



**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: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: **CRIERE, Bruno; NOURI, Nouredine; SUPLIE, Pascal; ZUCCARELLI, Jean-Marc y PILBRANT, Ake.**

Dirección: 12, rue Claude Debussy, F-27930 Gragny; 10, blvd de la République F-06400 Cannes; 11, rue du 8 mai 1945, F-27400 Montauroux; 128, chemin de la Parouquine, F-06800 Antibes y Snö-droppvägen 6. S-434 45 Kungsbacka.

Nacionalidad o Domicilio: Francia y Suiza

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/01370

Fecha: 10-07-02

⑥

Publicación Internacional No. WO 03/007917 A1

Fecha: 30-01-03

⑦

Título (54) "FORMULACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE BOMBA DE PROTON Y ANTIACIDOS"

⑧

Clasificación Internacional (51) A61K 9/26

⑨

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

16-07-01

(31) Número de Solicitud

01401896.4

Comprobante de Pago No. 04 - 472

Fecha: 06-01-04

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Declaraciones (Declaración bajo la Regla 4.17 PCT que acredita el traspaso de los Inventores al solicitante)
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Btá. T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04002774 00000000 Folios: 75
Fecha (GPD): 2004-01-16 16:04:20
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 04 - 472
FECHA : ENERO 6 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13591439	06/01/2004	8,162,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

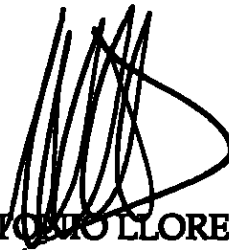
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

**JOSE ANTONIO LLOREDA****T.P. No. 10.784****Código 231**

4

TRADUCCION OFICIAL No. 253

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL. PODER OTORGADO A JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO por AstraZeneca Aktiebolag.

Firmado: Sonya Celebloglu
Coordinador de Trámites

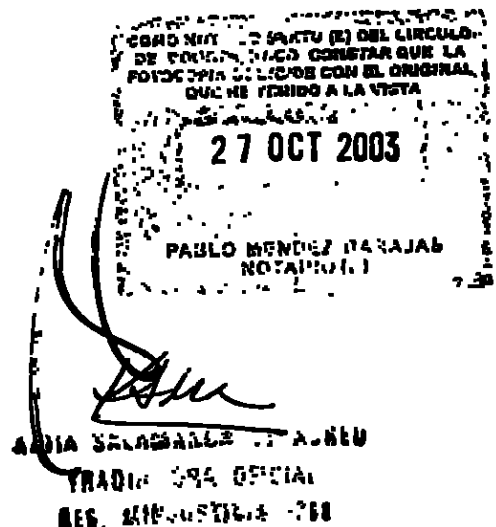
CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

CERTIFICADO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL.

Firmado: (Anne-Marie Bonde)
Notario Público

Fecha: Agosto 30, 2000

Sello: Notario Publico
Anne-Marie Bonde
Estocolmo



CONSULADO DE COLOMBIA

ESTOCOLMO, SUECIA

No. 002886

CERTIFICA la firma de **Anne-Marie Bonde**, como Notario Público de Estocolmo, Suecia.

Fecha: 09-01-2000

Firmado: **MARIA SMITH RUEDA**

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

CERTIFICACION EN ESPAÑOL DEL CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO, SUECIA, No. 209 SOBRE EL CARGO DE LA COORDINADORA DE TRAMITES DE ASTRAZENCA AB, 2000-09-01.

Firmado: **MARIA SMITH RUEDA**

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular **Maria Smith Rueda**, bajo el número **339696**, el día **19 de septiembre del 2000**.

Firmado: (Firma ilegible)

Jefe de Legalizaciones

Santafé de Bogotá, D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

27 SEP 20 A 11:32 a

RECEIVED
FBI - NEW YORK

COMO NOTARIO SEXTO (O) DEL CIRCULO
DE ROSOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

27 OCT 2003

PAGLO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

538668

6
Lut. abalg Tirmados, AstraZeneca Aktiebolag
AstraZeneca AB,
una sociedad organizada y existente de
conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en
S-151 85 Södertälje, Suecia

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 10. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones y reclamos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así como para sustituir el presente.

Dado y firmado

The undersigned,

AstraZeneca Aktiebolag
AstraZeneca AB, a corporation organized
and existing under the laws of Sweden,

of

S-151 85 Södertälje, Sweden

hereby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1 of article, 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to Industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps to the said end; to file petitions, declarations, claims, cancellations and administrative Injunction proceedings; to draw up specifications; to make amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests, and in case, of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required; and we hereby declare from now on valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property, as well as to substitute these presents.

Given and signed this

AstraZeneca AB

Sonya Celebioglu, Formalities Coordinator

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 19
Compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

A quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 19
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América STATE OF SWEDEN
Estado de {ss
Condado de STOCKHOLM

Hoy 30 de Agosto de 2000, compareció
SONYA CHELEBIOGLU, a quien conozco y de
quien me consta que el anterior documento, y
quien debidamente juramentado declaró y dijo que él
es Coordinadora de Formalidades

AB de AstraZeneca
la compañía nombrada en el documento, que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia,
Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad
de Estocolmo, Suecia, Condado de
Estados Unidos de América y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha determinado; que el
declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder; que el sello estampado por
él al pie de tal poder, en nombre y en representación
de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella y
que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en
Estado de , con fecha , y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 19 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of 19 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America STATE OF SWEDEN
State of {ss
County of STOCKHOLM

On this day of 30 of Aug. 2000, personally
Came SONYA CHELEBIOGLU
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the

Formalities of ASTRAZENECA AB
Coordinator, the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of SWEDEN, United States
of America, domiciled at the City of SODERTALJE,
County of , State of SWEDEN,
United States of America, and legally constituted for a
period of tenure not yet expired; that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of incorporation of said Corporation executed at
State of , under date of ,
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

Ex officio:

Anne-Marie Bondu
Notary Public

CERTIFICADO QUE DEBE EXPEDIR EL CONSUL DE COLOMBIA

El suscrito Cónsul de Colombia, C E R T I F I C A:

(1) Que ha tenido a la vista documentos que prueban la
existencia de _____
una _____
sociedad organizada de conformidad con las leyes del Estado de _____
_____, Estados Unidos de América,
domiciliada en _____
_____, Estados Unidos de América, y

COMO NOTARIO CAYO (A) DEL CIRCULO
ESTADO DE FLORIDA, HABO COPIADO EN LA
FOTOCOPIA CONFECCIONADA CON LA
QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 OCT 2003

(2) Que quien otorga el poder anexo esta debidamente
autorizado por dicha compañía para otorgarlo.

CONSUL DE COLOMBIA

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha.....2000-09-01..... No: 002886

Previa la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este docu-
mento es similar a la REGISTRADA aquí por

Aun.- Mario Bouge, Notario Publico,
Estocolmo, Suecia

M. Smith
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PAGADO	
Impuesto de Timbre	Siete dólares US\$ 7
Derechos Consulares	Quince dólares US\$ 15



EL CONSUL DE COLOMBIA

En Estocolmo, Suecia

CERTIFICA:

Que el señor Sonya Celebioglu

quien firma el documento que antecede ejercía para la
fecha el cargo de Coordinadora

de la Sociedad Agha Zeneca AS

que existe de conformidad con las leyes de Suecia

según se acreditó con los documentos que tuve a la vista.

Fecha.....2000-09-01..... No: 209

M. Smith
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PAGADO	
Impuesto de Timbre	Siete dólares US\$ 7
Derechos Consulares	Cien dólares US\$ 100



27 OCT 2003

JEFE DE LEGALACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

2000 SEP 19 12:51

RESPONSABLE DEL TEXTO
NO SE ASER

LA FINANCIA SE ENCONTRA EN EL
DOCUMENTO DE SEÑALADA
LAS FUNCIONES INDICADAS

369596

EXTERIOR
DIRECCION DE RELACIONES

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/01370

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7: A61K 9/26, A61K 9/16, A61K 31/4439, A61K 33/06, A61P 1/04

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC7: A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

SE, DK, FI, NO clases como arriba

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

WPI DATO, EPO-INTERNAL, PAJ, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, CA DATO

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 9725066 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), Julio 17, 1997 (17.07.97), resumen, ejemplo 1, reivindicaciones 1-10	1-36
Y	US 6106861 A (CHARLES CHAUVEAU ET AL), Agosto 22, 2000 (22.08.00), resumen, columna 1, líneas 35-60, columna 2, líneas 30-31, ejemplo 1	1-36
Y	US 6024981 A (RAJENDRA K. KHANKARI ET AL), Febrero 15, 2000 (15.02.00), resumen, columna 4, líneas 35-38, columna 5, líneas 57-59, columna 9, líneas 62-66, columna 14, líneas 16-33 y reivindicaciones 11, 17 y 19	1-36

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

*** Categorías especiales de documentos citados:**

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Octubre 21 de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

24-10-2002

Nombre y dirección de correo de ISA

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Funcionario autorizado

Ingrid Ek lund/E6

Tel. No. +46 8 782 25 00

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Julio 1998)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/SE 02/01370
C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,X	US 6328994 B1 (TOSHIHIRO SHIMIZU ET AL), Diciembre 11, 2001 (11.12.01) —	1-36
A	US 5817338 A (PONTUS JOHN ARVID BERGSTRAND ET AL), Octubre 6, 1998 (06.10.98) — —————	1-36

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE02/01370

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

- ☒ Reivindicaciones Nos.: 37
 porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
 Ver próxima hoja
- ☐ Reivindicaciones Nos.: 1
 porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
 Ver próxima hoja
- ☐ Reivindicaciones No.:
 porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

- ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
- ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
- ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
- ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
 ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/01370

Casilla I.1

La reivindicación 37 está relacionada a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por medio de cirugía o terapia / un método de diagnóstico practicado en el cuerpo humano o animal / Regla 39.1 (iv). Sin embargo, se ha llevado a cabo una investigación para esta reivindicación. La investigación se ha basado en los presuntos efectos del compuesto / composición.

Casilla I.2

La redacción "agente inhibidor de bomba de protón" está formulado en forma muy general como para permitir una investigación significativa. La investigación de la reivindicación 1 ha resultado, por lo tanto, incompleta (Ver Artículo 6). La investigación se ha enfocado en los agentes inhibidores de bomba de protón mencionados en las reivindicaciones 2 - 5.

