)**28 APR 2003**

Applicant's or agent's file reference

CRD-5715A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US02/10094

International filing date (day/month/year)

28 March 2002 (28.03.2002)

Priority date (day/month/year)

29 March 2001 (29.03.2001)

Applicant

BAXTER INTERNATIONAL, INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/US
Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703)305-3230

Form PCT/IPEA/416 (July 1992)

Authorized officer

Rachel M. Bennett

Telephone No. 703-308-0196

h
5/1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

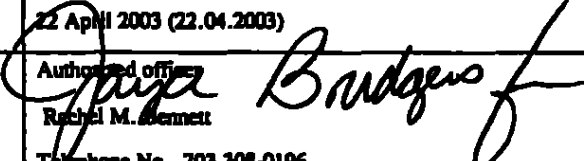
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference CRD-5715A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IP/EA/416)	
International application No. PCT/US02/10094	International filing date (day/month/year) 28 March 2002 (28.03.2002)	Priority date (day/month/year) 29 March 2001 (29.03.2001)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): A61K 31/343, 47/02; A61P 9/06 and US Cl.: 424/400		
Applicant BAXTER INTERNATIONAL, INC.		

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 3 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 0 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
 - ☒ Basis of the report
 - ☐ Priority
 - ☐ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Lack of unity of invention
 - ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Certain documents cited
 - ☐ Certain defects in the international application
 - ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 29 October 2002 (29.10.2002)	Date of completion of this report 22 April 2003 (22.04.2003)
Name and mailing address of the IP/EA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer  Rachel M. Bennett Telephone No. 703-308-0196

DEC 3 8 2002
MEDICATION DELIVERY
PATENTS

PATENT COOPERATION TREATY

26

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT
OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL
PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

(PCT Rules 59.3(e) and 61.1(b), first sentence
and Administrative Instructions, Section 601(a))

To:
MARK J. BUONAIUTO
ONE BAXTER PARKWAY
DEERFIELD, ILLINOIS 60015

Date of mailing
(day/month/year)

0 DEC 2002

Applicant's or agent's file reference
CRD-5715A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US02/10084

International filing date (day/month/year)
28 Mar 2002

Priority date (day/month/year)
29 Mar 2001

Applicant
BAXTER INTERNATIONAL, INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application:

29 Oct 2002

2. That date of receipt is:

- ☒ the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).
☐ the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(e)).
☐ the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPEA/404), received the required corrections.

3. ☐ ATTENTION: That date of receipt is AFTER the expiration of 19 months from the priority date. Consequently, the election(s) made in the demand does (do) not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)). Therefore, the acts for entry into the national phase must be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 22). For details, see the PCT Applicant's Guide, Volume II.

- ☐ (If applicable) This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person on:

4. Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IPEA/ Assistant Commissioner for Patent, Box PCT Washington, D.C. 20231 Attn: RO/US	Authorized officer Arlene Pringle
Facsimile No. 703-305-3230	Telephone No. 703-305-3674

Form PCT/IPEA/402 (July 1998)

h
12/16

05 2002

PATENT COOPERATION TREATY

27

MEDICATION DELIVERY
EVENTS

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:

BAXTER INTERNATIONAL INC.
Attn. Buonaiuto, Mark J.
One Baxter Parkway
Deerfield, Illinois 60015
UNITED STATES OF AMERICADate of mailing
(day/month/year)

04/11/2002

Applicant's or agent's file reference

CRD-5715A

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US 02/10094

International filing date
(day/month/year)

28/03/2002

Applicant

BAXTER INTERNATIONAL INC.

- 1.
- ☒
- The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

- 2.
- ☐
- The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

- 3.
- ☐
- With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority

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

Authorized officer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference CRD-5715A	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 02/10094	International filing date (day/month/year) 28/03/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 29/03/2001
Applicant BAXTER INTERNATIONAL INC.		

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

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search 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.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☒ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

1
☐ None of the figures.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/343 A61K47/02 A61P9/06

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 A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 143 778 A (GAUTIER JEAN-CLAUDE ET AL) 7 November 2000 (2000-11-07) cited in the application * see in particular column 5, line 52 - column 7, line 27; column 10, line 36 - column 11, line 6; claims 1, 9, 28-30 *	11, 14-16, 19, 21-24, 30
A	US 5 234 949 A (EHRENPREIS SEYMOUR ET AL) 10 August 1993 (1993-08-10) cited in the application * see in particular column 3, line 49 - column 4, line 41 *	1-36
P, A	WO 01 74395 A (BAXTER INT) 11 October 2001 (2001-10-11) * see in particular page 2, lines 15-21 * -/-	1-36



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 October 2002

Date of mailing of the international search report

04/11/2002

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Rodriguez-Palmero, M

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BOURY F. ET AL: "Interfacial properties of amiodarone: The stabilizing effect of phosphate anions." COLLOIDS AND SURFACES B: BIOINTERFACES, (2001) 20/3 (219-227). , XP001098868 * see in particular the abstract; page 226, right column, 2. paragraph - page 227, left column, 5. paragraph *	1-36
A	WEIR S J ET AL: "Sorption of amiodarone to polyvinyl chloride infusion bags and administration sets." AMERICAN JOURNAL OF HOSPITAL PHARMACY. UNITED STATES DEC 1985, vol. 42, no. 12, December 1985 (1985-12), pages 2679-2683, XP001117445 ISSN: 0002-9289 * see in particular the abstract *	1-36
A	CAMPBELL S ET AL: "Stability of amiodarone hydrochloride in admixtures with other injectable drugs." AMERICAN JOURNAL OF HOSPITAL PHARMACY. UNITED STATES APR 1986, vol. 43, no. 4, April 1986 (1986-04), pages 917-921, XP001107000 ISSN: 0002-9289 * see in particular page 920, left column, last two paragraphs - right column, first two paragraphs *	1-36

INT. NATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/10094

31

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6143778	A	07-11-2000	FR 2735978 A1	03-01-1997
			AT 213940 T	15-03-2002
			AU 6462596 A	05-02-1997
			BR 9609666 A	25-05-1999
			CA 2222304 A1	23-01-1997
			DE 69619673 D1	11-04-2002
			EP 0835105 A1	15-04-1998
			WO 9702031 A1	23-01-1997
			JP 10510297 T	06-10-1998
			JP 3137987 B2	26-02-2001
			NO 976125 A	26-02-1998
			ZA 9605525 A	29-12-1997
US 5234949	A	10-08-1993	AT 172115 T	15-10-1998
			AU 3969593 A	08-11-1993
			CA 2133324 A1	14-10-1993
			DE 69321585 D1	19-11-1998
			DE 69321585 T2	04-03-1999
			EP 0633777 A1	18-01-1995
			IL 105270 A	30-11-1999
			JP 3253302 B2	04-02-2002
			JP 8500330 T	16-01-1996
			WO 9319753 A1	14-10-1993
WO 0174395	A	11-10-2001	AU 4976601 A	15-10-2001
			WO 0174395 A2	11-10-2001

30.08.2002

MEDICATION DELIVERY
PATENTS

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BUONAIUTO, Mark, J.
Baxter International Inc.
One Baxter Parkway
Deerfield, IL 60015
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 30 August 2002 (30.08.02)	
Applicant's or agent's file reference CRD-5715A	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US02/10094	International filing date (day/month/year) 28 March 2002 (28.03.02)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 29 March 2001 (29.03.01)
Applicant BAXTER INTERNATIONAL INC.	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
29 Marc 2001 (29.03.01)	09/822,767	US	05 July 2002 (05.07.02)
31 Augu 2001 (31.08.01)	09/945,374	US	05 July 2002 (05.07.02)

Mark
This is complete!