15
12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

30/09/02

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/01370

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9725066 A1	17/07/97	AU 712669 B AU 1324197 A BR 9607350 A CA 2213996 A CN 1080125 B CN 1183047 A CZ 9702747 A EE 9700192 A EP 0813424 A HU 9904024 A IL 121651 D JP 11501950 T NO 974071 A NZ 325977 A PL 322175 A RU 2179453 C SE 9600071 D SK 116997 A TR 9700916 T TW 464514 B US 6183776 B ZA 9610935 A	11/11/99 01/08/97 30/12/97 17/07/97 06/03/02 27/05/98 18/03/98 16/02/98 29/12/97 28/05/00 00/00/00 16/02/99 17/10/97 25/02/99 19/01/98 20/02/02 00/00/00 06/05/98 00/00/00 00/00/00 06/02/01 08/07/97
US 6106861 A	22/08/00	AT 208616 T AU 708197 B AU 4930197 A AU 8865998 A BR 9811803 A CN 1264299 T DE 69802543 D,T DK 1003484 T EP 0896818 A EP 1003484 A,B SE 1003484 T3 ES 2167921 T FR 2766089 A,B HU 0003691 A IL 130339 D JP 3190299 B JP 11035450 A NZ 502228 A PT 1003484 T SI 20059 A TR 200000139 T WO 9904763 A	15/11/01 29/07/99 04/02/99 16/02/99 19/09/00 23/08/00 22/08/02 25/02/02 17/02/99 31/05/00 16/05/02 22/01/99 28/04/01 00/00/00 23/07/01 09/02/99 29/06/01 31/05/02 30/04/00 00/00/00 04/02/99
US 6024981 A	15/02/00	JP 2001524956 T US 6221392 B AU 726336 B AU 6896998 A EP 0975336 A WO 9846215 A	04/12/01 24/04/01 02/11/00 11/11/98 02/02/00 22/10/98

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 02/01370

14

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: A61K 9/26, A61K 9/16, A61K 31/4439, A61K 33/06, A61P 1/04
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)

IPC7: A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

WPI DATA, EPO-INTERNAL, PAJ, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, CA DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 9725066 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 17 July 1997 (17.07.97), abstract, example 1, claims 1-10 --	1-36
Y	US 6106861 A (CHARLES CHAUVEAU ET AL), 22 August 2000 (22.08.00), abstract, column 1, lines 35-60, column 2, lines 30-31, example 1 --	1-36
Y	US 6024981 A (RAJENDRA K. KHANKARI ET AL), 15 February 2000 (15.02.00), abstract, column 4, lines 35-38, column 5, lines 57-59, column 9, lines 62-66, column 14, lines 16-33 and claims 11, 17 and 19 --	1-36

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 October 2002

Date of mailing of the international search report

24-10-2002

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Ingrid Eklund/EÖ

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 02/01370

15

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	US 6328994 B1 (TOSHIHIRO SHIMIZU ET AL), 11 December 2001 (11.12.01) ---	1-36
A	US 5817338 A (PONTUS JOHN ARVID BERGSTRAND ET AL), 6 October 1998 (06.10.98) -- -----	1-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/01370

16

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 37
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☒ Claims Nos.: 1
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see next sheet
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box I.1

Claim 37 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/a diagnostic method practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compound/composition.

Box I.2

The wording "proton pump inhibiting agent" is too broadly formulated to permit a meaningful search. The search on claim 1 has therefore been incomplete (See Art 6). The search has been focused on the proton pump inhibiting agents mentioned in claims 2-5.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

30/09/02

International application No.
PCT/SE 02/01370

18

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO	9725066	A1	17/07/97	AU	712669 B	11/11/99
				AU	1324197 A	01/08/97
				BR	9607350 A	30/12/97
				CA	2213996 A	17/07/97
				CN	1080125 B	06/03/02
				CN	1183047 A	27/05/98
				CZ	9702747 A	18/03/98
				EE	9700192 A	16/02/98
				EP	0813424 A	29/12/97
				HU	9904024 A	28/05/00
				IL	121651 D	00/00/00
				JP	11501950 T	16/02/99
				NO	974071 A	17/10/97
				NZ	325977 A	25/02/99
				PL	322175 A	19/01/98
				RU	2179453 C	20/02/02
				SE	9600071 D	00/00/00
				SK	116997 A	06/05/98
				TR	9700916 T	00/00/00
				TW	464514 B	00/00/00
				US	6183776 B	06/02/01
				ZA	9610935 A	08/07/97
US	6106861	A	22/08/00	AT	208616 T	15/11/01
				AU	708197 B	29/07/99
				AU	4930197 A	04/02/99
				AU	8865998 A	16/02/99
				BR	9811803 A	19/09/00
				CN	1264299 T	23/08/00
				DE	69802543 D,T	22/08/02
				DK	1003484 T	25/02/02
				EP	0896818 A	17/02/99
				EP	1003484 A,B	31/05/00
				SE	1003484 T3	
				ES	2167921 T	16/05/02
				FR	2766089 A,B	22/01/99
				HU	0003691 A	28/04/01
				IL	130339 D	00/00/00
				JP	3190299 B	23/07/01
				JP	11035450 A	09/02/99
				NZ	502228 A	29/06/01
				PT	1003484 T	31/05/02
				SI	20059 A	30/04/00
US	6024981	A	15/02/00	TR	200000139 T	00/00/00
				WO	9904763 A	04/02/99
				JP	2001524956 T	04/12/01
				US	6221392 B	24/04/01
				AU	726336 B	02/11/00
				AU	6896998 A	11/11/98
				EP	0975336 A	02/02/00
				WO	9846215 A	22/10/98

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

30/09/02

International application No.
PCT/SE 02/01370

22
19

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6328994 B1	11/12/01	AU 3731699 A CA 2323680 A CN 1311669 T EP 1121103 A JP 2000281564 A JP 2000302681 A WO 9959544 A	06/12/99 25/11/99 05/09/01 08/08/01 10/10/00 31/10/00 25/11/99
US 5817338 A	06/10/98	AT 206044 T AU 695966 B AU 2993795 A BR 9506018 A CA 2170647 A CN 1134666 A CZ 289804 B CZ 9600732 A DE 723436 T DE 69522921 D,T DK 723436 T EE 3305 B EP 0723436 A,B SE 0723436 T3 EP 1078628 A ES 2100142 T FI 961057 A GR 97300014 T HR 950349 A,B HU 75775 A HU 9600573 D IL 114450 A JP 9502739 T NO 960950 A NZ 289948 A PL 180395 B PL 313387 A PT 723436 T RU 2160094 C SE 9402432 D SI 723436 T SK 30196 A TR 960033 A TW 450813 B WO 9601623 A ZA 9505548 A SE 9402433 D	15/10/01 27/08/98 09/02/96 02/09/97 25/01/96 30/10/96 17/04/02 17/07/96 11/09/97 11/04/02 26/11/01 15/12/00 31/07/96 28/02/01 16/06/97 29/03/96 31/05/97 30/06/97 28/05/97 00/00/00 22/09/99 18/03/97 07/03/96 27/07/97 31/01/01 24/06/96 28/02/02 10/12/00 00/00/00 00/00/00 10/09/97 00/00/00 00/00/00 25/01/96 08/01/96 00/00/00

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

30 de Enero de 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/007917 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 9/26, 9/16,
31/4439, 33/06, A61P 1/04

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE02/01370

(22) Fecha de Registro Internacional: 10 de Julio de 2002
(10.07.2002)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

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, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente
eurossiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR)
patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

(30) Información de Prioridad:
01401896.4 16 de Julio de 2001 (16.07.2001) EP

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto
Estados Unidos de América): ASTRAZENECA AB
[SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores: y

(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de América
únicamente): CRIERE, Bruno [FR/FR]; 12, rue Claude
Debussy, F-27930 Gravigny (FR). NOURI, Nourredine
[FR/FR]; 10, blvd de la République F-06400 Cannes (FR).
PILBRANT, Åke [SE/SE]; Snö-droppvägen 6. S-434 45
Kungälv (SE). SUPLIE, Pascal [FR/FR]; 11, rue du 8
mai 1945, F-27400 Montauve (FR). ZUCCARELLI, Jean-
Marc [FR/FR]; 126, chemin de la Parouquine, F-06600
Antibes (FR).

(74) AGENTE; GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY;
AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (nacionales): 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,

— relativa al derecho del solicitante de solicitar y obtener
una patente (Regla 4.17(ii)) para las siguientes
designaciones 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,
patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), patente eurossiatica (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, BG, CH,
CY, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, SK, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
— de la calidad de inventor (Regla 4.17(iv)) para Estados Unidos
únicamente

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a
"Las Notas Gulas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen
al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "FORMULACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE BOMBA DE
PROTON Y ANTIACIDOS"

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con una tableta multiparticulada, que se desintegra en la boca y que contiene: 1) un agente inhibidor de bomba de protón, en particular del tipo benzimidazol, en la forma de microgránulos entéricos cubiertos, cuyos gránulos entéricos cubiertos son recubiertos con al menos un recubrimiento de barrera, como por ejemplo una película protectora basada en un copolímero metacrílico, ii) al menos un antiácido en forma de gránulos, por ejemplo basados en CaCO_3 y/o $\text{Mg}(\text{OH})_2$ y/o $\text{Al}(\text{OH})_3$; y iii) una mezcla de excipientes que comprende al menos un agente desintegrador, un agente diluyente, un lubricante, y opcionalmente un agente de tragado, un agente permeabilizante, endulzantes, saborizantes y colores. Adicionalmente, la presente invención esta dirigida a procesos para la manufactura de la tableta y su aplicación en el tratamiento de desórdenes gastrointestinales.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
30 January 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/007917 A1(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/26, 9/16,
31/4439, 33/06, A61P 1/04

(21) International Application Number: PCT/SE02/01370

(22) International Filing Date: 10 July 2002 (10.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
01401896.4 16 July 2001 (16.07.2001) SE(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CRIERE, Bruno
[FR/FR]; 12, rue Claude Debussy, F-27930 Gragny (FR).
NOURI, Noorredine [FR/FR]; 10, Blvd de la République,
F-06400 Cannes (FR). PILBRANT, Åke [SE/SE]; Snö-
dräppvägen 6, S-434 45 Kungälv (SE). SUPLIE, Pas-
cal [FR/FR]; 11, rue du 8 mai 1945, F-27400 Montauve
(FR). ZUCCARELLI, Jean-Marc [FR/FR]; 126, chemin
de la Paroquiale, F-06600 Antibes (FR).(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).(81) Designated States (national): AT, AC, 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, GI,
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, PI, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations: AF,
AG, AI, 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, GI, 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, PI, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW. ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GI, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)

Published:

— with international search report

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

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING A PROTON PUMP INHIBITOR AND ANTACIDS

(57) Abstract: The present invention deals with a multiparticulate tablet, which disintegrates in the mouth containing: i) a proton pump inhibiting agent, in particular of the benzimidazole type, in the form of enteric coated microgranules, which enteric coated granules are overcoated with at least one barrier coating, such as for instance a methacrylic copolymer-based protective film; ii) at least one antacid in the form of granules, for instance based on CaCO₃ and/or Mg(OH)₂ and/or Al(OH)₃; and, iii) a mixture of excipients comprising at least one disintegrating agent, one diluent agent, a lubricant, and optionally a swelling agent, a permeabilising agent, sweeteners, flavourings and colours. Furthermore, the present invention is directed to processes for the manufacture of the tablet and its use in the treatment of gastrointestinal disorders.

WO 03/007917 A1

25
22

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100420-1 W0	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/SE02/01370	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 10.07.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 16.07.2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC: A61P 25/18, A61P 25/28 A61K 9/26, A61K 9/16, A61K 31/4439, A61K 33/06, A61P 1/04		
Solicitante ASTRAZENECA AB		

1.	Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2.	Este REPORTE consta de un total de <u>8</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.

3.	Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☒ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☒ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
----	--

Fecha de presentación de la demanda 29.01.2003	Fecha de terminación de este reporte 30.09.2003
Nombre y dirección de correo de IPEA/SE Patent- och registreringsverket Telex Box 5055 17978 S-102 42 STOCKHOLM PATOREG-S Fax No. 08-667 72 88	Funcionario autorizado Ingrid Eklund/BS Teléfono No. 08-782 25 00

I. Base del informe

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente

☐ la descripción:

páginas _____, como originalmente se presentaron

páginas _____, presentadas con la demanda

páginas _____, presentadas con la carta de _____

☐ las reivindicaciones:

páginas _____, como originalmente se presentaron

páginas _____, según se enmendaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19

páginas _____, presentadas con la demanda

páginas _____, presentadas con la carta de _____

☐ los dibujos:

páginas _____, como originalmente se presentaron

páginas _____, presentadas con la demanda

páginas _____, presentadas con la carta de _____

☐ la secuencia que enumera parte de la descripción:

páginas _____, como originalmente se presentaron

páginas _____, presentadas con la demanda

páginas _____, presentadas con la carta de _____

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma _____ el cual es:

☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).

☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).

☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se registró.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. ☐ Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas _____

☐ las reivindicaciones, Nos. _____

☐ los dibujos, página/fig _____

5. ☐ Este informe ha sido establecido como si (algunas) las enmiendas no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se registró, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)).**

* Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo 14 a las que se hace referencia en este informe como "presentadas originalmente" y se anexan a este informe ya que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17).

** Cualquier página de remplazo que contenga dichas enmiendas debe hacerse referencia bajo el ítem I y anexarse a este reporte.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.

PCT/SE02/01370

24

II. Prioridad

1. ☐ Este reporte se ha establecido como si no se hubiera reivindicado ninguna prioridad debido a la no presentación de lo solicitado dentro del plazo previsto:

☐ copia de la primera solicitud cuya prioridad se ha reivindicado (Norma 66.7(a)).

☐ traducción de la primera solicitud cuya prioridad se ha reivindicado (Norma 66.7(b)).

2. ☐ Este reporte se ha establecido como si no se hubiera reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se encontró que la prioridad es inválida (Norma 64.1).

Por consiguiente, y para los propósitos de este reporte, la fecha de radicación internacional anteriormente citada se considerará como la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

La prioridad se considera válida para todas las partes de la solicitud, excepto para la elección de un derivado celulósico como un disolvente, i.e. parte de la reivindicación 17 y reivindicación 19.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.

25

PCT/SE02/01370

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas ya sea que la invención reivindicada aparezca como novedad, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

☐ toda la solicitud internacional,

☒ las reivindicaciones Nos. 1, 37

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 37 se relacionan con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar internacional (especificar):

Ver regla PCT 67.1. (iv).: Método para el tratamiento del cuerpo humano o animal por medio de cirugía o terapia, así como métodos de diagnóstico.

☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. 1

son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

La opinión es basada en la realización de la búsqueda concerniente a los agentes inhibidores surtidores de la bomba de protón listada en reivindicaciones 2-5.

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. _____ están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. _____

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL		Solicitud internacional No. PCT/SE02/01370	26
V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación			
1. Afirmación			
Novedad (N)	Reivindicaciones	<u>1-36</u>	SI
	Reivindicaciones	_____	NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	<u>8-13, 29, 32</u>	SI
	Reivindicaciones	<u>1-7, 14-29, 31, 33-36</u>	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	<u>1-36</u>	SI
	Reivindicaciones	_____	NO
2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)			
La opinión se basa en el reporte internacional de investigación.			
Los documentos considerados relevantes:			
A. WO9725066			
B. US6106861			
C. US6024981			
D. US5817338			
El Documento A se refiere a una forma de dosis farmacéutica oral que comprende un inhibidor de bomba de proton susceptible al ácido y uno o más agentes antiácidos o un alginato en una formulación fija. El inhibidor de bomba de proton está protegido por una capa de recubrimiento entérico y un recubrimiento, y el antiácido está formado en gránulos. Los materiales para la capa de recubrimiento son seleccionados entre otros por hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, acetato de polivinilo, etc. El recubrimiento está diseñado para evitar la aglomeración y proteger la capa de recubrimiento entérico. La formulación puede estar en forma de una dosis unitaria múltiple. Ver el resumen (abstract), página 18, líneas 19 – 28 y el ejemplo 1. El documento B se refiere a una tableta multipartícula rápidamente desintegrable, la cual se desintegra en la boca en menos de 40 segundos. El ingrediente activo es recubierto con un agente recubriente. La tableta también contiene un agente diluyente soluble como el manitol, sorbitol o maltitol. El recubrimiento del agente activo comprende al menos un polimetacrilato y polímeros de celulosa, El agente de desintegración usado es la pilivinilpirrolidona reticulada. De acuerdo con los ejemplos, también se usa saborizante, endulzante y lubricante. Ver e			

VII. Ciertos defectos en la solicitud internacional

Se han encontrado los siguientes defectos en la forma o contenido de la aplicación industrial:

La reivindicación 1 no cumple con los requerimientos del Artículo 6 PCT en el cual el asunto por el cual se busca la protección no está definido claramente. La reivindicación intenta definir el tópico – asunto en términos del resultado a ser alcanzado que simplemente equivale a la declaración del problema subyacente. Se deben adicionar las características técnicas necesarias para alcanzar este resultado.

Casilla adicional**(A usarse cuando el espacio en cualquier casilla anterior no es suficiente)****Continuación de: Casilla V**

Resumen, columna 1, líneas 35-60, columna 2, líneas 30-31 y ejemplo 1.

El Documento C también enseña el uso de ingredientes activos recubiertos en tabletas que se disuelven rápidamente en la boca. Ver el resumen. El Documento D representa el estado de la técnica y muestra el uso de ompeprazole en una forma de dosis de unidades múltiples.

Se considera que el Documento A representa lo más cercano a la técnica previa.

La diferencia entre la presente aplicación y el documento A es el tipo de formulación. El documento A usa una formula fija en forma de una dosis en tabletas de unidad múltiple que contiene un inhibidor de bomba de protón y un antiácido. Sin embargo, el documento no enseña el uso de una tableta multipartícula que se desintegra en la boca.

En el documento B hay información relacionada a la composición de las tabletas multipartícula rápidamente desintegrables.

Por lo tanto, un experto en la técnica, en pos de una tableta multipartícula rápidamente desintegrable que contiene un inhibidor de bomba de protón y un antiácido, usaría la información contenida en el documento B y así, llegaría a la composición que contiene un inhibidor de bomba de protón y un antiácido, en donde el inhibidor de bomba de protón tiene una capa separadora, un recubrimiento entérico y un recubrimiento; y que el antiácido se presenta en forma de gránulos. La tableta adicionalmente contendría un relleno, desintegrador, saborizante, endulzante y lubricante, y la formulación resultante se desintegraría en la boca en 40 segundos.

Por lo tanto, las reivindicaciones 1-7, 14-29, 31 y 33 -36 carecen del requerimiento de nivel inventivo sobre los documentos A y B.

La reivindicación 1 intenta definir el recubrimiento de barrera en términos del resultado a ser alcanzado que simplemente equivale a la declaración del problema subyacente. Se considera que tal definición no es lo suficientemente específica en cuanto al tipo de composición para la cual se busca la protección. Sin embargo, las reivindicaciones 8-13, 29-30 y 32 incluyen la selección de un polímero para el recubrimiento de barrera. Esta reivindicación revela el uso de una película con base en un copolímero metacrílico. Dicha película no es revelada en ninguno de los documentos A-D.

Casilla adicional

(A usarse cuando el espacio en cualquier casilla anterior no es suficiente)

Continuación de: Casilla V

Por consiguiente, se considera que las reivindicaciones 8-13, 29-30 y 32 cumplen los requerimientos de novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

CODE	DATE	NTD
ANKOM 09 OCT 2003 GIPS		
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

Applicant's or agent's file reference 100420-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/SE02/01370	International filing date (day/month/year) 10.07.2002	Priority date (day/month/year) 16.07.2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC ₇ A61K 9/26, A61K 9/16, A61K 31/4439, A61K 33/06, A61P 1/04		
Applicant AstraZeneca AB et al		

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 8 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of: sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☒ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 29.01.2003	Date of completion of this report 30.09.2003
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5035 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. 08-667 72 88 Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1998)	Authorized officer Ingrid Eklund/BS Telephone No. 08-782 25 00

Telex
17578
PAROREG-S

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/01370

31

1. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement) under article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

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

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

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

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

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

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheet/fig _____

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

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

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

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/01370

32

II. Priority

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:

☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a)).

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b)).

2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1).

Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

The priority claim is considered valid for all parts of the application, except for the choice of a cellulosic derivative as diluent, i.e. part of claim 17 and claim 19.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/01370

33

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1, 37

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 37

relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

See PCT Rule 67.1.(iv).: Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

☒ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. 1 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

The opinion is based on the search performed concerning the proton pump inhibiting agents listed in claims 2-5.

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/01370

34

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

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>1-36</u>	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	<u>8-13, 29, 32</u>	YES
	Claims	<u>1-7, 14-29, 31, 33-36</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-36</u>	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

The opinion is based on the international search report.

Documents considered relevant:

- A. WO9725066
- B. US6106861
- C. US6024981
- D. US5817338

Document A concerns an oral pharmaceutical dosage form comprising an acid susceptible proton pump inhibitor and one or more antacid agents or an alginate in a fixed formulation. The proton pump inhibitor is protected by an enteric coating layer and an overcoating and the antacid is formed into granules. The materials for the over-coating layer are chosen among e.g. hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, polyvinyl acetate etc. The overcoating is designed to prevent agglomeration and to protect the enteric coating layer. The formulation may be in the form of a multiple unit dosage form. See the abstract, page 18 lines 19-28 and example 1.

Document B pertains to a rapidly disintegrable multiparticulate tablet which disintegrates in the mouth in less than 40 seconds. The active ingredient is coated with a coating agent. The tablet also contains a soluble diluent agent, e.g. mannitol, sorbitol or maltitol. The coating of the active agent comprises at least one of polymethacrylates and cellulose polymers. The disintegration agent used is cross-linked polyvinylpyrrolidone. According to the examples, flavour, sweetener and lubricant are also used. See the

.../...

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/01370

58
35

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Claim 1 does not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The claim attempts to define the subject-matter in terms of the result to be achieved which merely amounts to a statement of the underlying problem. The technical features necessary for achieving this result should be added.

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box V

abstract, column 1 lines 35-60, column 2 lines 30-31 and example 1.

Document C also teaches the use of coated active ingredients in tablets that dissolves rapidly in the mouth. See the abstract. Document D represents the state of the art, and shows the use of omeprazole in a multiple units dosage form.

Document A is considered to represent the closest prior art.

The difference between the present application and document A is the type of formulation. Document A utilizes a fixed formulation in the form of a multiple unit tableted dosage form that contains a proton pump inhibitor and an antacid. The document does not, however, teach the use of a multiparticulate tablet which disintegrates in the mouth.

In document B, there is information concerning the composition of rapidly disintegratable multiparticulate tablets.

A person skilled in the art would, therefore, in the quest of a rapidly disintegratable multiparticulate tablet which contains a proton pump inhibitor and an antacid, use the information provided by document B and thus arrive at a composition which contains a proton pump inhibitor and an antacid, where the proton pump inhibitor has a separating layer, an enteric coating and an overcoating, and the antacid is present in the form of granules. The tablet would further contain filler, disintegrator, flavouring, sweetener and lubricant, and the resulting formulation would disintegrate in the mouth within 40 seconds.

Therefore, claims 1-7, 14-29, 31 and 33-36 lack the requirement of inventive step over documents A and B.