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer PETRESKA Goriba Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--

Form PCT/IB/304 (July 1998)

005080282

33

PCT REQUEST

CRD-5715A

Original (for SUBMISSION) - printed on 27.03.2002 10:48:32 AM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2002)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	CRD-5715A
I	Title of invention	PREMIXED AMIODARONE PARENTERAL SOLUTION AND METHOD FOR MAKING THE SAME
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States
II-4	Name	BAXTER INTERNATIONAL INC.
II-5	Address:	One Baxter Parkway Deerfield, IL 60015 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	847 948-4954
II-9	Facsimile No.	847 948-3880
II-10	e-mail	medinae@baxter.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	inventor only
III-1-4	Name (LAST, First)	DOTY, Mark, J.
III-1-5	Address:	610 Kenilworth Grayslake, IL 60030 United States of America
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	inventor only
III-2-4	Name (LAST, First)	REBBECK, Christine, L.
III-2-5	Address:	525 Eagle Ridge Lane Algonquin, IL 60102 United States of America

34

PCT REQUEST

CRD-5715A

Original (for SUBMISSION) - printed on 27.03.2002 10:48:32 AM

III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	inventor only
III-3-4	Name (LAST, First)	KIPP, James, E.
III-3-5	Address:	609 Hermosa Avenue Wauconda, IL 60084 United States of America
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	inventor only
III-4-4	Name (LAST, First)	RAGHAVAN, Neervalur, V.,
III-4-5	Address:	2327 Castilian Circle Northbrook, IL 60062 United States of America
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	BUONAIUTO, Mark, J.
IV-1-2	Address:	BAXTER INTERNATIONAL INC. One Baxter Parkway Deerfield, IL 60015 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	847 948-4774
IV-1-4	Facsimile No.	847 948-3393
IV-1-5	e-mail	Buonaima@baxter.com
IV-1-6	Agent's registration No.	31,593
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	NICHOLS, Jeffrey, C.; KOWALIK, Francis, C.; JACONETTY, Kenneth, E.
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VN YU ZA ZM ZW

35

PCT REQUEST

CRD-5715A

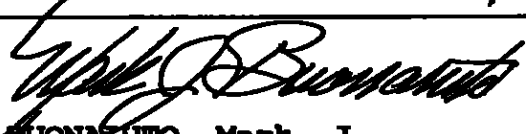
Original (for SUBMISSION) - printed on 27.03.2002 10:48:32 AM

V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	29 March 2001 (29.03.2001)
VI-1-2	Number	09/822,767
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	31 August 2001 (31.08.2001)
VI-2-2	Number	09/945,374
VI-2-3	Country	US
VI-3	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)
VIII	Declarations	Number of declarations
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-

PCT REQUEST

CRD-5715A

Original (for SUBMISSION) - printed on 27.03.2002 10:48:32 AM

DX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
DX-1	Request (including declaration sheets)	4	-
DX-2	Description	8	-
DX-3	Claims	15	-
DX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
DX-5	Drawings	4	-
DX-7	TOTAL	21	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
DX-8	Fee calculation sheet	✓	-
DX-11	Copy of general power of attorney	reference no. -	-
DX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
DX-18	Other (specified):	Designation of Authority with Exhibit A	-
DX-18	Other (specified):	Transmittal Letter	-
DX-18	Other (specified):	Return Postcard	-
DX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1	
DX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	BUONAIUTO, Mark, J.	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

**SOLUCION PARENTERAL DE AMIODARONA
PREMEZCLADA Y MÉTODO PARA ELABORACIÓN DEL MISMO**

Solicitud relacionada

La presente solicitud es una continuación en parte de la solicitud de la Patente Estadounidense No. 09/822,767, presentada en Marzo 29, 2001, que se incorpora expresamente aquí como referencia.

Campo técnico

Esta invención se relaciona de manera general con una composición farmacéutica premezclada que contiene amiodarona para administración parenteral. Particularmente, la composición, y el método para elaborar la misma, suministran una vida promedio mejorada y una compatibilidad del recipiente polimérico mejorado sobre las formulaciones diluidas.

Técnica anterior

La amiodarona HCL clorhidrato de (2-butil-3-benzofuranil) [4-[2-(dietilamino)etoxi]-3,5-diiodofenil]

metanona, es una clase III de agente antiarrítmico que posee características electrofisiológicas de todas las clases Vaughan Williams. La sal de clorhidrato es habitualmente comercializada en ampollas adecuadas para administración intravenosa luego de la dilución en dextrosa (CORDARONA® IV, Wyeth-Ayerst). Cada mililitro de una ampolla de CORDARONA® contiene 50 mg de amiodarona HCL, 20.2 mg de alcohol bencílico, 100 mg de polisorbato 80, y agua para inyección. El pH del producto comercial después de dilución en dextrosa es aproximadamente 3.8-4.0.

Un inconveniente del producto de la técnica anterior es una etapa requerida de administrar 1-6 ampollas en dextrosa antes de la administración. En razón a que la amiodarona se puede utilizar bajo condiciones de emergencia para estabilizar rápidamente una arritmia ventricular aguda de un paciente, esta etapa de dilución consume tiempo valioso. Otro inconveniente de la etapa de mezcla incluye la posibilidad de error en la dosis, aguja pegajosa, y/o contaminación de la solución. Otro inconveniente del producto de la técnica anterior es que las formulaciones diluidas tienen una vida promedio limitada a temperatura ambiente. Generalmente, debido a

las precauciones de esterilidad disminuidas producidas al abrir el recipiente estéril del concentrado, las formulaciones diluidas resultantes se deben utilizar dentro de las 24 horas de dilución o ser descartadas. Obviamente, tales cantidades descartadas del producto incrementan los costos para los que suministran los cuidados de salud.

Un inconveniente adicional es que las formulaciones diluidas han mostrado ser incompatibles con ciertos materiales poliméricos debido a la adsorción de la droga. El fenómeno crea problemas de dosificación para quienes suministran los cuidados de salud, o requiere el uso de recipientes con material especial para la dilución y suministro.