Claim 1 attempts to define the barrier coating in terms of the result to be achieved which merely amounts to a statement of the underlying problem. Such definition is not considered to be specific enough as to the type of composition for which protection is sought. However, claims 8-13, 29-30 and 32 involve the choice of polymer for the barrier coating. These claims reveal the use of a methacrylic copolymer-based film. Such a film is not disclosed in any of documents A-D.

.../...

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/01370

40
32

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of box V

Therefore, claims 8-13, 29 and 32 are considered to fulfil the requirements of novelty, inventive step and industrial applicability.

FORMULACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE BOMBA DE PROTON Y ANTIÁCIDOS

La presente invención se relaciona con una tableta multiparticulada, que se desintegra en la boca y que contiene: 1) un agente inhibidor de bomba de protón, en particular del tipo benzimidazol, en la forma de microgránulos entéricos cubiertos, cuyos gránulos entéricos cubiertos son recubiertos con al menos un recubrimiento de barrera, como por ejemplo una película protectora basada en un copolímero metacrílico, ii) al menos un antiácido en forma de gránulos, por ejemplo basados en CaCO_3 y/o $\text{Mg}(\text{OH})_2$ y/o $\text{Al}(\text{OH})_3$; y iii) una mezcla de excipientes que comprende al menos un agente desintegrador, un agente diluyente, un lubricante, y opcionalmente un agente de tragado, un agente permeabilizante, endulzantes, saborizantes y colores. Adicionalmente, la presente invención esta dirigida a procesos para la manufactura de la tableta y su aplicación en el tratamiento de desórdenes gastrointestinales

FORMULACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE BOMBA DE PROTON Y ANTIÁCIDOS

Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con nuevas preparaciones farmacéuticas orales para uso especialmente en la prevención y tratamiento de desordenes gastrointestinales. Las preparaciones presentes comprenden una combinación de un inhibidor de bomba de protón y un agente antiácido en una forma de dosis de tableta que se desintegra en la boca.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a los procesos de preparación de dichas tabletas y a su uso en el tratamiento de desordenes gastrointestinales.

Antecedentes de la invención y técnica previa

Se han usado diferentes métodos y agentes para tratar y/o erradicar los desórdenes gastrointestinales. Estos incluyen dietas especiales, abstención de ingesta de ciertos alimentos, ejercicio, meditación y administración de diferentes agentes farmacéuticos como antiácidos, antagonistas de H_2 y antimicrobianos. Uno de los principales tratamientos de hoy en día incluye una clase de agentes farmacéuticos referidos como inhibidores de bomba de protón que se ha desarrollado para el tratamiento de desordenes gastrointestinales. Los inhibidores de bomba de protón son agentes que reprimen la secreción de ácido gástrico por medio de la inhibición irreversible del sistema de enzima H^+/K^+ - ATPasa en la célula parietal.

Sin embargo, dada la preponderancia y la incidencia de los desordenes gastrointestinales, la dificultad para el tratamiento de muchos pacientes que sufren

dichos desordenes y la resistencia potencial a los regímenes que contienen antibióticos, existe una necesidad continua de tratamientos seguros y efectivos, que sean convenientes, tengan buena aceptación de los pacientes y que provean alivio a los individuos a su malestar.

La administración de un inhibidor de bomba de protón y un agente antiácido en masa llevado a cabo simultánea pero separadamente se ha descrito en la solicitud de patente WO 98/23272. El agente antiácido en masa es una combinación de un agente antiácido con un compuesto alginato. La administración de 40 mg de omeprazol diariamente durante aproximadamente 28 días y, la administración de una tableta de Gaviscon® cuatro veces al día durante aproximadamente 28 días, para entregar un total de 1280 mg de hidróxido de aluminio y 320 mg de silicato de magnesio, se ha descrito más precisamente. Este tratamiento provee una terapia que muestra una mala aceptación del paciente debido al alto número de dosis diarias. Además, aparecen problemas adicionales de aceptación cuando el inhibidor de bomba de protón y el agente antiácido en masa son administrados a diferentes períodos de tiempo y consisten en diferentes formulaciones galénicas.

La administración de dos o incluso más tabletas diferentes al paciente no es conveniente o satisfactoria para lograr los resultados más óptimos.

WO 97/25066 revela una forma de dosis en tableta múltiple, oral que comprende un inhibidor de bomba de protón susceptible al ácido y uno o más agentes antiácidos o un alginato en una formulación combinada fija, en donde el inhibidor de bomba de protón está en forma de unidades en capas individuales con recubrimiento entérico. Las unidades también pueden comprender una capa separadora opcional entre el inhibidor de bomba de protón y el recubrimiento entérico. El agente antiácido es por ejemplo una mezcla de hidróxido de magnesio y carbonato de calcio o una mezcla de hidróxido de aluminio y carbonato de calcio.

La capa de recubrimiento entérico que cubre las unidades individuales de dicho inhibidor de bomba de protón susceptible, tiene propiedades tales que la compresión de las unidades a tabletas no afecta significativamente la resistencia al ácido de las unidades en capas individuales de recubrimiento entérico.

La forma de dosis de unidades múltiples en tabletas efervescentes también se ha descrito en WO 97/25030. Las unidades en capas de recubrimiento entérico que contienen la sustancia activa son mezcladas con constituyentes de tableta efervescente. La compresión no afecta significativamente la resistencia al ácido de los pellets en capas con recubrimiento entérico, que pueden adicionalmente ser recubiertos con una o más capas de recubrimiento. Dicho recubrimiento mejora la compresibilidad durante el proceso de tableteado.

Las tabletas orales de multipartículas desintegrables ya se han descrito en EP548356, EP1003484, WO 00/27357 y WO 00/51568, cuyo contenido se adjunta a este para referencia. El ingrediente activo se encuentra en forma de microcristales recubiertos o microgránulos recubiertos.

El Omeprazol y más en general, los inhibidores de bomba de protón del tipo benzamidazol deben ser protegidos con un polímetro gastro-resistente (capa de recubrimiento entérico). Las películas entéricas no muestran flexibilidad, de forma que el esfuerzo de compresión pueda ceder y romper la película. Por lo tanto, es necesario usar una técnica de tableteado que soporte el esfuerzo de compresión y mantenga la resistencia al ácido de la formulación después de la compresión de los pellets. Dicha tecnología de formulación esté descrita en WO 96/01623 adjunta a este como referencia. En el caso de las tabletas orales de multipartículas desintegrables, se ha encontrado que también es necesario evitar la degradación de la película de recubrimiento entérico por penetración de la saliva en la película. Esto provoca altos problemas estabilidad. También se ha encontrado que

después de la desintegración de la tableta en la boca y su tragado, los agentes antiácidos hacen que el pH del contenido gástrico se eleve a un valor suficiente como para provocar la solubilización del recubrimiento de la capa entérica. Para resolver los problemas mencionados anteriormente, la presente invención provee una capa de barrera para cubrir la película de recubrimiento entérico.

Resumen de la Invención

El primer objetivo de la invención es proveer una tableta multipartícula que contenga un inhibidor de bomba de protón y un agente antiácido que se desintegre en la boca y que provea una buena sensación en la boca.

Otro objeto de la presente invención es asegurar la estabilidad de la película de recubrimiento entérico dentro de la tableta oral desintegrable que contiene el agente antiácido junto con los gránulos del inhibidor de bomba de protón con recubrimiento entérico, durante el almacenamiento.

También es objeto de la presente invención asegurar la integridad de la película entérica que recubre los microgránulos del inhibidor de bomba de protón durante su uso. El pH local en la parte del antiácido de la tableta es de aproximadamente 9. Se aplica una barrera para proteger el recubrimiento entérico de la disolución y/o desintegración en la boca y/o estómago antes de que los microgránulos sean transportados al intestino delgado. Las tabletas, según la presente invención, también deben mostrar propiedades entéricas satisfactorias de los microgranulos entéricos, y proveer una disolución rápida del inhibidor de bomba de protón en el intestino delgado.

La presente invención trata particularmente con tabletas de multipartícula que se desintegran en la boca y que contienen:

- i) Un agente inhibidor de bomba de protón, en particular del tipo benzimidazole, en forma de microgránulos en capas de recubrimiento

entérico que son recubiertos con al menos un recubrimiento de barrera que proteja el recubrimiento entérico de la disolución y/o desintegración durante el transporte de los microgránulos al intestino delgado;

- ii) Al menos un antiácido en forma de gránulos, y;
- iii) Una mezcla de excipientes que comprenden al menos un agente desintegrador, un agente diluyente y un lubricante.

Opcionalmente, las tabletas de multipartícula incluyen un agente de tragado, un agente permeabilizante, endulzantes, saborizantes, agentes enfriadores y colores.

El término "inhibidor de bomba de protón", como se usa aquí, se refiere a cualquier agente de la clase de compuestos anti-secretorios que inhiben la secreción del ácido gástrico por medio de la inhibición irreversible del sistema de enzima H^+/K^+ -ATPasa en la célula parietal.

Estos agentes bloquean el paso final de la producción de ácido en relación con la secreción ácida tanto basal como estimulada independiente del estímulo. Los inhibidores de bomba de protón del tipo benzimidazol se describen en más detalle en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Vol. II, 19 Edición, 892-3 (1995), incorporada en este como referencia.

Los inhibidores de bomba de protón son susceptibles a la degradación y/o transformación en ácido reaccionando en un medio neutro y, por lo tanto, deben estar protegidos del contacto con el jugo de ácido gástrico por medio de una capa de recubrimiento entérico.

El Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, leminoprazol y las mezclas de estos son inhibidores de bomba de protón, que son preferidos para uso en la presente invención. El inhibidor de bomba de protón se puede usar en forma de su racémico o un enantiómero simple, en la forma no salina o en forma de una sal alcalina del racemato o uno de sus enantiómeros simples. El

Omeprazol, en particular, la sal de magnesio de este, o el isómero (S) del omeprazol en forma de sal de magnesio, es el más preferido.

Según una realización preferida, el agente inhibidor de bomba de protón se prepara en forma de microgránulos en capas de recubrimiento entérico que consiste de un núcleo que incluye dicho agente opcionalmente en mezcla con un compuesto de reacción alcalina. El núcleo es cubierto por capas separadoras y por una capa de recubrimiento entérico, y los microgránulos con recubrimiento entérico, son a su vez recubiertos con recubrimiento de barrera, como por ejemplo una película de base copolímero metacrílico.

La distribución del tamaño de partícula de los microgránulos en capas con recubrimiento entérico está entre 100 y 800 μm , preferiblemente entre 200 y 500 μm , y más preferiblemente hacia los 500 μm . Adicionalmente, el recubrimiento de barrera es preferiblemente una película de base copolímero metacrílico. Esta película de barrera se obtiene preferiblemente de un líquido cubriente de partículas de copolímeros en donde al menos el 90% de las partículas tienen un tamaño de partícula menor a 315 μm . El líquido cubriente preparado es, ya sea con base en agua o preparado con solventes orgánicos, preferiblemente una dispersión con base en agua, debido a asuntos ambientales. Este líquido cubriente también debe ser apto para ser rociado con un equipo de rociado convencional.

El recubrimiento de barrera de base copolímero metacrílico comprende preferiblemente un copolímero butil metacrilato/(2-dimetilaminoetil)metacrilato/metil metacrilato (1:2:1).