La configuración del producto y las formulaciones de amiodarona descritas en la presente invención solucionan estas desventajas. La configuración del producto premezclado listo para usar evita la pérdida de gastos de tiempo diluyendo el concentrado, evita problemas potenciales de contaminación, ayuda a reducir el uso de agujas filosas, disminuye la producción de desperdicio médico, y elimina los errores de dosis. Tales beneficios

son debidos al hecho de que el personal medico será capaz de simplemente utilizar un recipiente preparado de la composición de la invención fuera del envase, según se requiera, sin preparación adicional. Más aun, las nuevas formulaciones de amiodarona premezcladas tienen una vida media mejorada y una compatibilidad mejora con materiales de recipiente polimérico.

La Patente Estadounidense No. 6,143,778 publicada en Noviembre 7, 2000, de Gautier et al. describe un concentrado de composición de amiodarona para suministro parenteral después de la dilución. La composición descrita requiere una solución amortiguadora fisiológicamente aceptable capaz de solubilizar el principio activo y de mantener el pH de la composición concentrada entre 2.4 y 3.8 (Gautier et al., columna 4, líneas 8-54). Gautier et al., describe una formulación de clorhidrato de amiodarona "la cual es al mismo tiempo concentrada, estable y diluible". (Ver columna 1, líneas 28-31 columna 3, líneas 34-39, y líneas 47-56). Gautier et al., por lo tanto, se enfoca en la estabilidad y la mezcla del concentrado. La invención de esta solicitud suministra una formulación de clorhidrato de amiodarona premezclado que no requiere la dilución y no utiliza un

amortiguador, ni aun para solubilizar el activo, antes de la administración parenteral a un paciente.

La discusión con relación a las concentraciones de amiodarona diluidas (es decir, mezclas) se establecen por Gautier et al., pero no se suministra información que discuta la estabilidad de largo plazo (un año o mas) del producto diluido (columna 5, líneas 32-51). En los complejos de la forma diluida de la amiodarona, Gautier et al., enseña niveles de pH de alrededor de 4 (ver ejemplos 2,4 y 6 de tabla, columna 6, líneas 45-53). Gautier et al. no aprecia la importancia de un rango limitado de pH que vaya desde 2.9 a aproximadamente 3.2, y preferiblemente un pH de aproximadamente 3.1 para la estabilidad de largo plazo y la compatibilidad del recipiente de una formulación de premezcla diluida. Al enfocarse en la estabilidad de un concentrado que es capaz de dilución para el uso o descarte intermedio, Gautier et al. ignora los problemas de estabilidad potenciales de largo plazo del producto diluido. Eso es, fuera de un rango de pH muy estrecho, los problemas que puedan surgir con la degradación de la droga, la formación de partículas, la formación de impurezas, y la incompatibilidad del recipiente. Al dirigir y resolver

estos problemas, la formulación de premezcla de la presente invención difiere de la descripción de Gautier et al. tanto del producto concentrado como de la mezcla diluida.

De manera similar, la Patente Estadounidense No. 5,234,949 publicada en Agosto 10, 1993, por Ehrenpreis et al., enseña una solución parenteral de amiodarona en amortiguador de acetato. Ehrenpreis et al. describe un pH preferido en el rango de 3.5 a 3.8 (columna 3, líneas 53-54). Esta aproximación es contraria a la composición reivindicada en los métodos de la presente invención.

Resumen de la invención

La presente invención suministra una nueva formulación de amiodarona premezclada lista para utilizar, o sales farmacéuticamente aceptables de estas, que son adecuadas para administración intravenosa e infusión continua. En un rango de pH específico que va de 2.9 a 3.2, estas formulaciones tienen una vida media mejorada y son más compatibles con materiales de recipiente polimérico.

En un aspecto de la invención una solución parenteral para administración intravenosa se suministra la cual tiene amiodarona como ingrediente activo. El activo es solubilizado en una solución de agua para inyección y aproximadamente 0.4-12 mg/ml de un tensoactivo no iónico en un rango de concentración que va de 0.2 a 6 mg/ml, en donde la solución no requiere dilución antes de administrarse y tiene un pH en el rango que va de aproximadamente 2.9 a aproximadamente 3.2. Opcionalmente, un agente osmótico también se puede agregar a la solución.

Aun en otro aspecto, a temperatura ambiente, la solución exhibe degradación de droga de menos de 3% por año, pérdida de droga debido a la adsorción polimérica por los recipientes del material polimérico de menos de 3% dada un área de superficie plástica a un índice de volumen de solución de aproximadamente 4 cm⁻¹, formación de partícula insoluble mínima, y un índice de formación de impureza total de menos de 0.02% (p/v) impurezas totales/semana.

En un método para producir una solución de amiodarona adecuada para administración intravenosa, la

presente invención describe las etapas de suministrar, como un ingrediente activo, una cantidad efectiva de una solución de amiodarona. El ingrediente activo se solubiliza en una solución de agua/tensoactivo, luego se enfría antes de diluir la solución de premezcla. Opcionalmente, se puede agregar un agente osmótico a la solución en este punto. El pH es luego ajustado con un ajustador de pH adecuado para estar dentro del rango de aproximadamente 2.9 a aproximadamente 3.2, más preferiblemente alrededor de 3.1. La premezcla es diluida adicionalmente con agua para inyección en la concentración del ingrediente activo final. Los recipientes adecuados son entonces llenados con la solución final la cual se puede administrar directamente a un paciente sin dilución adicional.

Otras ventajas y aspectos de la presente invención serán evidentes de la lectura de la siguiente descripción detallada de la invención en conjunto con los dibujos finales y las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

Para facilitar adicionalmente el entendimiento de la presente invención, se anexan cuatro figuras a esta, en donde:

La FIGURA 1 es una ilustración diagramática que compara los índices de formación de impureza total para el producto de CORDARONA® diluida (pH = 3.9) y la formulación de amiodarona premezclada (pH = 3.0) a 25° C en un recipiente de vidrio;

La FIGURA 2 es una ilustración diagramática que compara los índices de degradación activa de amiodarona durante un periodo de cinco meses a un año para el producto de CORDARONA® diluida (pH = 3.9) y la formulación de amiodarona premezclada (pH = 3.0) a 25° C en un recipiente de plástico.

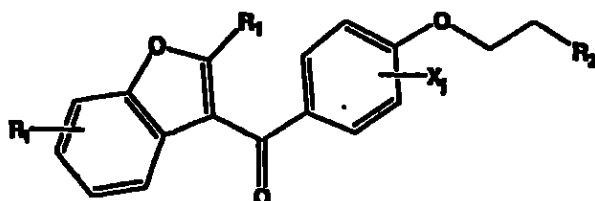
La FIGURA 3 es una ilustración diagramática que compara los porcentajes de adsorción de droga a 25° C después de un periodo de cinco meses a un año en un recipiente plástico para el producto de CORDARONA® diluida (pH = 3.9) y la formulación de amiodarona premezclada (pH = 3.0);

La FIGURA 4 es una ilustración diagramática que compara los conteos de partícula (USP 788) después de un periodo de uno a dos y un periodo de cuatro a cinco meses para el producto de CORDARONA® diluida (pH = 3.9) y la formulación de amiodarona premezclada (pH = 3.0 y 2.5) en un recipiente plástico.

Descripción detallada

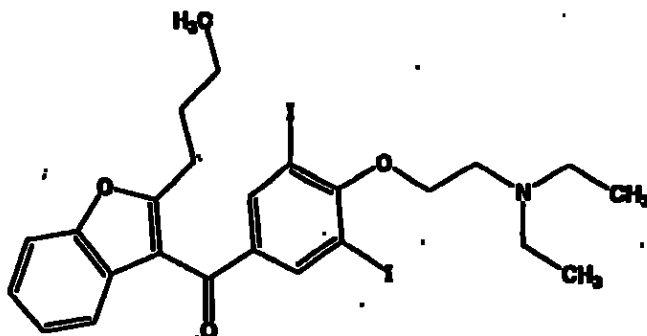
Aunque esta invención es susceptible de modalidades en muchas diferentes formas, esta descripción describirá en detalle las modalidades preferidas de la invención. La presente descripción va a ser considerada como un ejemplo de los principios de la invención, y no pretende limitar el amplio aspecto de la invención a las modalidades ilustradas.

De acuerdo con la presente invención, se suministran unas formulaciones parenterales premezcladas que contienen como un ingrediente activo una droga de benzofurano sustituida. El ingrediente activo tiene la siguiente formula estructural:



Donde R_1 representa uno o mas grupos seleccionados de alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, o sustituyentes halógeno; R_1 representa un alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, o sustituyente de halógeno, X_j incluye uno o mas sustituyentes de yodo o bromo sobre el anillo de fenilo; R_2 representa un grupo dialquilamino tal como N, N-dimetilamino o N, N-diethylamino; R_2 también puede ser un heterociclo 1-sustituido tal como 1-morfolinilo, 1-piperazinilo, o 1-piperadinilo.

La amiodarona y/o una o más sales farmacéuticamente aceptables de esta, son preferidas para uso en la presente invención. La amiodarona tiene la siguiente formula estructural:



La amiodarona adecuada se vende por ISOCHEM, Francia. La concentración preferida de amiodarona es aproximadamente 0.2-6 mg/ml. Las formulaciones también contienen aproximadamente 0.4-2 mg/ml de un tensoactivo

XJ

no iónico, tal como un polisorbato etoxilado (por ejemplo, polisorbato 80), un copolímero de óxido de etileno/óxido de propileno, un aceite de castor polietoxilado, y/o un hidroxiestearato de polietilén glicol tal como PEG-660 12-hidroxi estearato. El tensioactivo no iónico es preferiblemente polisorbato 80 (TWEEN₈₀®) o hidroestearato de polietilén glicol (SOLUTOL® HS-15). La solución también puede opcionalmente incluir un agente osmótico tal como dextrosa, manitol, sorbitol, glicerol, amino ácidos tales como glicina, o sales tales como cloruro de sodio. Las soluciones tienen un pH preferiblemente en el rango de desde aproximadamente 2.9 a aproximadamente 3.2, con un pH inicial de aproximadamente 3.1 siendo el pH óptimo para la solución. Este rango de pH inicial es preferido porque las formulaciones parenterales son particularmente estables, demostrando un bajo porcentaje de degradación de droga (ver FIGURAS 1y2), adsorción de droga mínima a materiales de recipiente polimérico (ver FIGURA 3), y formación de partícula mínima (ver FIGURA 4).

La presente invención también suministra un método para producir soluciones de amiodarona adecuadas para administración intravenosa. El método comprende las

etapas de: (1) suministrar un ingrediente o ingredientes efectivos de una solución de amiodarona; (2) suministrar agua para inyección¹; (3) suministrar un tensoactivo no iónico, tal como TWEEN₈₀® o Solutol® HS-15; (4) mezclar una cantidad efectiva de un tensoactivo no iónico con agua para inyección calentada; (5) solubilizar una cantidad efectiva de un ingrediente activo en la solución de agua calentada/tensoactivo; (6) enfriar y diluir la solución; (7) ajustar el pH inicial de la solución con un ajustador de pH adecuado para estar dentro del rango de aproximadamente 2.9 a aproximadamente 3.2; (8) diluir la solución a la concentración del ingrediente activo final con agua para inyección; (9) llenar los recipientes adecuados con la solución. El pH puede cambiar ligeramente desde el pH inicial, pero debe permanecer dentro del rango establecido.

Opcionalmente, el método también puede incluir la etapa de mezclar en la solución un agente osmótico tal

¹ Por "agua para inyección" se entiende agua clara, incolora, o inolora que no contiene sustancias agregadas y purificada mediante destilación u ósmosis reversa (ver Physician's Desk Reference). El agua para inyección pretende típicamente utilizarse como un solvente para la preparación de soluciones parenterales. Otros métodos, que incluyan aquellos desarrollados en el futuro, que logran razonablemente tal estándar pretenden estar incluidos bajo esta definición.

como dextrosa, manitol, sorbitol, glicerol, amino ácidos, sales inorgánicas, y cualquier combinación de estos ajustadores osmóticos. Adicionalmente, el método puede incluir la etapa de esterilizar la solución o antes o después de la etapa de llenado, mediante cualquier método adecuado de esterilización que incluye calentamiento, radiación, esterilización con ases electrónicos de alta o baja energía, o a través del uso de esterilización con membrana de filtro. Actualmente, la esterilización se logra y se mantiene a través de un proceso de llenado séptico similar a aquel descrito en la Patente Estadounidense No. 4,695,337 de Christine, y la Patente Estadounidense No. 4,761,197 y 4,964,944 ambas de Christine et al., traspasada cada una al cesionario de la presente invención. La descripción de cada una de estas referencias se incorpora aquí como referencia. Otros procesos de esterilización terminal conocidos por aquellos expertos en la técnica también pueden ser aplicables.

Cuando se prepara utilizando los métodos descritos, a temperatura ambiente, la presente solución de premezcla exhibe degradación de droga de menos del 3% por año, perdida de droga debido a la adsorción de los recipientes

de material polimérico de menos del 3% dado un índice de área de plástico a volumen de solución de aproximadamente 4 cm^{-1} , formación de partícula insoluble mínima, y un índice total de formación de impureza de menos del 0.02% (p/v) de impurezas totales/semana. Estos resultados sorprendentes son una mejora ostensible sobre los productos comerciales habitualmente disponibles que requieren dilución antes de administración.

El siguiente es un ejemplo no limitativo de la presente invención y no se debe considerar de ninguna manera que reduzca el alcance de la presente invención.