Para el uso como recubrimiento de barrera se prefiere el Eudragit® que es un polímero pH-dependiente. Un recubrimiento de barrera que comprende Eudragit® E-PO se puede hacer flexible mecánicamente y, cuando es aplicado en

cantidades ascendentes a los microgránulos de inhibidor de bomba de protón en capas de recubrimiento entérico, provee el correspondiente incremento en la liberación (disolución) retrasada del recubrimiento de barrera. De esta forma se pueden obtener diferentes tiempos para la disolución retrasada del recubrimiento de barrera en un pH de medio alcalino, manteniendo las propiedades del recubrimiento entérico de los microgránulos de omeprazol, así como la buena resistencia al ácido y la rápida disolución en la prueba de etapa de buffer en un pH de 6.8 del monograma USP. El Eudragit® E-PO es un copolímero metacrílico obtenido por la molienda del Eudragit® E 100, produciendo una presentación en polvo fino. El recubrimiento de barrera también puede incluir una combinación de copolímeros metacrílicos, como por ejemplo el Eudragit® L con el Eudragit® FS 30 D.

Los polímeros acrílicos insolubles como por ejemplo el Eudragit® NE 30 D, el Eudragit® RL30D, el Eudragit® RS30D también se pueden usar solos, en combinación o en mezcla con polímeros pH-dependientes para formar un recubrimiento de barrera efectivo.

La cantidad de recubrimiento de barrera está preferiblemente entre 5% y 60% del peso de los microgránulos de inhibidor de bomba de protón en capas de recubrimiento entérico.

La formula cualitativa preferida basada en Eudragit® E-PO contiene pellets recubiertos entéricos equivalentes a 20 mg de omeprazol/tableta, Eudragit® E-PO como polímero de recubrimiento de barrera, dibutylsebacato como plastificante del recubrimiento de barrer, lauril sulfato de sodio y un aditivo para la dispersión del EP-O en solvente acuoso, estearato de magnesio como lubricante y una carga mineral de película de recubrimiento.

49
46

La cantidad de unidad de dicho compuesto se calcula con el fin de obtener las diferentes cantidades relativas de Eudragit® E-PO en los pellets de omeprazol de barrera y del recubrimiento entérico:

- 10% como la cantidad más baja para proveer un tiempo de liberación retrasada mínimo de 10 minutos,
- 30% para proveer un tiempo de liberación retrasada intermedio de aproximadamente 30 minutos
- 60% para proveer un valor máximo de 60 minutos de tiempo de liberación retrasada.

Opcionalmente, el recubrimiento de barrera comprende adicionalmente un agente opacificante, preferiblemente dióxido de titanio.

Un recubrimiento polimérico opcional final, soluble en condición ácida, como la película basada en hipromelosa, se aplica sobre el recubrimiento de barrera de base copolímero metacrílico.

De acuerdo a una realización preferida, el recubrimiento de barrera de base copolímero metacrílico se obtiene de una composición compuesta de los siguientes constituyentes:

- Eudragit® E-PO (copolímero metacrílico),
- Dibutylsebacato,
- Lauril Sulfato de Sodio
- Estearato de magnesio
- Dióxido de titanio
- Agua purificada.

La presente invención comprende al menos un antiácido en forma de gránulo.

El término "agente antiácido", o "antiácido(s)" como se usan aquí, se refieren a cualquier compuesto que reacciona con ácido clorhídrico para formar sal y agua. Los agentes antiácidos son totalmente descritos en las siguientes publicaciones incorporadas a este en su totalidad, como referencia: G.B. 925,001, a fielding et al., publicado en Mayo 1 de 1963; y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Vol. II, Edición 19, 886-890 (1995).

Los agentes antiácidos útiles aquí incluyen, pero no se limitan a: carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, hidroxí-carbonato de aluminio, carbonato dihidroxí aluminio de sodio, glicinato aluminio de magnesio, amino dihidroxí aluminio acetato, ácido dihidroxí aluminio acético, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfatos hidratados de aluminio magnesio, alúmina de magnesio, aluminio silicatos de magnesio, carbonato de magnesio, glicinato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, trisilicato de magnesio, sucralfato, bicarbonato y mezclas de estos.

Los grados clásicos de polvo de los agentes antiácidos muestran malas propiedades de tableteado, y malas propiedades organolépticas especialmente en lo relacionado a la sensación en la boca y el sabor. Por consiguiente, el agente antiácido se usa preferiblemente en forma de gránulos. Convenientemente, el antiácido se obtiene por granulación seca de CaCO_3 y/o $\text{Mg}(\text{OH})_2$ y/o $\text{Al}(\text{OH})_3$ con manitol, seguido por la granulación húmeda usando una solución húmeda de xilitol y/o sorbitol. Los gránulos antiácidos pueden opcionalmente incluir un agente de desintegración y/o un agente de permeabilización.

Convenientemente, los gránulos de antiácido según la invención presentan una distribución de tamaño de partícula entre 150 μm y 710 μm , preferiblemente entre 335 μm y 710 μm , de forma que al menos el 50%, y preferiblemente al menos el 70% de los gránulos tengan un tamaño de partícula entre 150 y 710 μm y menos del 20% de los gránulos tengan un tamaño de partícula de 150 μm . Los

tamaños de partícula son medidos según los métodos convencionales, preferiblemente por tamizado.

La tableta de la invención también incluye una mezcla de excipientes.

El agente diluyente se puede seleccionar de rellenos de tableta solubles en agua y/o insolubles en agua. El agente diluyente soluble en agua se compone de un poliol de menos de 13 átomos de carbono, en forma de material directamente compresible (con tamaño de partícula medio entre 100 y 500 micrones), en forma de un polvo, (con tamaño de partícula medio menor a 100 micrones), o una mezcla de estos. El poliol es preferiblemente seleccionado de un grupo consistente en manitol, xilitol, sorbitol y maltitol. El agente diluyente insoluble en agua es un derivado de la celulosa, preferiblemente la celulosa microcristalina.

El agente de desintegración es seleccionado de un grupo consistente en carboximetilcelulosa de sodio reticulada, crospovidona y sus mezclas. Una parte del agente de desintegración es favorablemente usado para la preparación de los gránulos antiácidos.

El agente lubricante es seleccionado de un grupo consistente en estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, Macrogol 6000 y sus mezclas. Una parte del lubricante se usa con un lubricante interno sólido, otra parte es convenientemente rociada sobre la superficie externa de la tableta.

El agente de tragado es seleccionado de un grupo consistente en almidón, almidón modificado o celulosa microcristalina.

El agente permeabilizante es seleccionado de un grupo consistente en sílice con una alta afinidad con solventes acuosos, como el Syloid®, maltodextrinas, beta-ciclodextrinas y sus mezclas. El agente de permeabilización habilita la creación de una red hidrofílica que mejora la penetración de la saliva y

la desintegración de la tableta. Una parte del agente permeabilizante se usa convenientemente para la preparación de los microgránulos antiácidos.

El endulzante puede ser seleccionado de un grupo consistente en aspartame, acesulfame de potasio, sacarinato de sodio, dihidrochalcona neohesperidina y sus mezclas.

El saborizante es convenientemente seleccionado para producir una combinación de rápida aparición y sabor dulce duradero, y obtener un "sabor a la redonda" en la boca, con diferentes texturizadores o aditivos.

Se prefiere particularmente una combinación de acesulfame de potasio como agente endulzante.

También se pueden adicionar agentes refrescantes para mejorar la sensación en la boca y proveer una sinergia con los saborizantes y endulzantes.

Según una realización preferida, la tableta tiene la siguiente composición:

i) Microgránulos de omeprazol con recubrimiento de barrera

- o Microgránulos de magnesio omeprazol en capas de recubrimiento entérico
- o Eudragit® E PO (copolímero metacrílico)
- o Dibutil sebacato
- o Lauril Sulfato de Sodio
- o Estearato de Magnesio
- o Agua purificada

Y opcionalmente

- o Dióxido de Titanio
- o Hipromelosa

- o Talco
- ii) **Gránulos de antiácido**
 - o CaCO_3
 - o Mg(OH)_2
 - o Manitol
 - o Sorbitol
 - o Agua purificada
- Y opcionalmente,
 - o Crospovidona
 - o Sílice
- iii) **Excipientes para la formulación de la tableta**
 - o Manitol o celulosa microcristalina
 - o Crospovidona o croscarmelosa
 - o Aspartame
 - o Saborizantes
 - o Sílice
 - o Estearato de Magnesio

Se usa agua como solvente y se remueve durante los procesos de recubrimiento y granulación.

En un aspecto de la invención, la tableta de la invención es una tableta multipartícula dispersable oralmente que se desintegra al contacto con la saliva, sin masticarla, en menos de 60 segundos, preferiblemente en menos de 40 segundos.

Según una realización preferida, la tableta dispersible oralmente tiene la siguiente composición:

- i) **Microgránulos de omeprazol con recubrimiento de barrera**

12- 54
51

- o Microgránulos de magnesio omeprazol en capas de recubrimiento entérico
- o Eudragit® E PO (copolímero metacrílico)
- o Dibutil sebacato
- o Lauril Sulfato de Sodio
- o Estearato de Magnesio
- o Agua purificada

Y opcionalmente

- o Dióxido de Titanio
- o Hipromelosa
- o Talco

ii) Gránulos de antiácido

- o CaCO_3
- o Mg(OH)_2
- o Manitol
- o Sorbitol
- o Agua purificada

Y opcionalmente,

- o Crospovidona
- o Sílice

iii) Excipientes para la formulación de la tableta

- o Manitol
- o Crospovidona
- o Aspartame
- o Saborizantes
- o Sílice
- o Estearato de Magnesio

Y opcionalmente

- o Agentes refrescantes

14 55 52

Según otra realización preferida, la tableta dispersible oralmente tiene la siguiente composición:

i) Microgránulos de omeprazol con recubrimiento de barrera

- o Microgránulos de magnesio omeprazol en capas de recubrimiento entérico
- o Eudragit® E PO (copolímero metacrílico)
- o Dibutil sebacato
- o Lauril Sulfato de Sodio
- o Estearato de Magnesio
- o Agua purificada

Y opcionalmente

- o Dióxido de Titanio
- o Hipromelosa
- o Talco

ii) Gránulos de antiácido

- o CaCO_3
- o Mg(OH)_2
- o Manitol
- o Sorbitol
- o Agua purificada

Y opcionalmente,

- o Crospovidona
- o Sílice

iii) Excipientes para la formulación de la tableta

- o Celulosa Microcristalina
- o Crospovidona
- o Aspartame
- o Saborizantes
- o Sílice

- o **Estearato de Magnesio**

Y opcionalmente

- o **Agentes refrescantes**

En otro aspecto de la invención, la invención es una tableta multipartícula masticable. Según una realización preferida, la tableta masticable tiene la siguiente composición:

i) Microgránulos de omeprazol con recubrimiento de barrera

- o **Microgránulos de magnesio omeprazol en capas de recubrimiento entérico**
- o **Eudragit® E PO (copolímero metacrílico)**
- o **Dibutil sebacato**
- o **Lauril Sulfato de Sodio**
- o **Estearato de Magnesio**
- o **Agua purificada**

Y opcionalmente

- o **Dióxido de Titanio**
- o **Hipromelosa**
- o **Talco**

ii) Gránulos de antiácido

- o **CaCO₃**
- o **Mg(OH)₂**
- o **Manitol**
- o **Sorbitol**
- o **Agua purificada**