Ejemplo: Preparación de Formulaciones

Premexcladas de Amiodarona

A un reactor de tanque encamisado de 20-L se agregan 6 L de agua destilada, desionizada. A este se agregan 54 g de Tween 80 y la mezcla se lleva a 55°C . 27 g de clorhidrato de amiodarona se agregan a la mezcla y se agita hasta disolución. La mezcla se enfría luego a 30°C , y se agrega 681 g de dextrosa anhidrida y se agita hasta disolución. La mezcla se diluye luego preferiblemente en 13.5 L y el pH de la solución ajustado

a 3.0 con hidróxido de sodio 1 N y/o ácido clorhídrico 1 N. La solución puede entonces ser diluida a 15 L con agua destilada, desionizada. Esto suministra una solución que tienen una concentración de droga aproximada de 1.8 mg/ml y un pH = 3.0.

Las formulaciones de amiodarona preparadas como se describieron anteriormente se encontraron como mas estables que el producto CORDARONA® comercializado habitualmente que sigue a la dilución. La figura 1 muestra el índice de formación de las impurezas totales del producto de CORDARONA® diluido (pH = 3.9) contra la nueva formulación de amiodarona premezclada (pH = 3.0) a 25° C. Ambas formulaciones fueron almacenadas en un recipiente de vidrio. Bajo estas condiciones, el índice de formación de impurezas totales en el producto de CORDARONA® y en la nueva premezcla de amiodarona de la presente invención se encuentra que es de aproximadamente 0.142% y 0.016% (p/v) de impurezas totales/semana, respectivamente. La figura 2 muestra el índice de degradación activa de amiodarona durante un periodo de cinco meses a un año para el producto de CORDARONA® diluido que sigue a la mezcla (pH = 3.9) y la formulación de amiodarona premezclada de la presente invención (pH =

3.0) a 25° C en un recipiente plástico. Consecuentemente, la nueva formulación de amiodarona premezclada es significativamente mas estable químicamente que el producto de CORDARONA® comercializado habitualmente que sigue a la mezcla almacenada bajo las mismas condiciones.

Los recipientes plásticos adecuados para la presente invención incluyen aquellos comercializados por el cesionario de la presente solicitud bajo los nombres comerciales GALAXY™, INTRAVIA™ Y VIAFLEX™. Estos recipientes se describen en las Patentes Estadounidenses Nos. 4,686,125 de Johnston et al., 4,692,361 de Johnston et al., 4,779,997 de Schmidt, 5,849,843 de Laurin et al., 5,998,019 de Rosenbaum et al., 6,168,862 de Rosenbaum et al., y Des. 324,566 de Schmidt et al. Cada una de estas patentes se incorpora aquí como referencia. Adicionalmente, la publicación de la solicitud Europea No. EP 0902144.9 ilustra un recipiente alternativo. Se contempla, sin embargo, que el recipiente más plástico producirá resultados comparables.

Las formulaciones de amiodarona preparadas como se describieron se encontraron también como mas compatibles con los materiales del recipiente polimérico en

comparación con el producto de CORDARONA® diluido habitualmente comercializado. La figura 3 muestra la pérdida en porcentaje de la amiodarona debido a la adsorción después de un periodo de cinco meses a un año de almacenamiento en un recipiente plástico a 25° C. La concentración de la droga, la concentración del polisorbato 80, la configuración del recipiente, y el voluble de solución fueron virtualmente idénticos para ambas formulaciones. Bajo estas condiciones, el porcentaje de adsorción de droga para el producto de CORDARONA® (pH = 3.9) y las nuevas formulaciones de premezcla de amiodarona (pH = 3.0) se encuentra que son aproximadamente 4.3% y 1.6% respectivamente. Consecuentemente, significativamente se observa menos adherencia de droga a material polimérico con la nueva formulación de amiodarona premezclada.

Las formulaciones de amiodarona preparadas como se describieron anteriormente también formaron menos materia de partículas durante el tiempo en comparación con el producto de CORDARONA® comercializada habitualmente luego de la mezcla. La figura 4 muestra los conteos de partículas de 5µm medidos por el ensayo de conteo de partículas por oscurecimiento de luz (USP 788) después de

un periodo de uno a dos meses y cuatro a cinco meses en un recipiente plástico a 25° C para el producto de CORDARONA® comercializado luego de la mezcla (pH = 3.9) y las nuevas formulaciones de amiodarona premezcladas (pH = 3.0 y 2.5). El conteo de partícula insoluble total es mínimo para la presente invención, preferiblemente forma menos de 150 partículas, más preferiblemente menos de 100 partículas y más preferiblemente menos de 50 partículas durante el tiempo. El menor numero de partículas se observo en el rango de pH mas preferido (pH = 2.9 ~ 3.2) para la presente invención. Tendencias similares se observaron en los canales de tamaño de partícula de 2µm y 10µm.

Aunque las modalidades específicas se han ilustrado y descrito, numerosas modificaciones vienen a la mente sin apartarse significativamente del espíritu de la invención y el alcance de protección está solo limitado por el alcance de las reivindicaciones que la acompañan.

REIVINDICACIONES

1. Una solución para administración intravenosa que comprende:

amiodarona, como un ingrediente activo, solubilizado en un índice de concentración de desde 0.2 a 6 mg/ml, en una solución de agua para inyección y un tensoactivo no iónico; opcionalmente, un agente osmótico; y

en donde la solución no requiere dilución antes de administrarse y tiene un pH en el rango que va desde 2.9 a aproximadamente 3.2.
2. La solución de la reivindicación 1 en donde el agente osmótico se selecciona del grupo que consiste de dextrosa, manitol, sorbitol, glicerol, amino ácidos tales como glicina, y sales tales como cloruro de sodio.
3. La solución de la reivindicación 1 en donde la cantidad de tensoactivo no iónico esta en el rango desde aproximadamente 0.4 a aproximadamente 12 mg/ml.

4. La solución de la reivindicación 3 en donde el tensoactivo no iónico se selecciona del grupo que consiste de un polisorbato etoxilado tal como polisorbato 80, un copolímero de óxido de etileno/óxido de propileno, un aceite de castor polietoxilado, y un hidroestearato de polietilén glicol tal como Solutol® HS-15.
5. La solución de la reivindicación 4 en donde el tensoactivo no iónico es polisorbato 80.
6. La solución de la reivindicación 4 en donde el tensoactivo no iónico es un hidroestearato de polietilén glicol.
7. La solución de la reivindicación 1 en donde el pH de la solución es aproximadamente 3.1.
8. La solución de la reivindicación 2 en donde el pH de la solución es aproximadamente 3.1.
9. La solución de la reivindicación 3 en donde el pH de la solución es aproximadamente 3.1.