Y opcionalmente,

- o **Crospovidona**
- o **Sílice**

iii) Excipientes para la formulación de la tableta

10- 57
54

- o Celulosa Microcristalina
 - o Croscarmelosa
 - o Aspartame
 - o Saborizantes
 - o Sílice
 - o Estearato de Magnesio
- Y opcionalmente
- o Agentes refrescantes

Según la realización más preferida, la tableta de la invención, ya sea dispersable oralmente o masticable, tiene la siguiente composición:

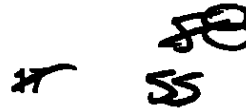
i) Microgránulos de omeprazol con recubrimiento de barrera

- o Microgránulos de magnesio omeprazol en capas de recubrimiento entérico
ca 100 mg/equivalente a 20 mg de omeprazol
- o Eudragit® E PO 10 – 60 mg
- o Dibutil sebacato 1 – 10 mg
- o Lauril Sulfato de Sodio 0.5 – 5 mg
- o Estearato de Magnesio 2.5 – 15 mg
- o Agua purificada —

ii) Gránulos de antiácido

- o CaCO₃ 350 – 900 mg
- o Mg(OH)₂ 100 – 250 mg
- o Manitol 70 – 330 mg
- o Sorbitol 30 – 90 mg
- o Crospovidona 0 – 50 mg
- o Sílice 0 – 10 mg
- o Agua purificada —

iii) Excipientes para la formulación de la tableta



o Agente diluyente	200 – 600 mg
o Agente de desintegración	50 – 300 mg
o Aspartame	10 – 40 mg
o Saborizantes	10 – 30 mg
o Sílice	5 – 15 mg
o Estearato de Magnesio	5 – 30 mg

Se usa agua como solvente y se remueve durante los procesos de recubrimiento y granulación.

La tableta, según la presente invención, muestra preferiblemente una capacidad enlazante del ácido mayor a 10 mEq/tableta y después de la administración a los pacientes, un rápido incremento inicial en el pH gástrico. Preferiblemente la capacidad enlazante del ácido está entre 10 y 25 mEq/tableta. El recubrimiento entérico de los microgránulos de inhibidor de bomba de protón cumple los requerimientos del USP para artículos con recubrimiento entérico. La liberación del inhibidor de bomba de protón en el ensayo de estado con buffer (pH 6.8) muestra no menos del 80% liberado en 30 minutos. Adicionalmente, la tableta es preferiblemente redonda, con un diámetro de menos de 20 mm. Alternativamente, la tableta puede ser en forma ovalada.

La tableta, de acuerdo a la invención, tiene una dureza de no menos de 15 N, preferiblemente entre 20 y 70 N, cuando se mide con el método de prueba de la European Pharmacopeia (Farmacopea Europea) (2.9.8).

La presente invención también se refiere al uso de una tableta como se describió anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de desórdenes gastrointestinales.

El término "desorden gastrointestinal", como se usa aquí, abarca cualquier aflicción, enfermedad u otro(s) desorden(es) del tracto intestinas superior. Dichos desórdenes incluyen, por ejemplo, ardor, acidez estomacal, ingestión ácida, mal de estómago y/o dolor asociado con ardor, acidez estomacal e ingestión ácida; hinchazón, llenura, dispepsia, hernia del hiato, esofagitis, ardor nocturno, esofagitis erosiva, desórdenes no manifestados por la presencia de úlceras en la mucosa gástrica, incluyendo gastritis activa crónica o atrófica, síndrome de Zollinger-Ellison, dispepsia no ulcerosa, enfermedad de reflujo de esófago y desórdenes gástricos de motilidad; enfermedad de úlcera péptica como por ejemplo pre-pilórico, úlceras duodenales menores y/o gástricas, y combinaciones de estos. El tratamiento preferido de la presente invención es para ardor con y sin dolor estomacal, dispepsia, esofagitis, gastritis crónica activa o atrófica y enfermedad de reflujo de esófago.

La tableta es administrada de una a varias veces al día, preferiblemente una o dos diarias. La dosis típica diaria de las sustancias activas varía y dependerá de varios factores como los requerimientos individuales de los pacientes, y de la enfermedad. En general, cada tableta comprenderá de 10 – 80 mg del inhibidor de bomba de protón y 200 – 1500 mg de agentes antiácidos.

La invención se ilustra en más detalle en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Pruebas de formulaciones con y sin capa de recubrimiento de barrera

Las pruebas de estabilidad se han llevado a cabo sobre los siguientes ejemplos:

- **Tabletas de unidad múltiple que contienen pellets con recubrimiento entérico de magnesio omeprazol sin ningún recubrimiento de barrera,**

- **Tabletas de unidad múltiple que contienen pellets con recubrimiento entérico de magnesio omeprazol protegido con un recubrimiento de barrera de Eudragit® E-PO (copolímero metacrílico)**
- **Tabletas de unidad múltiple que contienen pellets con recubrimiento entérico de magnesio omeprazol protegido con un recubrimiento de barrera de Eudragit® L D 30 y FS 30D.**

Estas pruebas de estabilidad se han realizado en blisters formadas de aluminio/aluminio frío en condiciones clásicas de I.C.H. (25°C / 60% RH - 30°C / 60% RH - 40°C / 75% RH).

Resultados

Los pellets con recubrimiento entérico de magnesio omeprazol sin ningún recubrimiento de barrera muestran una resistencia entérica insatisfactoria, justificando la necesidad de un recubrimiento de barrera.

La estabilidad del omeprazol en estas tabletas preliminares es satisfactoria.

Ejemplo 2

Para promover una capacidad enlazante del ácido ≥ 10 mEq/tableta, y tener en cuenta las buenas propiedades físicas de la tableta (comportamiento al tableteado, propiedades organolépticas y tiempo de desintegración corto), se han explorado diferentes formulaciones del agente antiácido.

La granulación de los compuestos granulados es preferida. Se puede realizar granulación simple, o granulación seguida de una fase ligera recubierta, con el fin de obtener un mejor sabor y mejor comportamiento físico de los granulados.

Adicionalmente, la introducción de un relleno tiene en cuenta el buen sabor y el comportamiento físico en la mezcla seca de los antiácidos. La humidificación y el granulado con diferentes soluciones enlazantes acuosas pueden adicionalmente fortalecer esas características. Se obtuvieron los mejores resultados al combinar

12% de manitol en mezcla seca, seguida por la granulación con solución de xilitol o sorbitol.

La formulación de antiácido más preferida o una múltiple de ésta, es la siguiente:

Componentes	Formula Unitaria (mg)	Fórmula porcentual (%)
CaCO ₃	350	63.6
Mg(OH) ₂	100	18.2
Manitol	66.7	12.1
Sorbitol	33.3	6.1
Peso Total	550	100

Otra composición preferida comprende magnesio omeprazol en una cantidad correspondiente a 20 mg de omeprazol, 770 mg de CaCO₃ y 220 mg de Mg(OH)₂.

Componentes	Formula Unitaria (mg)	Fórmula porcentual (%)
CaCO ₃	770	57.0
Mg(OH) ₂	220	16.3
Manitol	293	21.8
Sorbitol	64	4.9
Peso Total	1347	100

Ejemplo 3

Se preparó la siguiente formulación:

Componentes	Formula Unitaria (mg)	Fórmula porcentual (%)
E.P.C.O con recubrimiento de barrera	Suminsitrando 20 mg de omeprazol	Dependiendo de la cantidad de recubrimiento
Granulados de antiácido	550 mg	39.3
Manitol	c. s. Para la tableta dependiendo de la cantidad de E.P.C.O con recubrimiento de barrera	

Cosprovidona	210	15
Apartame	28	2
Saborizante	11.5	0.82
Sílice	7	0.5
Estearato de magnesio	14	1
Peso Total	1400	100

E.P.C.O = Microgránulos con recubrimiento entérico que comprenden magnesio omeprazol.

Con una forma bi-convexa específica, las tabletas redondas de 17 mm obtenidas son satisfactorias en lo relacionado a sus características de rápida dispersión en la boca:

- Tiempo de desintegración en la boca entre 25 y 35 segundos.
- No hay sabor a tiza ni sensación granular.
- Buen perfil de sabor con un efecto refrescante placentero en la boca.

Ejemplo 4

Se prepararon lotes según la formula:

Componentes	EPO 10% (mg)	EPO 30% (mg)	EPO 60% (mg)
<u>E.P.C.O con recubrimiento de barrera</u>			
E.C.O.P. (4)	100	100	100
Equivalente a omeprazol (1)	(20)	(20)	(20)
Eudragit E-PO	10	30	60
Dibutylsebacato	1.5	4.5	9.0
Laurilsulfato de Na	0.75	2.25	4.5
Estearato de Magnesio	2.5	7.5	15.0
Agua purificada (2)	—	—	—
Total E.C.O.P. con recubrimiento de barrera	114.75	114.25	188.5
<u>Gránulos antiácidos</u>			
CaCO ₃	350	350	350
Mg(OH) ₂	100	100	100
Manitol	66.67	66.67	66.67
Sorbitol	33.33	33.33	33.33
Agua purificada (2)	—	—	—

Total gránulos antiácidos	550	550	550
Formula del tableteado			
Manitol (3)	484.75	435.25	391
Crospovidona	210	210	210
Aspartame	28	28	28
Saborizante	11.5	11.5	11.5
S�lce	7	7	7
Estearato de Magnesio	14	14	14
Peso total unitario de la tableta	1400	1400	1400

- (1): para un contenido teórico de Omeprazol de E.C.O.P. del 20%.
- (2): Agua usada como un solvente, eliminada durante los procesos de recubrimiento y granulación.
- (3): Cantidad de manitol ajustada para mantener el peso unitario de la tableta en 1400 mg.
- (4): E.C.O.P: Pellets con recubrimiento entérico que comprenden magnesio omeprazol.

El proceso de preparación de la formula anterior:

- Pellets de Omeprazol con recubrimiento entérico. Los pellets que contenían magnesio omeprazol fueron preparados según WO 96/01623, incorporado a este como referencia. Los pellets se prepararon de acuerdo con el ejemplo 2 de WO96/01623.

- Recubrimiento de barrera de los pellets de omeprazol con recubrimiento entérico: Se recubrieron 2000 g de pellets de omeprazol con recubrimiento entérico, en un lecho fluidizado. Después del recubrimiento, el producto fue secado en un lecho fluidizado.

- Granulación de antiácidos:

Un lote de tamaño de 1.650 Kg equivalente a 3000 unidades, dosificado con 350 + 100 mg.

Premezcla seca de antiácidos + manitol en un granulador mezclador rotatorio.

Humidificación de la mezcla seca con una solución acuosa de sorbitol.

Granulación al final de la humidificación.

Transferencia de la masa húmeda en un lecho fluidizado y secado.

- Tableteado

Mezclado de los pellets de omeprazol con recubrimiento de barrera, los gránulos antiácidos y los excipientes de tableta en un mezclador volumétrico.

Tableteado en una máquina rotatoria de laboratorio, equipada con 3 perforadores de forma específica y 17 mm de diámetro adaptados al peso unitario de 1400 mg.

- Operaciones de empaque

Realizados en blisters formadas de aluminio / aluminio frío con el repujado del número del lote.

Resultados

LOTE	EPO 10%	EPO 30%	EPO 60%
Peso promedio	1407 mg	1400 mg	1405 mg
Espesor promedio	5.7 mm	5.7 mm	5.7 mm
Resistencia promedio de compresión	31 N	26 N	26 N
Desmenuzamiento (Friability)	2.9%	5.4% (2)	3.3%
Tiempo de desintegración (en la boca)	31 s	29 s	27 s
Resistencia a los ácidos (después de 5 minutos en pH de 6.8)	5.6% disuelto	2.3% disuelto	8.8% disuelto
Evaluación del recubrimiento de barrera (en pH 6.8)	2.1% en 10 min	4.5% en 30 min	4.9% en 60 min
Capacidad de neutralización del ácido	10.0 mEq/tab	10.3 mEq/tab	10.8 mEq/tab
Ensayo de Omeprazol	20.3 mg (101.5% teoría)	19.8 mg (99.9% teoría)	19.7 mg (98.5% teoría)

La capacidad total enlazante del ácido (capacidad de neutralización de ácido) se determinó de acuerdo al método USP 24. Todos los resultados cumplen la especificación esperada, como por ejemplo el valor ≥ 10 mEq/tableta.

Ejemplo 5

Se prepararon las siguientes formulaciones con las formulas unitarias a continuación:

Componentes	Tableta dispersible oralmente (mg)	Tableta masticable
E.C.O.P con recubrimiento de barrera	Suministrando 20 mg de omeprazol (cantidad dependiendo del factor de recubrimiento)	
Granulados antiácidos	1347 mg	

24 65 62

Celulosa microcristalina	Cant.suf. para la tableta, dependiendo de la cantidad de E.C.O.P. con recubrimiento de barrera	
Cosprovidona	180	0/
Croscarmelosa	0/	60
Aspartame	16,8	
Acesulfame K	11,2	
Saborizante	16,4	
Agentes refrescantes	1,2	
Sílice	10	
Estearato de magnesio	20	
Peso Total	2000	2000

Se preparó la siguiente formulación

E.C.O.P. = microgránulos con recubrimiento entérico que comprenden magnesio omeprazol.

Tabletas redondas de 18 mm, con una forma plana, se obtuvieron satisfactoriamente con respecto a sus características de fácil dispersión en la boca, con y sin masticado, respectivamente:

- sensación granular aceptable en la boca
- peso unitario de tableta y tamaño aceptables para desintegración en la boca.

Ejemplo 6

Se prepararon los siguientes lotes según la siguiente formula

Componentes	EPO 10% (mg)	EPO 30% (mg)	EPO 60% (mg)
E.P.C.O con recubrimiento de barrera			
E.C.O.P. (4)	100	100	100
Equivalente a omeprazol (1)	(20)	(20)	(20)
Eudragit E-PO	10	30	60
Dibutylsebacato	1.5	4.5	9.0
Laurilsulfato de Na	0.75	2.25	4.5
Estearato de Magnesio	2.5	7.5	15.0
Dióxido de titanio	4,0	4,0	4,0
Hipromelosa	3,6	3,6	3,6
Talco	0,89	0,89	0,89

Agua purificada (2)	—	—	—
Total E.C.O.P. con recubrimiento de barrera	123	154	200
Gránulos antiácidos			
CaCO ₃	770	770	770
Mg(OH) ₂	220	220	220
Manitol	293	293	293
Sorbitol	84	84	84
Agua purificada (2)	—	—	—
Total gránulos antiácidos	1347	1347	1347
Formula del tableteado			
Celulosa Microcristalina (3)	29460	435	391
Croscamelosa	16,8	60	60
Aspartame	11,5	16,8	16,8
Acesulfame K	16,4	11,5	11,5
Saborizante	1,2	16,4	16,4
Agente refrescante	10	1,2	1,2
Sílice	20	10	10
Estearato de Magnesio		20	20
Peso total unitario de la tableta	2000	2000	2000

- (1): para un contenido teórico de Omeprazol de E.C.O.P. del 20%.
- (2): Agua usada como un solvente, eliminada durante los procesos de recubrimiento y granulación.
- (3): Cantidad de celulosa microcristalina ajustada en función del contenido actual de omeprazol de E.C.O.P. para mantener el peso unitario de la tableta en 2000 mg.
- (4): E.C.O.P: Pellets con recubrimiento entérico que comprenden magnesio omeprazol.

El proceso de preparación de la formula anterior:

- Paso 1: Preparación de los Pellets de Omeprazol con recubrimiento entérico (E.C.O.P.)

Los pellets que contenían magnesio omeprazol fueron preparados según WO 96/01623, incorporado a este como referencia. Los pellets se prepararon de acuerdo con el ejemplo 2 de WO 96/01623.

- Paso 2: Recubrimiento de barrera de los pellets de omeprazol con recubrimiento entérico: Se recubrieron 1000 g de pellets de omeprazol con recubrimiento entérico, en un lecho fluidizado. Después del recubrimiento, el producto fue secado en un lecho fluidizado.

- Paso 3: Granulación de antiácidos:

Un lote de tamaño de 2,540 Kg equivalente a 1800 unidades, dosificadas con 720 + 220 mg.

Premezcla seca de antiácidos + manitol en un granulador mezclador rotatorio.

Humidificación de la mezcla seca con una solución acuosa de sorbitol.

Granulación al final de la humidificación.

Transferencia de la masa húmeda en un lecho fluidizado y secado.

- Paso 4: Tableteado

Mezclado de los pellets de omeprazol con recubrimiento de barrera, los gránulos antiácidos y los excipientes de tableta en un mezclador volumétrico.

Tableteado en una máquina rotatoria de laboratorio, equipada con 3 perforadores de forma específica y 18 mm de diámetro adaptados al peso unitario de 2000 mg.

Velocidad de rotación de 25 rpm.

- Operaciones de empaque

Realizados en blisters formadas de aluminio / aluminio frío con el repujado del número del lote.

Resultados

LOTE	EPO 10%	EPO 30%	EPO 60%
Peso promedio	1999 mg	2016 mg	1984 mg
Espesor promedio	5.5 mm	5.6 mm	5.6 mm
Resistencia promedio de compresión	64 N	54 N	54 N
Friabilidad	0.7 %	1 %	0.8 %
Tiempo de desintegración (en la boca)	55 s	50 s	50 s
Resistencia a los ácidos (después de 5 minutos en pH de 6.8)	11 % disuelto	17 % disuelto	8 % disuelto
Disolución en pH 6.8 (después de la etapa de resistencia a los ácidos)	81 % en 30 min	79 % en 30 min	90 % en 30 min
Evaluación del recubrimiento de barrera (en pH 6.8)	3 % en 10 min	1 % en 30 min	4 % en 30 min
Capacidad de neutralización del ácido	22.0 mEq/tab	23 mEq/tab	22 mEq/tab
Ensayo de Omeprazol	20.3 mg (101.3 % teoría)	19.9 mg (99.4 % teoría)	19.6 mg (97.8 % teoría)

La capacidad total enlazante del ácido (capacidad de neutralización de ácido) se determinó de acuerdo al método USP 24. Todos los resultados cumplen la especificación esperada, como por ejemplo el valor ≥ 10 mEq/tableta.

Ejemplo 7

Tabletas que contenían E.C.P.O con recubrimiento de barrera equivalente a 10 mg de omeprazol y gránulos de antiácido equivalentes a 495 mg de antiácidos y mitades de las cantidades de los demás ingredientes se prepararon siguiendo los pasos 1 a 3 de los procesos descritos en el ejemplo 6.

Paso 4: Tableteado

Mezclado de los pellets de omeprazol con recubrimiento de barrera, los gránulos antiácidos y los excipientes de tableta en un mezclador volumétrico.

Tableteado en una máquina rotatoria de laboratorio, equipada con 3 perforadores de forma específica y 14 mm de diámetro adaptados al peso unitario de 1000 mg.

Velocidad de rotación de 25 rpm.

METODOS ANALÍTICOS USADOS en los ejemplos presentes

1. Liberación de omeprazol

Se realizaron varias pruebas para seguir la liberación del omeprazol de las formulaciones: ECOP, ECOP protegido y Flashtab®.

1.1 Resistencia al ácido después de 5 minutos de dispersión, en pH 6.8

Aparato	2 (paletas)
Rotación	100 $\pm$ 4 rpm
Medio	10 mL de Buffer de pH 6.8 durante 5 minutos y adición de 740 mL de ácido clorhídrico 0.1 N. Buffer de pH 6.8: 75 mL de ácido clorhídrico 0.1 N, 25 mL de fosfato de sodio tribásico 0.2M, ajuste a pH 6.8 con ácido clorhídrico 2 N.

5 minutos: simulación del tiempo de tránsito en y justo después de la boca.

- Temperatura:** 37 ± 0.5°C
- Muestra:** 1 tableta o una cantidad de un material en proceso equivalente a 20 mg de omeprazol.
- Tiempo:** 2 horas después de la adición de sal de ácido clorhídrico (total: 2h, 05 min).
- Análisis:** por medio del método HPLC descrito para Ensayo sobre el insoluble recuperado mediante filtración.

1.1 Evaluación del recubrimiento de barrera en pH 6.8

- Aparato** 2 (paletas)
- Rotación** 100 ± 4 rpm
- Medio** 500 mL de Buffer de pH 6.8 (como el anterior)
- Temperatura:** 37 ± 0.5°C
- Muestra:** 1 tableta o una cantidad de un material en proceso equivalente a 20 mg de omeprazol.
- Tiempo:** 10, 30 y 60 minutos
- Análisis:** Detección en línea espectrofotométrica de UV a 300 nm.

2.1 Capacidad de neutralización del ácido (ejemplo 4)

El método se describe en USP 24, página 1863 <301> para tabletas no masticables sin adición de alcohol.

2.2 Capacidad de neutralización del ácido (ejemplo 6)

Se determinó a un pH constante usando un titulador Karl Fisher.

Determinación del ácido consumido después de 10 minutos y 30 minutos.

Equivalente a una tableta en un beaker con 5 ml de agua acidificada (pH 3.0), puesto en un baño de agua con termostato a 37°C, 15 minutos.

Adición de 30 ml de agua acidificada a 37°C.

Titulación con HCl 1M, y titulador dispuesto como un pH-stat a 3.0.

3. Ensayo de Omeprazol

Un método HPLC:	Condiciones descritas a continuación
Columna:	C18 – 250 x 4.6 mm – 5μ con una pre-columna de 3mm
Temperatura de la columna:	40°C
Fase móvil	Mezcla de acetonitrilo, 2% v/v de solución de trietanolamina (50:50) ajustada a pH 8.50 ± 0.05 con ácido fosfórico.
Caudal	0.7 mL: min
Inyección	20 μL
Detección	300 nm
Solvente de extracción	Mezcla de acetonitrilo, 2% v/v de solución de trietanolamina (50:50)
Nivel de concentración	0.01 mg/mL

REIVINDICACIONES

1. Tableta de multipartícula que se desintegra en la boca y que contiene:

- i) Un agente inhibidor de bomba de protón, en particular del tipo benzimidazole, en forma de microgránulos en capas de recubrimiento entérico que son recubiertos con al menos un recubrimiento de barrera que proteja el recubrimiento entérico de la disolución y/o desintegración durante el transporte de los microgránulos al intestino delgado;**
- ii) Al menos un antiácido en forma de gránulos, y;**
- iii) Una mezcla de excipientes que comprenden al menos un agente desintegrador, un agente diluyente y un lubricante.**

2. La tableta de acuerdo a cualquiera las reivindicaciones 1, caracterizada porque el agente inhibidor de bomba de protón es omeprazol o una sal alcalina de este.