10. La solución de la reivindicación 4 en donde el pH de la solución es aproximadamente 3.1.

11. Una solución para administración intravenosa que comprende:

amiodarona, como un ingrediente activo, solubilizado en un índice de concentración que va desde 0.2 a 6 mg/ml, en una solución de agua para inyección y un tensoactivo no iónico; opcionalmente, un agente osmótico; y en donde la solución es una premezcla esterilizada.

12. La solución de la reivindicación 11 en donde el pH de la premezcla esterilizada esta en el rango de desde aproximadamente 2.9 a aproximadamente 3.2.

13. La solución de la reivindicación 12 en donde el pH de la premezcla esterilizada es aproximadamente 3.1.

14. La solución de la reivindicación 11 en donde la premezcla esterilizada se refrigera.

15. La solución de la reivindicación 14 en donde la premezcla esterilizada se mantiene a una temperatura dentro del rango de desde 3 a aproximadamente 10° C.

16. Una solución para administración intravenosa que comprende:

amiodarona, como un ingrediente activo, solubilizado en una solución de agua para inyección y un tensoactivo no iónico y en donde la solución no requiere de dilución antes de administrarse y tiene una degradación de droga durante el tiempo de menos del 3% por año a temperatura ambiente.

17. La solución de la reivindicación 16 en donde el pH de la solución esta dentro del rango de desde aproximadamente 2.9 a aproximadamente 3.2.

18. La solución de la reivindicación 17 en donde el pH de la solución es aproximadamente 3.1.

19. Una solución para administración intravenosa que comprende:

amiodarona, como un ingrediente activo, solubilizado a un índice de concentración de desde 0.2 a 6 mg/ml en una solución de agua para inyección y un tensoactivo no iónico;

opcionalmente un agente osmótico; y

en donde la solución no requiere de dilución antes de administrarse y tiene un índice de formación de impurezas totales de menos de aproximadamente 0.02% (p/v) impurezas totales/semana a temperatura ambiente.

20. La solución de la reivindicación 19 en donde el pH de la solución es aproximadamente 3.1.

21. La solución de la reivindicación 19 en donde el agente osmótico se selecciona del grupo que consiste de dextrosa, manitol, sorbitol, glicerol, amino ácidos tales como glicina, y sales tales como cloruro de sodio.

22. La solución de la reivindicación 19 en donde la cantidad de tensoactivo no iónico esta en el

rango desde aproximadamente 0.4 a aproximadamente 12 mg/ml.

23. La solución de la reivindicación 22 en donde el tensoactivo no iónico se selecciona del grupo que consiste de un polisorbato etoxilado tal como polisorbato 80, un copolímero de óxido de etileno/óxido de propileno, un aceite de castor polietoxilado, y un hidroestearato de polietilén glicol tal como Solutol® HS-15.

24. Una solución para administración intravenosa que comprende:

amiodarona, como un ingrediente activo, solubilizado en un índice de concentración de desde 0.2 a 6 mg/ml, en una solución de agua para inyección y un tensoactivo no iónico; opcionalmente, un agente osmótico; y

en donde la solución no requiere dilución antes de administrarse y tiene una adsorción de droga de menos del 3% en un recipiente plástico el cual tiene un índice de área de superficie plástica a volumen de solución de aproximadamente 4 cm^{-1} a temperatura ambiente.

25. La solución de la reivindicación 24 en donde el pH de la solución es aproximadamente 3.1.

26. Una solución para administración intravenosa que consiste de:

amiodarona, como un ingrediente activo, solubilizado en un índice de concentración de desde 0.2 a 6 mg/ml, en una solución de agua para inyección y aproximadamente 0.4-12 mg/ml de un tensoactivo no iónico; opcionalmente, un agente osmótico; y

en donde la solución tiene un pH dentro del rango de aproximadamente 2.9 a aproximadamente 3.2.

27. La solución de la reivindicación 26 en donde el pH de la solución es aproximadamente 3.1.

28. La solución de la reivindicación 27 en donde el agente osmótico se selecciona del grupo que consiste de dextrosa, manitol, sorbitol, glicerol, amino ácidos tales como glicina, y sales tales como cloruro de sodio.

29. La solución de la reivindicación 27 en donde el tensoactivo no iónico se selecciona del grupo que consiste de un polisorbato etoxilado tal como polisorbato 80, un copolímero de óxido de etileno/óxido de propileno, un aceite de castor polietoxilado, y un hidroestearato de polietilén glicol tal como Solutol® HS-15.

30. Una solución para administración intravenosa que comprende:

amiodarona, como un ingrediente activo, solubilizado a un índice de concentración de desde 0.2 a 6 mg/ml en una solución de agua para inyección y un tensoactivo no iónico;

opcionalmente un agente osmótico; y

en donde la solución no requiere de dilución antes de administrarse y tiene una formación de partícula insoluble mínima en un recipiente plástico a temperatura ambiente.

31. La solución de la reivindicación 30 en donde el pH de la solución es aproximadamente 3.1.

32. Un método para producir una solución de amiodarona adecuado para administración intravenosa que comprende las etapas de:

- (1) suministrar, como un ingrediente activo, una cantidad efectiva de la solución de amiodarona;
- (2) solubilizar el ingrediente activo en una solución de agua/tensoactivo para crear una solución acuosa;
- (3) diluir y enfriar la solución acuosa;
- (4) ajustar el pH de la solución acuosa con un ajustador de pH adecuado a un pH inicial dentro del rango de desde aproximadamente 2.9 a aproximadamente 3.2;
- (5) diluir adicionalmente la solución acuosa a la concentración de ingrediente final; y
- (6) llenar los recipientes adecuados con la solución.

33. El método de la reivindicación 32 y comprende además la etapa de mezclar dentro de la solución un agente osmótico

34. El método de la reivindicación 33 en donde el agente osmótico se selecciona del grupo que consiste de dextrosa, manitol, sorbitol, glicerol, amino ácidos, sales inorgánicas, y cualquier combinación de estos.

35. El método de la reivindicación 32 y comprende además la etapa de esterilizar la solución antes o después de la etapa de llenado, mediante cualquier método de esterilización adecuado.

36. El método de la reivindicación 32 en donde el pH de la solución se ajusta a aproximadamente 3.1.

RESUMEN

Se describe una solución parenteral premezclada para administración intravenosa que tiene amiodarona, como un ingrediente activo, solubilizado en una solución de agua para inyección y aproximadamente 0.4-12 mg/ml de un tensoactivo no iónico con un índice de concentración de desde 0.2 a 6 mg/ml. La solución opcionalmente puede incluir un agente osmótico. No se requiere dilución de la solución antes de administrar a un paciente y la solución empacada estéril tiene un pH inicial en el rango de desde 2.9 a aproximadamente 3.2, preferiblemente alrededor de 3.1. Adicionalmente, el método para producir la solución de amiodarona adecuada para administración intravenosa se describe adicionalmente.