3. La tableta según la reivindicación 2, caracterizada porque el agente inhibidor de bomba de protón es el isómero (S) de omeprazol o sal alcalina de este.

4. La tableta según las reivindicaciones 2 y 3, caracterizada porque el agente inhibidor de bomba de protón es una sal de magnesio de, ya sea omeprazol o el isómero S de omeprazol.

5. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque el inhibidor de bomba de protón es lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol o leminoprazol o una sal alcalina de cualquiera de estos compuestos o un enantiómero simple de estos.

6. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el agente inhibidor de bomba de protones está presente en forma de microgránulos en capas de recubrimiento entérico que consiste en un núcleo que incluye dicho agente o una sal alcalina de este, opcionalmente combinada con un compuesto de reacción alcalina. El núcleo está cubierto por una capa separadora y una capa de recubrimiento entérico; y que los microgránulos con recubrimiento entérico son sobrecubiertos con una capa de barrera.

7. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el tamaño de partícula de los microgránulos con recubrimiento entérico está en un rango entre 100 y 800 micrones, preferiblemente entre 200 y 500 micrones.

8. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el recubrimiento de barrera es una película de base copolímero metacrílico.

9. La tableta según la reivindicación 8 caracterizada porque la capa de barrera se prepara a partir de un copolímero metacrílico con un tamaño de partícula de los copolímeros en el cual al menos el 90% es de 315 μm .

10. La tableta según las reivindicaciones 8 a 9, caracterizada porque la capa de barrera se prepara a partir de un copolímero metacrílico en una dispersión en base agua.

11. La tableta según las reivindicaciones 8 a 10, caracterizada porque la capa de recubrimiento de barrera basada en el copolímero metacrílico, basado en una película protectora, incluye un copolímero metacrilato de butilo/ (2-dimetilaminoetil)metacrilato/metil metacrilato (1:2:1).

12. La tableta según una de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizada porque la cantidad de recubrimiento de barrera representa de 5 a 60% en peso de los microgránulos con recubrimiento entérico.

13. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, caracterizada porque la capa de barrera basada en un copolímero metacrílico se obtiene de una composición que contiene los siguientes constituyentes:

- Eudragit® E-PO (copolímero metacrílico),
- Dibutil sebacato,
- Lauril Sulfato de Sodio
- Estearato de magnesio
- Dióxido de titanio
- Agua purificada.

14. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque el antiácido está basado en CaCO_3 y/o $\text{Mg}(\text{OH})_2$ y/o $\text{Al}(\text{OH})_3$.

15. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque los gránulos antiácidos incluyen un agente de desintegración y/o un agente permeabilizante.

16. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque al menos el 50%, y preferiblemente el 70% de los gránulos antiácidos tienen un tamaño de partícula en el rango de 150 y 170 μm , y menos del 20% de los gránulos tienen un tamaño de partícula menor de 150 μm .

17. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizada porque el diluyente es un poliol de menos de 13 átomos de carbono o un derivado celulósico.

18. La tableta según la reivindicación 17 caracterizada porque el poliol de menos de 13 átomos de carbono es manitol, xilitol, sorbitos y/o maltitol.

19. La tableta según la reivindicación 17 caracterizada porque el derivado celulósico es celulosa microcristalina.

20. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada porque el agente de desintegración es seleccionado de un grupo consistente en carboximetilcelulosa reticulada, crospovidona y sus mezclas.

21. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizada porque contiene estearato de magnesio como lubricante.

22. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada porque incluye adicionalmente uno o más excipientes seleccionados de un grupo de un agente de "tragado", un agente permeabilizante, endulzantes, saborizantes, agentes refrescantes y colores.

23. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizada porque incluye de 10 a 80 mg de omeprazol o una sal alcalina de este, y 200 – 1500 mg de agentes antiácidos.

24. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizada porque contiene magnesio omeprazole en una cantidad correspondiente a 20 mg de omeprazol, agentes antiácidos en una cantidad de 450 mg, preferiblemente 350 mg de CaCO_3 y 100 mg de $\text{Mg}(\text{OH})_2$.

25. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizada porque contiene magnesio omeprazol en una cantidad de 20 mg de omeprazol,

agentes antiácidos en una cantidad de 990 mg, preferiblemente 770 mg de CaCO_3 y 220 mg de Mg(OH)_2 .

26. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizada porque contiene magnesio omeprazol en una cantidad de 10 mg de omeprazol, agentes antiácidos en una cantidad de 495 mg, preferiblemente 385 mg de CaCO_3 y 110 mg de Mg(OH)_2 .

27. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, caracterizada porque tiene una dureza de no menos de 15 N, preferiblemente entre 20 y 70 N.

28. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, caracterizada porque es dispersable oralmente y se desintegra al contacto con la saliva en la boca, sin masticarla, en menos de 60 segundos.

29. La tableta dispersable oralmente según la reivindicación 28, caracterizada porque tiene la siguiente composición:

- i) Microgránulos de omeprazol con recubrimiento de barrera
 - o Microgránulos de magnesio omeprazol en capas de recubrimiento entérico
 - o Eudragit® E PO (copolímero metacrílico)
 - o Dibutil sebacato
 - o Lauril Sulfato de Sodio
 - o Estearato de Magnesio
 - o Agua purificada
 - Y opcionalmente
 - o Dióxido de Titanio
 - o Hipromelosa
 - o Talco
- ii) Gránulos de antiácido

- o CaCO_3
- o Mg(OH)_2
- o Manitol
- o Sorbitol
- o Agua purificada

Y opcionalmente,

- o Crospovidona
- o Sílice

iii) Excipientes para la formulación de la tableta

- o Celulosa microcristalina
- o Crospovidona
- o Aspartame
- o Saborizantes
- o Sílice
- o Estearato de Magnesio

Y opcionalmente,

- o Agentes refrescantes

30. La tableta multipartícula dispersable oralmente según cualquiera de las reivindicaciones 28 a 29 caracterizada porque se desintegra en menos de 40 segundos.

31. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 caracterizada porque es masticable.

32. La tableta masticable según la reivindicación 31 que tiene la siguiente composición:

i) Microgránulos de omeprazol con recubrimiento de barrera

- o Microgránulos de magnesio omeprazol en capas de recubrimiento entérico

- Eudragit® E PO (copolímero metacrílico)
- Dibutil sebacato
- Lauril Sulfato de Sodio
- Estearato de Magnesio
- Agua purificada

Y opcionalmente

- Dióxido de Titanio
- Hipromelosa
- Talco

ii) Gránulos de antiácido

- CaCO_3
- Mg(OH)_2
- Manitol
- Sorbitol
- Agua purificada

Y opcionalmente,

- Crospovidona
- Sílice

iii) Excipientes para la formulación de la tableta

- Celulosa microcristalina
- Croscarmelosa
- Aspartame
- Saborizantes
- Sílice
- Estearato de Magnesio

Y opcionalmente

- Agentes refrescantes

33. El proceso para la fabricación de una tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, caracterizadas porque el inhibidor de bomba de protón se

prepara en forma de microgránulos con recubrimiento entérico que son recubiertos por rociado con una capa barrera y mezclados con los gránulos del antiácido y una mezcla del agente desintegrador, el agente diluyente y un lubricante.

34. El proceso según la reivindicación 33 caracterizado porque un lubricante es rociado sobre la superficie de la tableta.

35. El proceso según las reivindicaciones 33 a 34 caracterizado porque el antiácido se obtiene por granulación seca de CaCO_3 y/o Mg(OH)_2 o Al(OH)_3 con manitol, seguido por la granulación húmeda usando una solución de xilitol y/o sorbitol.

36. El uso de una tableta según las reivindicaciones 1 a 32 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de desordenes gastrointestinales.

37. Un método para el tratamiento de desordenes gastrointestinales que comprende la administración de una tableta, como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, a un paciente que sufre de desordenes gastrointestinales.

SOLICITUD PCT

Original (para PRESENTACION) - impreso el 09.07.2002 - 02:29:17 PM

VIII-2-1	Declaración: Derecho de solicitud y otorgamiento de una patente Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en lo que refiere a la fecha de registro internacional para aplicar y para que sea otorgada una patente (Regulación 4.17 (ii) y 51 Bls.1(a) (ii)), en un caso donde la declaración bajo la Regulación 4.17 (iv) no sea adecuada Nombre:	en relación con la solicitud internacional Astrazeneca AB está autorizada para solicitar y para que le sea otorgada una patente en virtud de lo siguiente:
VIII-2-1 (ii)		Astrazeneca AB está autorizada como empleador del inventor, PILBRANT, Ake
VIII-2-1 (iv)		una cesión de CRIERE, Bruno a Astrazeneca AB , con fecha Agosto 28, 2001 (28.08.2001)
VIII-2-1 (iv)		una cesión de NOURI, Nourredine a Astrazeneca AB , con fecha Julio 30. 2001 (30.07.2001)
VIII-2-1 (iv)		una cesión de SUPLIE, Pascal a Astrazeneca AB , con fecha Agosto 28, 2001 (28.08.2001)
VIII-2-1 (iv)		una cesión de ZUCCARELLI, Jean-Marc a Astrazeneca AB , con fecha Julio 19. 2001 (19.07.2001)
VIII-2-1- (ix)	Esta declaración se lleva a cabo para fines de:	todas las designaciones, excepto la designación de los Estados Unidos de América


MARTHA LUCIA ARCHIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1323/88 MINJUSTICIA

80
77

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 09.07.2002 02:29:17 PM

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)). In a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name:	in relation to this international application ASTRAZENECA AB is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1 (ii)		ASTRAZENECA AB was entitled as employer of the inventor, PILBRANT, Åke
VIII-2-1 (iv)		an assignment from CRIERE, Bruno to ASTRAZENECA AB, dated 28 August 2001 (28.08.2001)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from NOURI, Nourredine to ASTRAZENECA AB, dated 30 July 2001 (30.07.2001)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from SUPLIE, Pascal to ASTRAZENECA AB, dated 28 August 2001 (28.08.2001)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from ZUCCARELLI, Jean-Marc to ASTRAZENECA AB, dated 19 July 2001 (19.07.2001)
VIII-2-1 (ix)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD [1]

- | | |
|---|--------|
| ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente | [X] 1 |
| ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [X] 1 |
| ◆ Descripción de la invención | [X] 42 |
| ◆ Dibujos de ser estos pertinentes | [] |
| ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas | [X] 2 |

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL [1]

- ◆ 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 [1]

- ◆ **Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado I** []
- ◆ **Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud** []
- ◆ **Representación gráfica del esquema trazado** []
- ◆ **Comprobante de pago de las tasas establecidas** []

COMPLETA

INCOMPLETA []

Firma Responsabile

INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha Radicación : 0402774 0063990 Folios 79

Fecha (UTC): 2024-01-16 16:04:20

Transite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HNC1 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Jose Antonio Lloreda
Apoderado
Astrazeneca AB

Oficio N°
01718

ASUNTO:	Radicación N°	04 002774
	Solicitud Internacional	PCT/SE2002/01370
	Fecha inicio fase nacional	16/02/04
	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.

73 FEB. 2004

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