1/4

índice total de formación de impureza durante
el tiempo a 25 C en un recipiente de vidrio

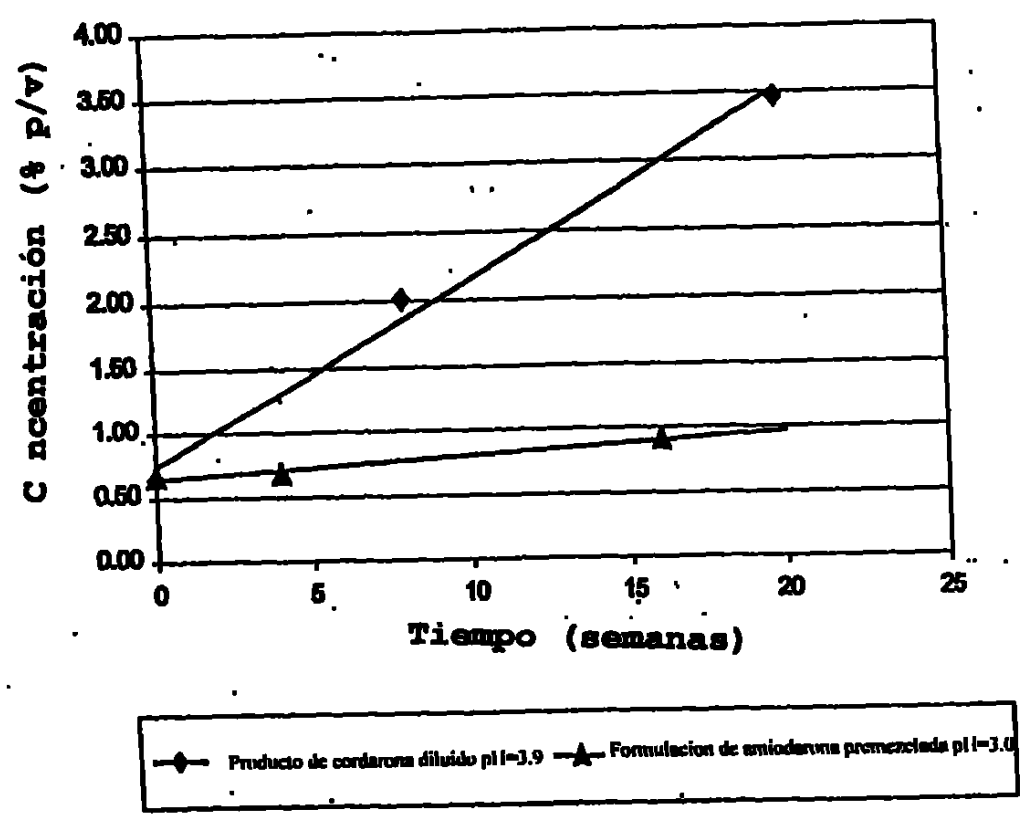


Figura 1

degradación de amiodarona durante el tiempo
en un recipiente plástico a 25 C

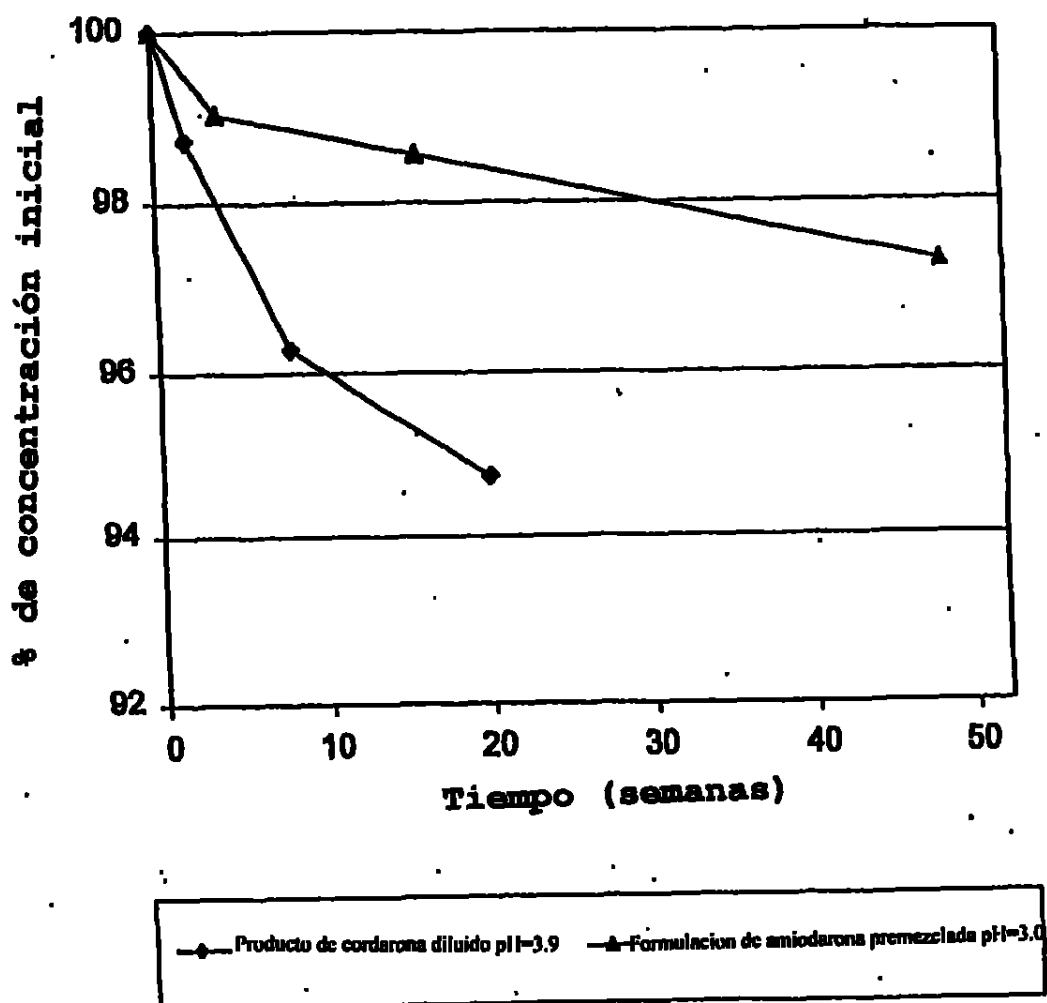


Figura 2

3/4

Percentage of Drug Adsorption at 25 C in a Plastic Container

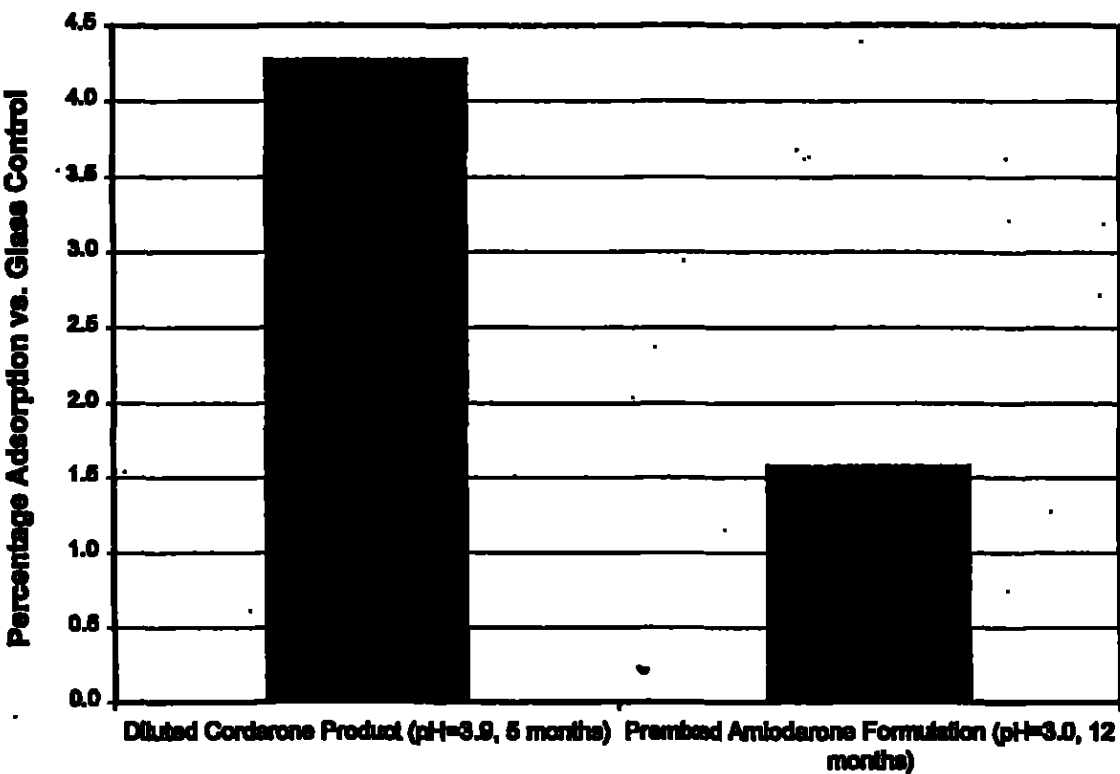


Figure 3

4/4

Conteos de partículas instrumentales de 5µm
para formulaciones de amiodarona en un
recipiente plástico a 25 C

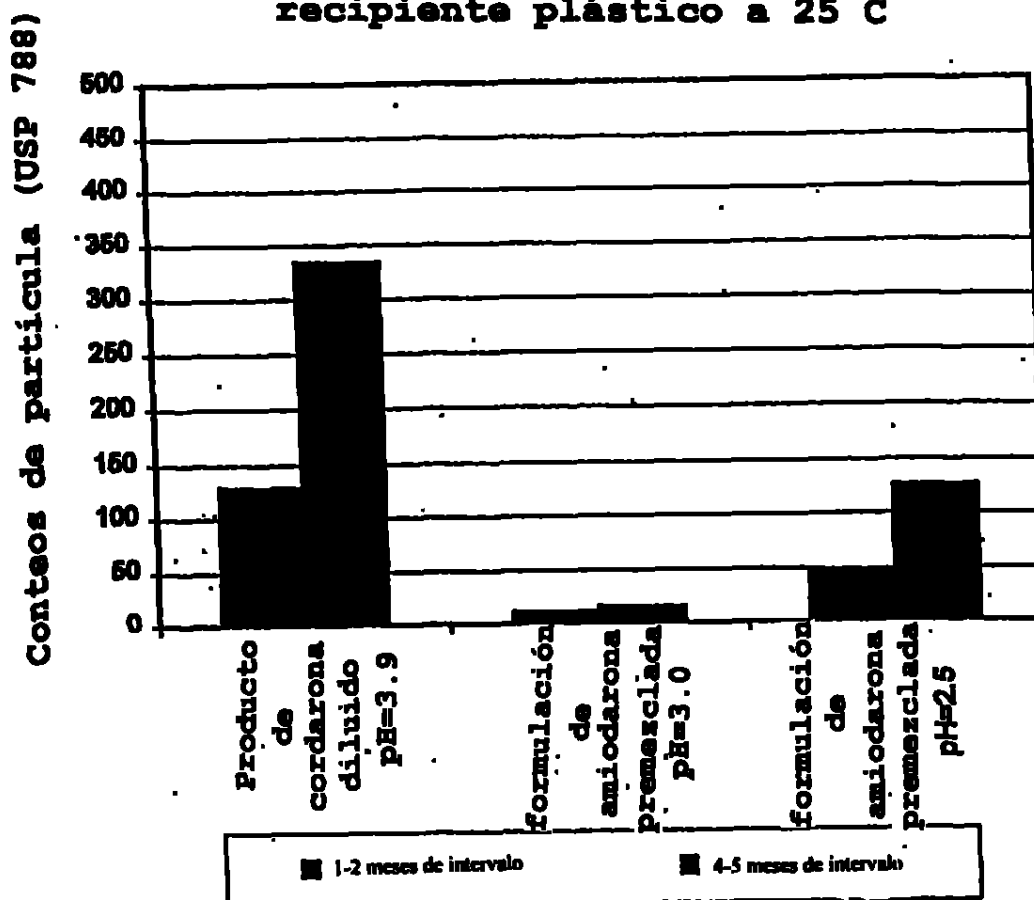


Figura 4



Expediente No		03085887	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Art final

72

HIT : 000176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 69,227
FECHA : SEPTIEMBRE 22 DE 2003

Radicacion : 03065887 00000000 Folios: 72
Fecha (AGD): 2003-09-25 17:04:21
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

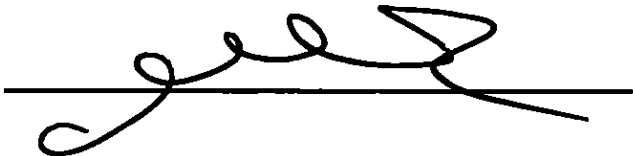
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15534390	22/09/2003	49,620,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SOM: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :



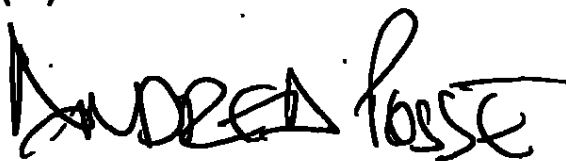
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

66 05873-041-009-9

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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:



Fecha:



76
74

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
EMILIO FERRERO
Apoderado
BAXTER INTERNATIONAL INC

Oficio N° 05977

ASUNTO:	Radicación N°	03-85887
	Solicitud internacional	PCT/US2002/10094
	Fecha inicio fase nacional	29/10/2003
	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.

2020 NOV 2003

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